PROYECTO CIENTÍFICO COOPERATIVO

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE A CORUÑA (INIBIC)

ÁREA 1. ENVEJECIMIENTO, INFLAMACIÓN Y MEDICINA REGENERATIVA

Introducción

Actualmente, el área de Envejecimiento, Inflamación y Medicina Regenerativa está constituido por cinco 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; un cuarto [Terapia Celular y Medicina Regenerativa (TCMR)] se incorporó en 2017 como grupo consolidado. Y, por último, el quinto grupo [Imagen molecular y Terapia (ImMo-TEP) que se incorporó en 2019. Todos ellos son grupos multidisciplinares compuestos en su mayoría por investigadores clínicos y básicos y profesores de la Universidad de A Coruña de los Departamentos de Fisioterapia, Medicina y Ciencias Biomédicas, y Químicas, que cuentan con una experiencia de más de 25 años.

Envejecimiento e Inflamación (ENVEINF)

Presentación del grupo

El grupo de ***Envejecimiento e Inflamación*** del INIBIC dirigido desde hace más de 15 años por la ***Dra. López-Armada*** se centra en el estudio de 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. Actualmente está constituido por 5 clínicos, 3 biólogos y un profesor de fisioterapia; además de un número variable de estudiantes.

La Dra. López-Armada coordina este grupo desde el año 2007 en el que obtuvo un contrato FIS Miguel Servet, y comenzó su actividad como investigador 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. Destacar también, su interés 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 con la participación en más de 30 proyectos (18 de ellos como IP), publicación de 50 artículos, 5 capítulos de libro, 7 revisiones; y la presentación alrededor de 300 comunicaciones entre Congresos Nacionales e Internacionales. Asimismo, está integrada en diversas Redes y Agrupaciones de Investigación (RICORS: Red de Inflamación e Inmunopatología de órganos y sistemas; FRAILNET: Red Gallega de Fragilidad).

Asimismo, y como ya se ha mencionado, el desarrollo de la línea de investigación de este grupo ha sido posible gracias a la incorporación y colaboración de investigadores clínicos. En particular, de la Unidad de Diálisis Peritoneal, así como del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de A Coruña. Además, la presencia en el 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.

De este modo, la actividad del grupo se organiza alrededor de dos líneas principales:

1. Una primera línea, que ha sido tradicionalmente la línea principal del grupo, el estudio de mecanismos implicados en el daño y reparación tisular en diferentes **patologías articulares,** en particular en la artritis reumatoide y la artrosis, **y en el efecto de la dieta** sobre estas patologías.
2. Una segunda línea que surge de la colaboración con el Servicio de Diálisis de nuestro hospital centrada en el estudio de los procesos conducentes al fracaso terapéutico de la **diálisis peritoneal.**

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

El plan de actividad para los próximos años tiene **dos objetivos científicos esenciales**, acordes con la línea principal del grupo que es el estudio de los ***mecanismos de daño y reparación tisular*** en enfermedades asociadas al ***envejecimiento*** con especial énfasis en la ***prevención*** de estos procesos de deterioro que caracterizan el envejecimiento.

1. El primer objetivo se centra en la que ha sido tradicionalmente la línea principal del grupo, el estudio de mecanismos implicados en el daño y reparación tisular en diferentes **patologías articulares,** en particular en la artritis reumatoide y la artrosis, **y en el efecto de la dieta** sobre estas patologías. En este sentido, gran parte de los esfuerzos de los próximos años, estarán destinados a continuar con el desarrollo del último proyecto FIS concedido **(PI21/01969. Estudio de la relación entre la disfunción mitocondrial y la activación inflamatoria en células mononucleares de sangre periférica en la artritis reumatoide. Efecto de una dieta antioxidante)** y del que hemos solicitado una prórroga**;** así

como el proyecto de Excelencia de la Axencia Galega de Innovación concedido este año a la coordinadora del grupo **(IN607D. Estudio da relación entre la mitofagia y la respuesta inflamatoria del tejido sinovial en pacientes con artritis reumatoide. Efecto de una dieta antioxidante);** además de contribuir con la Red RICORS RD21/0002/0009. Inflamación e Inmunopatología de órganos y Sistemas en Enfermedades Inflamatorias, en la que participo como investigador colaborador.

El desarrollo de estos proyectos nos permitirá profundizar en la conexión entre la disfunción mitocondrial y la activación inflamatoria en dos actores principales de la artritis reumatoide, como son las células sinoviales y las células mononucleares de sangre periférica, buscando resultados que puedan trasladarse al ámbito clínico; además de potenciar el estudio de posibles estrategias preventivas, como el aporte de resveratrol u otros agentes nutricionales a la dieta, ya que consideramos que podrían proporcionar una potencial ventana terapéutica para modular el riesgo de padecer AR o influir en su curso.

Así mismo, dado que múltiples pruebas sugieren que los procesos patológicos en la AR pueden ser moldeados por mecanismos epigenéticos y que la nutrición puede modificar la epigenética y que a su vez las mitocondrias están implicadas en la regulación epigenética, plantearemos nuevos proyectos para intentar definir si esta relación está involucrada en la fisiopatología de la AR.

Por último, y en relación con el aspecto formativo, es nuestra intención que el desarrollo de este objetivo específico de lugar a dos tesis doctorales, además de diversos trabajos de TFM y TFG.

2. El segundo objetivo científico está focalizado en el estudio de los **procesos conducentes al fracaso terapéutico de la diálisis peritoneal**. Como ya se ha comentado esta línea es reflejo de la intensa colaboración que mantenemos con el Servicio Clínico de Diálisis Peritoneal de nuestro Hospital, con una amplia experiencia investigadora en monitorización del funcionamiento peritoneal que ha permitido el desarrollo de varios proyectos públicos y privados (**PI15/02218; PI18/01803 y Fundación Eugenio Rodríguez Pascual 2022)** cuyo desarrollo ha permitido evidenciar la implicación de la mitocondria en la fisiopatología de la membrana peritoneal, tanto en la respuesta inflamatoria como en la fibrosis. Este hecho ha permitido centrarse en la mitocondria como un orgánulo esencial en el mantenimiento de la integridad de la membrana peritoneal en los pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal, proporcionando un nuevo enfoque sobre las causas del fallo de ultrafiltración y posibilitando dirigir una futura terapia hacia la prevención de la disfunción mitocondrial. Por todo ello, queremos determinar si un defecto de la mitofagia y dinámica mitocondrial podría estar detrás del daño que sufren las células mesoteliales del peritoneo, y por tanto originar un incremento del estrés mitocondrial activando el inflamasoma, y desencadenando un proceso fibrótico. Igualmente, estudiaremos el efecto de antioxidantes naturales sobre las dinámicas mitocondriales y su

implicación en los procesos mencionados. Gracias a este objetivo se podrían descubrir nuevas dianas terapéuticas y biomarcadores que ayuden a establecer nuevas estrategias frente a patologías relacionadas con el estrés oxidativo e la fibrosis.

Asimismo, y en relación con el aspecto formativo, es nuestra intención que el desarrollo de este objetivo de lugar a una tesis doctoral, además de varios TFM y TFG.

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

Actualmente son varias las líneas de investigación o proyectos del grupo, que desarrollamos en colaboración con otros grupos del área y del instituto.

1. **Grupo Reumatología. (a)** Colaboración con su coordinador, Dr. Blanco, y otros clínicos reumatólogos de su grupo que forman parte del proyecto PI21/01969 en desarrollo FIS, así como del proyecto de Excelencia de la Axencia Galega de Innovación concedido este año IN607D. Ellos son los responsables de la información clínica de los pacientes y coordinan la adquisición de muestras biológicas; además de participar en el análisis, discusión y correlación de datos clínicos. **(b)** Empleo de las muestras para el desarrollo de la línea de investigación en enfermedades articulares autorizada por el Comité de Ética da Investigación (CEI) de Galicia con Código de Registro 2013/107 (Registro Nacional de Biobancos con el Código C.0000424). **(c)** Investigador colaborador de la Red RICORS RD21/0002/0009. Inflamación e Inmunopatología de órganos y Sistemas en Enfermedades Inflamatorias, de la que el Dr. Blanco es el coordinador del nodo INIBIC. **(d)** Colaboración con el Dr. Carlos Vaamonde-García, miembro del equipo del proyecto de Excelencia de la Axencia Galega de Innovación concedido este año IN607D y se encargará de parte de los estudios celulares y moleculares, así como del seguimiento del modelo animal. **(e)** Colaboración con Cristina Ruiz-Romero, responsable de la línea de búsqueda de biomarcadores proteicos, para la determinación proteica con tecnología Luminex.

2. **Terapia celular y medicina regenerativa.** Dr. FJ de Toro, Jefe de Servicio de Reumatología de nuestro Hospital, con el que estamos desarrollando un 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 AR de inicio que hasta el momento ha dado lugar a la tesis doctoral de uno de los miembros del grupo.

3. **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 de los proyectos FIS de esta línea, así como del proyecto de la Fundación

Eugenio Rodríguez Pascual (2022). Asimismo, estamos pendientes de la resolución de un Proyecto solicitado a la Fundación San Rafael. Todos estos proyectos están centrados en profundizar en la fisiopatología del deterioro peritoneal que pueden sufrir los pacientes sometidos a diálisis peritoneal lo que puede ayudar a encontrar nuevos biomarcadores, dianas terapéuticas y estrategias dietéticas para tratar la fibrosis que pueden sufrir estos pacientes. Asimismo, el Dr. Fontán es el profesor responsable de la UDC de la ayuda Margarita Salas concedida a una de las postdoctorales del grupo para desarrollar la línea de diálisis de nuestro grupo

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

Para implementar la transferencia de nuestros resultados a herramientas clínicas fácilmente transferibles y aplicables, fortaleceremos y promoveremos nuestra participación en:

1. Ensayos clínicos. Promover un ensayo clínico no comercial en el marco de RICOR- "Inflamación e Inmunopatología de Órganos y Sistemas", RD21/0002/0009. En este sentido, actualmente estamos desarrollando un ensayo clínico unicéntrico, no comercial, para evaluar los efectos terapéuticos de la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 sobre el proceso inflamatorio y los síntomas clínicos en pacientes con AR temprana.
2. Jornadas de puertas abiertas con la industria para exponer nuestros resultados con potencial de transferibilidad y contactos bilaterales con empresas potencialmente interesadas en los mismos.
3. Contratos y convenios con empresas. Actualmente estamos elaborando una propuesta con la spin-off BioTech para desarrollar un estudio preclínico para evaluar la capacidad de la tecnología Lysosome Targeting Chimeras (LYTACs) en la degradación de proteínas claves involucradas en la patología autoinmune AR.
4. Participar en convocatorias de desarrollo tecnológico: Ignicia-Test de Concepto, Proyectos de Desarrollo Tecnológico (DTS, ISCIII) y convocatoria CaixaImpulse, entre otras.

Necesidades de formación

Cursos de formación de todas las técnicas que se pueden desarrollar en el instituto, con particular interés a las asociadas al equipamiento de uso común en investigación como puede ser la citometría de flujo, microscopía electrónica o el uso del equipo de imagen animal entre otros. Estas acciones ayudarían a la optimización de los resultados obtenidos.

Reumatología (GIR)

Presentación del grupo

El Grupo de Investigación en Reumatología (GIR) es un grupo multidisciplinar coordinado por el Dr. Francisco J. Blanco, Reumatologo en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y Catedratico de Reumatologia en la Universidad de A Coruña. El GIR esta constituido por investigadores clínicos y básicos, con diferentes perfiles profesionales, desde médicos especialistas, médicos de atención primaria, enfermeras, biólogos, farmacéuticos, químicos, veterinarios, técnicos de laboratorio y personal administrativo que tiene como principal fin desarrollar una investigación traslacional en el ámbito de las enfermedades reumáticas, con el objetivo de mejorar la salud de los pacientes reumatológicos.

Este conjunto de investigadores se organiza alrededor de 6 programas clínicos:

- La artrosis (IP: Natividad Oreiro Villar)
- La artritis reumatoide (IP: Carlos Fernández López; Maria Teresa Silva Diaz)
- Las espondiloartropatías (IP: Jose Antonio Pinto Tasende, Clara Ventin Rodriguez)
- Las conectivopatias (IP: Mercedes Freire Gonzalez; Ana Lois Iglesias)
- La osteoporosis (IP: Genaro Grana Gil, Bruno de Aspe)
- Las artritis microcristalinas (IP: Antonio Atanes Sandoval)

Estos programas se articulan en 8 Unidades de investigación:

Unidad de Biología del Cartílago: Centrada en el estudio de la Biología del Cartílago en Envejecimiento y enfermedades reumatológicas. Dirigida y coordinada por la Dra Beatriz Caramés. Esta Unidad se enmarca dentro de la Red de Inflamación y Enfermedades Reumáticas (RIER) del ISCIII.

Unidad de Biomarcadores Proteicos: Centrada en la Búsqueda de Biomarcadores Proteicos para el Diagnóstico, Pronóstico y Estudio de la Respuesta Terapéutica en Enfermedades Reumáticas.

Coordinada por la Dra. Cristina Ruiz Romero. Esta Unidad se apoya principalmente en la Plataforma en Red de Proteómica del ISCIII (ProteoRed-PRB3) siendo el único grupo gallego que pertenece a la Red. Este grupo fue pionero en la implementación de la tecnología proteómica en el INIBIC desde 2004, desarrollando numerosas estrategias de análisis proteómico basadas en electroforesis bidimensional, cromatografía líquida y espectrometría de masas. Actualmente, el Grupo realiza estas técnicas dentro de su actividad investigadora, así como prestando servicio como miembro de ProteoRed a laboratorios de investigación nacionales e internacionales (http://www.inibic.es/portfolio-items/plataformas-de-apoyo/).

Unidad de Biomarcadores Genéticos: Centrada en el estudio de las Bases Genéticas de las Enfermedades Reumáticas. Coordinada por el Dr. Ignacio Rego Pérez. Esta Unidad se enmarca dentro de la Red de Inflamación y Enfermedades Reumáticas (RIER) del ISCIII. El Grupo de Genómica es pionero en el estudio del papel de la genética mitocondrial en la patogénesis, prevalencia, incidencia y progresión, así como en el estudio de la farmacogenética de las enfermedades reumatológicas.

Unidad de Epigenética: Coordinada por la Dra. Mª del Carmen de Andrés González. 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 y con especial interés en el efecto preventivo de la dieta.

Unidad de daño del ADN y cromosomas-Toxigenética: Coordinado por el Dr. Jose Luis Fernandez Garcia. El grupo 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. Hacia finales de los 90 se inventó la metodología DBD-FISH (DNA Breakage Detection-Fluorescence In Situ Hybridization) para 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 del Dr. Jose Luis Fernandez. En esta fase se fue estableciendo una colaboración estrecha con el GIR del INIBIC, aplicando las metodologías propias del grupo, para el estudio de daño genético en dichas patologías. Fruto de esta estrecha colaboración y de la producción científica de forma conjunta, a instancia del Comité Científico Externo del INIBIC, en el año 2023 el grupo de Toxicogenética pasó a incorporarse al Grupo de Investigación de Reumatología.

Unidad de Medicina Regenerativa y Terapias Avanzadas: Centrada en la aplicación de la Medicina Regenerativa y las Terapias Avanzadas como Herramientas Terapéuticas para enfermedades reumáticas. Esta Unidad se enmarca dentro del Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN) del ISCIII. El Grupo de Bioingeniería Tisular y Terapia Celular (GBTTC-CHUAC) es el único grupo clínico de Galicia de pleno derecho perteneciente al CIBER-BBN (www.ciber-bbn.es) desde 2007. Su estrategia está incluida en el ámbito de las Tecnologías para Terapias Avanzadas en Medicina Regenerativa, y las líneas prioritarias de trabajo son: estudiar y desarrollar estrategias de terapia celular e ingeniería de tejidos musculo-esqueléticos como herramientas terapéuticas. Su oferta tecnológica se puede consultar en: http://rgbiomat.webs.uvigo.gal/grupo-de-bioingenieria-tisular-y-terapia-celular/

Unidad de Análisis de Datos y Bioinformática: Esta Unidad se encarga de la unificación y depuración de las bases de datos del grupo agrupándolos en bases de datos comunes en formatos apropiados para a su explotación. Sus objetivos principales son el diseño de modelos matemáticos predictivos de diagnóstico, pronóstico y respuesta terapéutica en las enfermedades reumáticas mediante la explotación de dichas colecciones de datos (clínicos, epidemiológicos y moleculares) utilizando herramientas de bioinformática, data mining y big data.

Unidad de Investigación Clínica: Coordinada por la Dra. Natividad Oreiro Villar, Médico especialista en Reumatología y Doctor en Medicina. El personal de esta Unidad es especialista en el diseño y ejecución de ensayos clínicos para la validación de estrategias terapéuticas y de técnicas de diagnóstico y pronóstico en enfermedades reumáticas. Desde esta Unidad ya se han coordinado cerca de 150 ensayos clínicos con la industria farmacéutica y 11 ensayos clínicos independientes. La Unidad también se encarga de mantener y actualizar las bases de datos clínicos que son utilizadas para la integración de la investigación básica con la clínica.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

Objetivo Estratégico: Reumatología Personalizada de Precisión

En los últimos años, el GIR ha hecho un progreso significativo en la obtención de datos "ómicos",principalmente proteómica y genómica, pero también lipidómica y epigenética, gracias en parte a inversión en nuevos equipos y por otro lado a las colaboraciones internacionales de grupo (por ejemplo, participación en el consorcio APPROACH) y también como resultado de las estancias de los miembros del grupo en laboratorios especializados en nuevas técnicas (Biobank Profiling-Affinity Proteomics, SciLifeLab, Suecia [microarrays de proteínas] o IPATIMUP, Oporto [NGS]). Por otra parte, la colaboración del grupo con Osteoarthritis Initiative, las cohortes de pacientes del propio grupo (PROCOAC [artrosis], PROCRAC [artrosis reumatoide], PROCoPAC [artritis psoriásica]) y cohortes de pacientes con otras patologías (insuficiencia cardíaca, VIH o diabetes) y de otros hospitales generados en el marco de proyectos de excelencia (PIE16/0054) y de medicina personalizada (PMP15/00032, PMP22/0101, PMPTA22/0115) están dando como resultado una gran cantidad de datos crudo, con un tremendo potencial para generar nuevos conocimientos. El principal reto científico de GIR para los próximos años es poder explotar esta "bolsa" de datos (clínicos, epidemiológicos, analíticos y molecular), y posicionarse como un referente en medicina personalizada en el campo de las enfermedades reumática, es decir, Reumatología Personalizada de Precisión.

Objetivos científicos: Respecto al resto de Unidades, los objetivos científicos son

Unidad de Biología del Cartílago: Estudio y caracterización funcional de los sellos de identidad o “señas de identidad” asociadas al envejecimiento causar daño articular en la osteoartritis. Identificación y validación de nuevas dianas terapéuticas y nuevas moléculas senolíticas destinadas a predecir y/o retrasar el envejecimiento articular y la artrosis mediante estudios preclínicos y clínicos.

Unidad de Proteómica: Identificación y validación de marcadores proteicos útiles para la estratificación de pacientes con artrosis. Identificación y validación de marcadores proteicos (autoanticuerpos y proteínas) para el desarroll de estrategias de medicina personalizada en pacientes con artritis reumatoide**.**

Unidad de Genómica: Identificación de biomarcadores genéticos mitocondriales asociados a fenotipos metabólicos y rápida progresiva en la patología de la artrosis. Búsqueda de dianas terapéuticas mitocondriales para el desarrollo de fármacos eficaces frente la Artrosis.

Unidad de Epigenética: Caracterización de los mecanismos epigenéticos implicados en el desarrollo de la patología artrítica. Estudio de la influencia de la dieta en los mecanismos epigenéticos que influyen en el proceso artrítico. Identificación de modificadores epigenéticos y/o nutracéuticos con potencial terapéutico en patología artrosis

Unidad de Medicina Regenerativa y Terapias Avanzadas: Evaluación del implante mitocondrial como terapia en artrosis en modelos in vitro e in vivo en modelos animales. Creación de cíbridos transmitocondriales como modelos in vitro para el estudio de los efectos funcionales de variabilidad mitocondrial en patologías reumáticas.

Unidad de Análisis de Datos y Bioinformática: Desarrollo de algortimos predictivos de diagnóstico, pronostico y tratamiento de las enfermedades reumatológicas utilizando herramientas basadas en Inteligencia Artificial**.**

Unidad de Investigación Clínica: Validación clínica de algoritmos predictivos desarrollados como resultado de la actividad de otras unidades. Validación clínica de las dianas terapéuticas identificadas por el resto de unidades. Investigación Clínica en Enfermedades Reumáticas (Ensayos Clínicos).

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

Colectivamente, las líneas de investigación del Grupo de Investigacion e Reumatologia (GIR) tratan de mejorar el manejo de las enfermedades reumáticas desde un punto de vista global, es decir, estudiando los mecanismos moleculares que las provocan, los posibles biomarcadores, tanto proteicos como genéticos, de diagnóstico y pronóstico y posibles alternativas terapéuticas basadas en la terapia celular y la ingeniería de tejidos. Siempre teniendo en cuenta que el objetivo último es la traslación de los resultados de investigación a la clínica para mejorar la calidad de vida de los pacientes reumatológicos.

Unidad de Biología del Cartílago: Nuestra investigación está dirigida a la generación de conocimiento y a la traslación de esa comprensión de la enfermedad a la terapéutica. Las líneas de investigación actuales de la Unidad están centradas en identificar los mecanismos moleculares y celulares que se originan y desarrollan en el envejecimiento articular y en la artrosis desde dos estrategias integradas con un fuerte componente traslacional: Estudio y caracterización funcional de los mecanismos clave relacionados con el envejecimiento y la degradación del cartílago articular en la OA. Identificación y validación de nuevas dianas terapéuticas dirigidas a prevenir y/o retrasar el envejecimiento articular y la patología artrósica

Unidad de Biomarcadores Proteicos: La línea principal de investigación de esta Unidad está centrada en la búsqueda de biomarcadores proteicos para el diagnóstico, pronóstico y estudio de la respuesta terapéutica en enfermedades reumáticas. Enraizadas en esta línea principal, la Unidad de Proteómica tiene actualmente dos sublíneas de investigación prioritarias: La identificación y validación de biomarcadores proteicos de artrosis, útiles para su diagnóstico temprano, pronóstico y monitorización mediante estrategias de proteómica al azar y dirigida (espectrometría de masas y microarrays de proteínas). La identificación y validación de biomarcadores en AR y otras enfermedades reumatológicas inflamatorias crónicas como la APS, con especial foco en marcadores útiles para el diagnóstico y el manejo terapéutico. Adicionalmente, la Unidad de Proteómica desarrolla otras actividades de investigación, que incluyen: Desarrollo de proyectos intramurales colaborativos del CIBER-BBN: coordinación de los proyectos OABioMark (con participación de otros tres grupos del CIBER-BBN) y el intramural CAMS (con un grupo del CIBER-CV y el Servicio de Anatomía Patológica del CHUAC). Desarrollo, optimización y realización de estrategias de proteómica como Unidad 30 de la ICTS NANBIOSIS (CIBER-BBN/JUMISC).

Unidad de Biomarcadores Genéticos: La línea prioritaria de investigación se centra en el estudio de las bases genéticas de las enfermedades reumáticas, especialmente la artritis reumatoide y la artrosis.

Unidad de Epigenética: Las líneas principales de investigación de esta unidad son el estudio de los mecanismos epigenéticos subyacentes al proceso artrósico, así como la identificación de nuevos fármacos y/o compuestos nutracéuticos con eficacia comprobada en la reparación del cartílago y, de manera crítica, demostrar el potencial para la intervención epigenética y nutracéutica en la artrosis, proporcionando un cambio radical en las estrategias actuales de intervención clínica de esta enfermedad.

Unidad de daño del ADN y cromosomas-Toxigenética: La principal línea es el estudio secuencial de la evolución de las secuencias teloméricas, así como el análisis del epigenoma en condrocitos artrósicos.

Unidad de Medicina Regenerativa y Terapias Avanzadas: Las principales líneas de investigación del grupo son probar la aplicación del alotransplante de mitocondrias como una posible opción terapéutica en modelos de OA in vitro e in vivo. Estudios preclínicos utilizando células primarias humanas (principalmente condrocitos y células estromales mesenquimales) y modelos animales pequeños (ratón y rata). Desarrollo de modelos celulares basados en cíbridos transmitocondriales para evaluar el papel de la mitocondria, así como su comportamiento y

respuesta bajo diferentes estímulos y condiciones de cultivo. Análisis metabólico mediante modelos celulares o células primarias. Testar el efecto de compuestos naturales en los condrocitos artrósico o sanos humanos (modelos in vitro) o usando in vivo. Cribado de nuevas moléculas con efectos antiinflamatorios y condrogénicos, con aplicación en lesiones de cartílago. Estudio del sulfuro de hidrógeno como diana terapéutica en enfermedades reumáticas

Unidad de Análisis de Datos y Bioinformática: Las principales líneas de investigación del grupo son: Encontrar modelos de Inteligencia Artificial que incluyan datos clínicos, ómicos y de imágenes que permitan clasificar los distintos fenotipos de artrosis. Desarrollar modelos de machine learning e Inteligencia Artificial que permitan predecir que pacientes tendrán un progreso de la enfermedad excesivamente rápido. Establecer mediante el análisis de datos genómicos, proteómicos y clínicos la existencia distintos endotipos de artrosis que tengan relevancia clínica. Desarrollo de modelos de machine learning que ayuden a la detección precoz de brotes en pacientes con artritis reumatoide.

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

Unidad de Biología del Cartílago: Tenemos experiencia en transferencia de tecnología y en licenciamiento de tecnología: Título de la invención: Microesferas para liberación prolongada de Fenofibrato; Inventores: Beatriz Caramés, Francisco J. Blanco, Eduardo Domínguez, Patricia Díaz Rodríguez, Uxía Nogueira-Recalde; Solicitantes: SERGAS, USC, FIDIS, FPNS. Número de solicitud PCT: PCT/EP2023/053012; Oficina receptora: Oficina Europea de Patentes. Fecha de registro: 02/07/2023. En los próximos años desarrollaremos una plataforma industrial para implementar tecnologías de administración intraarticular para trasladar mecanismos novedosos en terapias para el tratamiento de la artrosis.

Unidad de Biomarcadores Proteicos: Registrar al menos una patente de los métodos desarrollados por el grupo para predecir la respuesta terapéutica en pacientes con artritis reumatoide.

Unidad de Biomarcadores Genéticos: Entre las principales innovaciones que el grupo de investigación pretende desarrollar durante los próximos cinco años destacan las siguientes: Elaboración de un algoritmo predictivo de aplicación clínica que permita la identificación precoz de pacientes que vayan a desarrollar una artrosis de rodilla rápidamente progresiva. Ligado a lo

anterior, elaboración de un protocolo de asistencia médica personalizada para aquellos pacientes con altas probabilidades de desarrollar ese fenotipo.

Unidad de Epigenética: Dado que la población general en su conjunto puede verse en riesgo de desarrollar artrosis en la vejez, un enfoque que se base en una modificación dietética en vez de la intervención quirúrgica, con énfasis en la prevención y el mantenimiento de la salud del paciente y la calidad de vida, es altamente atractivo. Además, el análisis riesgo/beneficio es prometedor y como enfoque de salud y la prevención de enfermedades ofrece un fuerte potencial y probabilidad de implementación. El público en general se beneficiará de esta investigación a través de una mayor conciencia de los hábitos de nutrición, vida saludable, los mecanismos de artrosis y tratamiento; en última instancia, reduciendo el riesgo de sufrir la enfermedad a lo largo de su vida. Esto se llevará a cabo a través de varias actividades de participación pública y difusión. Somos muy conscientes de lo importantes que son tanto la población general como la participación del paciente en esta área de investigación y, se evaluará el impacto en la dieta entre los pacientes de nuestras cohortes.

Unidad de daño del ADN y cromosomas-Toxigenética: Una vez se establezcan los resultados de estudios más amplios de validación y confirmación, es previsible la traslación clínica de la determinación de la dinámica de las secuencias teloméricas, en individuos de nuestra población. Contribuiría, junto con otros parámetros ya establecidos, a estimar y refinar la evaluación del riesgo de padecimiento de artrosis y de su evolución.

Unidad de Análisis de Datos y Bioinformática: Como principales innovaciones nos planteamos el desarrollo y refinamiento de algoritmos de aprendizaje automático que tengan una repercusión en la clínica y que ayuden tanto a médicos como a pacientes. En este sentido, estamos desarrollando algoritmos que nos permitan predecir a baseline quien será un progresor rápido de artrosis o que paciente con artritis reumatoide y con terapia biológica permanecerá más tiempo en remisión.

Necesidades de formación

El grupo de investigación GIR cuenta con un programa de formación para el personal que pretendemos fortalecer y mejorar consiste en: 1. Rotación por las distintas áreas o plataformas del INIBIC necesarias para a consecución de los proyectos propuestos por el grupo. 2. Curso de estadística organizado por el CHUAC. 3. Reuniones semanales para la discusión de resultados con el investigador principal y con otros miembros del equipo. 4. Seminarios científicos para a

exposición de resultados obtenidos en los diferentes proyectos o para discusión de trabajos publicados por otros grupos con alto impacto científico.

Además, debemos mantener asistencia de manera habitual a los principales congresos nacionales e internacionales del área, como son el Congreso Nacional de Reumatología (SER), el Congreso Europeo de Reumatología (EULAR), el Congreso Internacional de Artrosis (OARSI) y el Congreso Americano de Reumatología (ACR). y proteómica (SEProt, EUPA, HUPO) Estancias pre doctorales en el extranjero para la realización del Doctorado Internacional. Docencia e formación a través da realización de Trabajos Fin de Grado (TFG) y de Fin de Máster (TFM). Es de interés la realización de curso de estadística avanzada, como herramienta aplicable a nuestros resultados, para obtener el mejor rendimiento de los mismos. En este sentido, cursos en el área de la Inteligencia Artificial podría ayudar a mejorar las técnicas, su posible automatización, las evaluaciones y el manejo de datos.

Incorporación de la dimensión de género

Teniendo en cuenta la prevalencia desigual de las enfermedades reumatológicas en relación con el género, los proyectos que desarrolla el grupo incorporan la dimensión de género con el fin de mejorar la comprensión de estas enfermedades y desarrollar tratamientos y políticas sanitarias más equitativos y eficaces. Los proyectos también cuentan con un apartado en referencia a este aspecto. Para realizar un adecuado análisis de datos con perspectiva de género llevaremos a cabo las siguientes actividades:

Todas las publicaciones derivadas de los proyectos financiados por nuestros estudios tienen perspectiva de género incluidas: Estudios humanos: empleamos tejidos de cartílago, sangre o suero de hombres y mujeres procedentes de las cohortes de artrosis PROCOAC y OAI.

Estudios en animales: los experimentos in vivo de envejecimiento articular espontáneo se realizaron en ratones macho y hembra, sin embargo, el modelo de artrosis inducida quirúrgicamente en ratones solo se realizará en ratones machos, ya que solo los machos desarrollan un daño articular significativo para evaluar la eficacia terapéutica de los tratamientos farmacológicos.

Recopilar datos desglosados por género: obtener información sobre el género de los participantes para analizar las diferencias en la prevalencia, los síntomas, los tratamientos y los resultados.

Considerar los factores biológicos y sociales: tener en cuenta las diferencias biológicas entre hombres y mujeres que pueden influir en el inicio, desarrollo y tratamiento de las enfermedades reumatológicas, así como los factores sociales y culturales que afectan el acceso a la atención médica y la percepción de los síntomas.

Elegir variables relevantes: Incluir variables que reflejen las desigualdades de género en el estudio de estas enfermedades, como el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, el acceso a los tratamientos y la calidad de vida.

Interpretar los resultados con perspectiva de género: Identificar las diferencias y desigualdades en función del género al presentar los resultados de los análisis y discutir cómo abordarlas en futuras investigaciones o intervenciones.

Proponer implicaciones para la práctica clínica y políticas de salud: Sugerir acciones o estrategias a partir de los resultados del análisis para mejorar la atención y tratamiento de las personas con ERI, considerando las diferencias y desigualdades de género identificadas

Investigación en Gerontología (CIG)

Presentación del grupo

El **Grupo de Investigación en Gerontología y Geriatría** (**GIGG**, http://gerontologia.udc.es) de la Universidad de A Coruña (UDC), con más de 30 años de experiencia, fue creado en el año 1992 para profundizar en el proceso de envejecimiento y en los aspectos vinculados al mismo, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las personas mayores y fomentar un envejecimiento activo y saludable. El GIGG integra profesionales del campo de las Ciencias de la Salud y de las Ciencias Sociales, con amplia experiencia en el ámbito de la Gerontología tanto desde el punto de vista de la investigación como de la formación especializada y la asistencia. Se trata de un grupo de naturaleza interdisciplinar formado actualmente por 15 miembros de los cuales 12 son doctores y 3 están realizando actualmente su tesis doctoral.

El grupo muestra un amplio historial científico en los últimos años participando en más de 50 proyectos de ámbito internacional, europeo y autonómico enfocados a la investigación dirigida a mejorar la calidad de vida de las personas mayores.

Entre las líneas de investigación 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.

En los últimos años, el GIGG 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 referidas a: patologías neurodegenerativas, el síndrome de 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…

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

La investigación definida por el GIGG tiene 2 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 de 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 mejorar el sector socio-sanitario autonómico y español

Más concretamente y como objetivos específicos para cada una de las líneas de investigación planteadas se persigue:

LC 1.- TICs y personas mayores

- Proporcionar a los desarrolladores de herramientas de apoyo en el hogar (AAL) el acceso al usuario final, la persona mayor y/o sus cuidadores
- Testear dispositivos o sistemas de apoyo en domicilios y/o centros asistenciales de personas mayores
- Valorar de forma longitudinal, los efectos obtenidos por los mayores que interaccionan con herramientas digitales
- Implementar en los centros sociosanitarios herramientas TICs que contribuyan a la rehabilitación física y/o cognitiva

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

- Valoración Gerontológica Integral (VGI) de la población de mayores en la comunidad gallega y del norte de Portugal
- Determinación de la prevalencia e incidencia de los principales síndromes geriátricos (malnutrición, fragilidad, deterioro cognitivo…) en la comunidad gallega
- Utilización de biomarcadores para el diagnóstico precoz de síndromes geriátricos
- Identificación de las necesidades y factores de riesgo de las personas mayores desde un punto de vista multidimensional y de género en un seguimiento longitudinal
- Establecimiento de recomendaciones tras la valoración y propuesta de resolución de problemas para mejorar la calidad de vida del colectivo

LC3.- Fragilidad y personas mayores

- Determinar la prevalencia del síndrome geriátrico de fragilidad en la práctica clínica y clasificar a las personas mayores en robustas, prefrágiles y frágiles, en diferentes ámbitos: comunidad vs. institucionalización
- Estudiar las transiciones naturales entre los estados de fragilidad a través del seguimiento longitudinal y reevaluación de las muestras
- Identificar los principales factores asociados causantes de fragilidad en personas mayores a través de la VGI

- Proponer soluciones alternativas para el cribado de fragilidad en el ámbito clínico a través de la traducción, adaptación y validación de escalas
- Identificar biomarcadores celulares, moleculares y psicofisiológicos de riesgo de fragilidad en personas mayores
- Estudiar nuevas vertientes de estudio de la fragilidad: fragilidad física vs. fragilidad cognitiva
- Establecer pautas de intervención multidisciplinar, que eviten la progresión hacia la dependencia y que atenúen y/o reviertan la fragilidad, con especial interés en la actividad física multicomponente

LC4.- Ejercicio físico en personas mayores

a) EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD FÍSICA Y DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN PERSONAS MAYORES:

- Contrastar el rendimiento diagnóstico de pruebas físicas precisas de las capacidades neuromusculares, cardiovasculares y funcionales de personas mayores con las baterías de evaluación funcional que se usan actualmente para su clasificación dentro de la escala discapacidad-fragilidad-robustez
- Diseñar y validar científicamente pruebas de evaluación física para aquellas personas mayores frágiles que no tienen la capacidad mínima para realizar las pruebas de evaluación existentes, y en los que no sería posible comprobar los efectos de los programas de intervención basados en actividad física y ejercicio
- Estudiar el potencial predictivo a largo plazo de los resultados de las evaluaciones físicas sobre la evolución capacidad funcional y la aparición de morbilidad

b) EFECTOS DEL EJERCICIO MULTICOMPONENTE SOBRE LA CALIDAD DE VIDA Y LAS CAPACIDADES COGNITIVA, EMOCIONAL Y FÍSICA:

- Estudiar los efectos sobre la calidad de vida, la capacidad cognitiva, emocional y física de los programas de ejercicio multicomponente en personas mayores

c) OPTIMIZACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA PERSONA MAYOR PARA PREVENIR Y REVERTIR LA FRAGILIDAD FÍSICA:

- Estudiar el efecto del entrenamiento interválico en cicloergómetros sobre el control motor, la fuerza y el rendimiento en pruebas funcionales

- Estudiar las interacciones que existen entre las adaptaciones cardiovasculares producidas por el entrenamiento físico y la farmacología prescrita en las personas mayores con el fin de controlar la tensión arterial
- Estudiar la dosis (tipo, intensidad, volumen-frecuencia, densidad) de entrenamiento cardiovascular que optimiza la salud vascular periférica evaluada a través de la técnica de movimiento pasivo de la pierna
- Estudiar estrategias de entrenamiento neuromuscular adaptadas a población frágil a fin de optimizar la mejora de la fuerza y el cambio positivo de la composición corporal (incremento de masa muscular y reducción de masa grasa) en las personas mayores

LC5.- Intervención no farmacológica en personas mayores con demencia

En esta línea, se pueden diferenciar a su vez, cuatro intervenciones sobre las que se está trabajando en la actualidad desde el GIGG, en colaboración con el Complejo Gerontológico La Milagrosa, gestionado por la Asociación Provincial de Pensionistas y Jubilados (UDP) de A Coruña, entidad que tiene firmado un convenio de colaboración con la Universidad de A Coruña (entidad solicitante) para la realización de tareas de investigación dirigidas a la mejora de la calidad de vida de las personas mayores.

a) ESTIMULACIÓN MULTISENSORIAL EN SALA SNOEZELEN

- Evaluar la efectividad a largo plazo de la estimulación multisensorial en sala Snoezelen en relación con el comportamiento, estado de ánimo, deterioro cognitivo y capacidad funcional en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) en pacientes institucionalizados con demencia
- Evaluar si la estimulación multisensorial en sala Snoezelen es más efectiva que las sesiones de otras intervenciones individuales en relación con el estado de ánimo, el comportamiento y los parámetros biomédicos en pacientes institucionalizados con demencia

b) SESIONES DE MÚSICA INDIVIDUALIZADA

- Explorar los efectos inmediatos y a corto plazo de las sesiones de música individualizada en comparación con la estimulación multisensorial en sala Snoezelen, sobre el estado de ánimo, conducta y parámetros biomédicos en pacientes institucionalizados con demencia severa
- Comparar los efectos de las sesiones de música individualizada y de la estimulación multisensorial en sala Snoezelen sobre la agitación, la ansiedad, el estado de ánimo, el

estado cognitivo, y la severidad de la demencia en una muestra de pacientes institucionalizados con demencia severa

c) LUMINOTERAPIA

- Conocer el efecto de la luminoterapia sobre los síntomas psicológicos y conductuales, el sueño y el deterioro cognitivo en personas con demencia
- Establecer un protocolo de intervención con luminoterapia en personas con demencia

d) AJEDREZ TERAPÉUTICO

- El objetivo principal de este proyecto será evaluar el efecto de un programa de intervención mediante la impartición de clases de ajedrez sobre el estado cognitivo, afectivo, y la calidad de vida de personas mayores institucionalizadas
- Establecer un protocolo de práctica de ajedrez como intervención a implementar en instituciones de atención a personas mayores
- Analizar las posibilidades del uso del ajedrez como instrumento neuroprotector, de mejora y de prevención de los efectos negativos del envejecimiento

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

- Desarrollar y poner en marcha un Programa Psicoeducativo, dirigido a mejorar el bienestar emocional y reducir el grado de sobrecarga y depresión de los cuidadores informales
- Analizar el efecto protector de la Inteligencia Emocional (IE) en el cuidador informal en relación a los efectos negativos derivados del cuidado

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

La finalidad de esta línea será mejorar la calidad de vida y la salud de la población, lo que implica un gran desafío para la sociedad actual. De esta forma, la detección precoz del deterioro cognitivo y la demencia a través de la combinación de medidas neuropsicológicas y psicofisiológicas permitirá una reducción de la carga de morbilidad en la sociedad.

El objetivo general de esta línea de investigación es identificar posibles biomarcadores de vulnerabilidad (neuropsicológicos y psicofisiológicos) de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y su evolución a la demencia, así como estudiar en profundidad las relaciones entre el estado cognitivo y el síndrome de fragilidad física.

Los objetivos específicos son:

- Identificar y comparar subgrupos de individuos con perfiles clínicos distintivos: individuos sanos, individuos con DCL, individuos con fragilidad física, individuos con fragilidad cognitiva (fragilidad física + DCL)
- Estudiar las trayectorias de cambio dentro de cada grupo de individuos y determinar la tasa de conversión a demencia, así como comprender las relaciones bidireccionales entre la fragilidad física y la cognición a lo largo del tiempo (transiciones en los estados de fragilidad y estado cognitivo)
- Comprobar si alguno de los cinco criterios físicos de fragilidad predice mejor el deterioro cognitivo que otro

A continuación, se exponen las principales hipótesis planteadas para cada una de las líneas de investigación:

LC 1.- <u>TIC y personas mayores</u>

En el momento presente vivimos rodeados de nuevas tecnologías que constituyen la denominada "sociedad de la Información", generando todos estos avances tecnológicos nuevas posibilidades de integración y participación social para las personas mayores, además de facilitar un recurso de apoyo gerontológico para su atención y cuidado, en forma de servicios de teleasistencia y telemedicina que permiten diagnosticar, monitorizar y dar terapia a los usuarios.

Las posibilidades de las tecnologías de la información y las comunicaciones (TIC) en el campo de apoyo y/o atención a las personas mayores son amplias, sobre todo considerando la posibilidad de ofrecer servicios a una población que, en muchas ocasiones, vive en contextos rurales sin muchos recursos sociosanitarios y/o limitados a su propia casa o a un cuidado en casa. Si bien las TIC ya han sido explotadas comercialmente en este campo: Telemedicina, Telecuidado, Telesalud, E-salud… no todas cumplen con los requisitos básicos de accesibilidad y usabilidad, quedando limitadas así en sus potenciales efectos beneficiosos. El apoyo de las TIC en el quehacer diario de la persona mayor con o sin dependencia, que vive con su cuidador principal en su hogar, supone un alivio para éste al apoyarlo en las tareas de supervisión, reduciendo la sobrecarga que pueda manifestar. Señalar además que las TIC, desde un criterio económico, tienen habitualmente un coste menor que los recursos asistenciales, lo cual facilitaría a este colectivo, con bajos ingresos económicos, acceder a las mismas, y alcanzar estándares de calidad de la asistencia médica tradicional en el propio domicilio (Lorenzo & Maseda, 2009).

Debido a los cambios físicos, cognitivos y sociales producidos durante el envejecimiento, hay determinados factores que hacen que las personas mayores deban utilizar los ordenadores de una forma activa. Las personas con problemas cognitivos exigen una atención especial, que

incluye la supervisión directa diurna y nocturna (muchas veces durante 24 horas al día). Cuando la tecnología (estudio multidisciplinar de diseño e ingeniería) se une a la gerontología (estudio interdisciplinar del envejecimiento) surge la disciplina denominada como "gerontecnología". El término gerontecnología fue introducido por Graafmans para definir dicha unión entre la gerontología y la tecnología. El objetivo de la gerontecnología es el usar la tecnología para prevenir, retrasar o compensar el declive físico, cognitivo y perceptivo vinculado al envejecimiento (Lorenzo & Maseda, 2009).

Como señalan Millán-Calenti et al. (2011) el colectivo actual de personas mayores de 65 años presenta una serie de inconvenientes, o reticencias, a la hora de emplear las TIC. Por ello, su implementación en los hogares de personas mayores se muestra más complicada. Para la familiarización con las TIC es imprescindible establecer políticas de difusión entre este colectivo, que sin duda se beneficiará de ellas. En la actualidad existen muchos dispositivos que de alguna manera integran el concepto de smart-home (hogar inteligente), la mayor parte de ellos basados en la domótica; pero también el campo de la telemedicina ha desarrollado productos que permiten monitorizar a las personas a distancia, como pueden ser el registro de las constantes vitales, parámetros funcionales, establecer consultas por videoconferencia o recordar el tomar la medicación, entre otros muchos. Las TIC permitirán mejorar la coordinación socio-sanitaria y disminuir los costes de atención, incrementando a su vez la eficacia y eficiencia en la atención domiciliaria (Millán-Calenti et al., 2011). Nace así la Atención Gerontológica a Domicilio (AGAD), basada en las TIC.

El interés en este tipo de programas, entre los que se incluye la estimulación cognitiva computarizada, parte de la base científica de que si el cerebro no se ejercita pierde neuronas y conexiones, así como capacidades y flexibilidad para reaccionar de forma adecuada a su entorno (idea de neuroplasticidad cerebral, Castaño, 2002; Zamarrón et al., 2008). En este sentido, este tipo de programas ha demostrado reducir la progresión del declive a nivel cognitivo (Gatz et al., 1998; Sitzer et al., 2006; Tárraga et al., 2006) y mejorar el estado afectivo y la percepción de la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares (Woods et al., 2006). Sin embargo, los efectos beneficiosos de los programas de entrenamiento han sido cuestionados en algunos casos (Baldelli et al., 1993; Papp et al., 2009), o han sido muy débiles en las fases leves de la demencia (Clare et al., 2003). Se ha argumentado, además, que estos programas limitan sus beneficios a áreas cognitivas específicas (Hofmann et al., 1996), con la consiguiente falta de generalización a otras áreas cognitivas. Algunos estudios han demostrado que los programas de estimulación cognitiva computarizados basados en las TIC, resultan ser más efectivos que los programas de entrenamiento cognitivo más convencionales (papel y lápiz) en pacientes con demencia tipo

Alzheimer, de modo que los pacientes estimulados manifiestan una reducción significativa del declive cognitivo y de la sintomatología depresiva en relación al grupo que recibe una estimulación tradicional (Fernández-Calvo et al., 2011). Además, otros estudios han demostrado que la mejoría en las habilidades cognitivas entrenadas perdura más en el tiempo que el propio entrenamiento (Smith et al., 2009).

Nuestra hipótesis para trabajar en esta línea de investigación, por lo tanto, se justifica a partir de dos premisas principales:

- La certeza de que la aplicación de las TIC, como herramienta, contribuye a una mayor eficiencia de la gestión, disminuyendo los costes de los servicios y posibilitando la difusión de los mismos a un mayor número de beneficiarios.
- La coordinación e integración de los diversos servicios que se prestan en el contexto de la dependencia en los domicilios (SAD, teleasistencia, comidas a domicilio, pertenencias a grupos sociales gestionados por voluntariado, etc.) es esencial para la calidad y la eficacia de la atención. En este sentido, las TIC representan una herramienta de gran importancia para la integración de estos servicios especializados a través de plataformas basadas en las nuevas tecnologías.

<u>LC2.- Estudios de base poblacional: Asociaciones, factores de riesgo y protectores en las principales patologías geriátricas</u>

Las consideraciones y problemas u oportunidades de investigación reflejadas en el Libro Blanco del Envejecimiento Activo (2010), documento técnico de trabajo cuyo fin es diagnosticar la situación real de las personas mayores de nuestro país. A partir de él, se podrán implementar políticas y dirigir acciones para organizar el espacio político, social, económico y cultural aprovechando el caudal de experiencia, buen hacer e ilusión que portan las personas mayores.

La reflexión realizada por el GIGG después de haberlo consultado, es la necesidad del conocimiento de la población mayor más allá de su situación general, profundizando en una valoración integral (Millán Calenti, 2011) que haga conocer la realidad del colectivo de personas mayores, desde la perspectiva de género, y considerando aspectos fundamentales como su estado funcional, psicológico y social, entre otros, para promover el envejecimiento activo de este grupo etario de la población. Tal y como se define en dicho documento, el individuo llega a un cierto estado en la vejez cuya calidad se describe por medio de cuatro ámbitos multidimensionales: una buena salud y forma física, un óptimo funcionamiento cognitivo, equilibrio emocional-motivacional y un buen nivel de participación social.

El envejecimiento de la población condiciona que la prevalencia de enfermedades ligadas a la edad también se eleve, de entre ellas, las demencias constituyen un grupo de especial importancia debido a su naturaleza incapacitante y a la ausencia de tratamientos curativos. Se estima que, a partir de los 60 años de edad, las cifras de prevalencia de demencia se duplican aproximadamente cada 5 años (Jorm et al., 1987). En la actualidad la principal causa de demencia es la enfermedad de Alzheimer (EA). Se trata de un trastorno crónico, progresivo, neurodegenerativo que conduce a deterioro de la memoria y la función cognitiva e incrementa la dependencia del paciente en los miembros de su familia y en los proveedores de cuidados a medida que aumenta el deterioro (Bergvall et al., 2011).

El principal escollo que se debe salvar es la definición de los «casos». Aunque existe un consenso generalizado entre los clínicos en la definición de demencia (American Psychiatric Association, 1994 & ICD-10 de la Organización Mundial de la Salud, 1992), donde sí existen serias discrepancias es en la categorización de los diferentes subtipos de demencia (Vilalta, 1995). Para evitar controversias, diversos grupos internacionales están trabajando en la elaboración de criterios diagnósticos para los distintos tipos de demencia.

Se han realizado estudios internacionales cuyo fin es avanzar en el conocimiento de la epidemiología de la demencia. Entre ellos, merece especial mención el grupo EURODEM, European Community Concerted Action Epidemiology and Prevention of Dementia, que ha llevado a cabo el análisis de diversos estudios de prevalencia de demencia realizados en Europa (Launer et al., 1999), así como el de múltiples estudios internacionales sobre posibles factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer (Jagger et al., 2000; Lobo et al., 2000). Si bien en los numerosos estudios realizados es consistente el hallazgo de un aumento de la prevalencia de demencia con la edad, las cifras que arrojan son muy dispares. Ello es achacado, fundamentalmente, a diferencias metodológicas (Rockwood & Stadnyk, 1994). Los estudios epidemiológicos sobre demencias presentan una especial problemática en su diseño. Por otra parte, cobra especial relevancia en la línea de investigación propuesta, la presencia de facultativos especialistas en neurología en el propio diagnóstico de la enfermedad a diferencia de otros estudios que utilizan el programa AGECAT (algoritmo computerizado) (McKeith et al., 1996) para el diagnóstico de la muestra ya que sólo un diagnóstico emitido por un neurólogo facultativo a través de un criterio clínico reconocido es válido a la hora de poder identificar la enfermedad.

En España, se calcula que, en la población mayor de 60 años, el número de personas con demencia, respecto a la población de 1980, aumentará en un 100% para el año 2025 (Jorm et

al., 1988). Así pues, en un futuro inmediato, el problema de los enfermos dementes puede rebasar los ámbitos sanitarios, determinando importantes implicaciones desde los puntos de vista social y económico. Según el estudio RESYDEM (López et al., 2009) la prevalencia global de demencia hallada en personas mayores institucionalizadas fue del 61,7%.

Galicia presenta una estructura poblacional claramente envejecida, principal factor de riesgo en la enfermedad; según datos del Instituto Galego de Estadística, Galicia presenta un 21,5% de mayores de 65 años esto unido a otros factores de riesgo relacionados con la enfermedad que confluyen en nuestra comunidad autónoma (hipertensión, hipercolesterolemia, nivel cultural, número de mujeres en edad avanzada…) hacen que esta enfermedad presente una especial relevancia. A partir de los datos de EURODEM realizados en Europa (Jagger et al., 2000) y en el que participó España, se estima que la prevalencia en Galicia sería de más de 50000 pacientes. Haciendo una extrapolación de los datos EURODEM más de 25000 personas padecen Alzheimer en Galicia. No existen estudios epidemiológicos publicados en la literatura internacional acerca de las demencias en Galicia. Los datos provienen en su mayoría de los informes de alta de los Hospitales del Servicio Galego de Saúde. Ello implica con toda probabilidad tener datos sólo de la punta del iceberg (no todos los pacientes con demencia ingresan ni todos los informes recogen diagnósticos secundarios si el paciente ingresó por otro motivo).

Conocer la incidencia y prevalencia reales en nuestro medio, la comunidad autónoma de Galicia, nos permitirá dimensionar adecuadamente el problema, prepararnos para el aumento de casos, la dependencia que generarán y poder disponer de una base de datos que haga que cualquier medio diagnóstico o terapéutico pueda administrarse de modo precoz cuando pueda ser todavía eficaz.

LC3.- <u>Fragilidad y personas mayores</u>

El síndrome geriátrico de fragilidad es un estado de mayor vulnerabilidad ante agentes estresores, que aparece como resultado de un declive acumulativo y la desregulación de los sistemas fisiológicos de reserva del organismo, y que desde un punto de vista clínico incrementa el riesgo de padecer enfermedades agudas, hospitalizaciones/ institucionalizaciones recurrentes y pérdida de independencia funcional, (Fried et al., 2001; Rockwood et al., 2006) además de ser la afección más comúnmente asociada a la muerte en mayores (Gill et al., 2010).

Este fenómeno aumenta exponencialmente con la edad, motivo que lo convierte en un problema de salud pública y de acción prioritaria en toda la Unión Europea, debido a sus elevadas tasas de envejecimiento. La importancia de la identificación precoz da la fragilidad y su alto impacto social y sanitario se demuestra si analizamos su prevalencia en nuestro continente,

el cual varía entre un 7,0-17,0% y entre un 42,3%-47,6% si nos referimos a la pre-fragilidad (Collard et al., 2012). A nivel nacional, se estima que entre un 8,4%-20,4% de la población mayor de 65 años es frágil, mientras que un 41,8%-48,5% cumple criterios de pre-fragilidad (Fernandez-Bolaños et al., 2008; García-García et al., 2011), cifras que se elevan hasta un 53,7% de fragilidad cuando se trata de mayores institucionalizados (Garrido et al., 2012). En base a estos datos encuadramos nuestro primer objetivo de describir la prevalencia de fragilidad a nivel autonómico, tanto en el ámbito comunitario como en pacientes institucionalizados.

Explorar en profundidad la progresión o evolución natural del síndrome de fragilidad a lo largo del continuum de severidad (robustez, pre-fragilidad y fragilidad) es fundamental para la identificación de factores específicos de riesgo y para desarrollar tratamientos efectivos en etapas preclínicas, momento en el que las intervenciones preventivas y la posible reversión son más efectivas. En este contexto, el estudio del estado preclínico de prefragilidad es crucial, dado que los mayores prefrágiles muestran un mayor riesgo de empeorar y convertirse en frágiles en el trascurso de pocos años si no se interviene. De este modo, nuestro segundo objetivo se centra en conocer la evolución natural y las transiciones entre los estados de fragilidad en Galicia.

Del mismo modo, resulta prioritario identificar los factores asociados que abocan a la fragilidad y utilizarlos en una política de cribado que permita intervenciones preventivas precoces. La VGI ha demostrado ser eficaz para la evaluación de las causas subyacentes de fragilidad (Morley et al., 2013). Por este motivo es la herramienta que utilizamos para lograr nuestro tercer objetivo. Sin embargo, continúa sin existir un consenso que unifique los instrumentos y criterios diagnósticos más efectivos para identificar la fragilidad, por lo que es necesario profundizar en el estudio de biomarcadores preclínicos, nuevos constructos de fragilidad y en la adaptación de escalas y medios de cribado más efectivos. Contexto en el que enmarcamos nuestro cuarto, quinto y sexto objetivos.

Afortunadamente, el síndrome de fragilidad es un proceso multifactorial, dinámico y potencialmente reversible (Cameron et al., 2015; Gill et al., 2006), por lo que puede atenuarse su progresión interviniendo sobre sus principales causas subyacentes (como la inactividad física, la malnutrición o los síntomas depresivos). En este sentido las líneas de intervención en fragilidad se basan en la intervención multicomponente, combinando ejercicio físico, suplementación nutricional proteico-energética, estimulación cognitiva y programas que fomenten la socialización, con la finalidad de crear adherencia y retrasar la pérdida de autonomía. En la actualidad, las intervenciones que han demostrado ser más efectivas son los entrenamientos de ejercicio físico multicomponente, en el que se combine fuerza, equilibrio,

capacidad aeróbica, amplitud de movimiento, potencia y coordinación, siendo efectivo incluso en individuos con demencia o sometidos a períodos prolongados de restricción física (Abizanda et al., 2015; Cadore et al., 2014; Fairhall et al., 2015; Izquierdo et al., 2014; Theou et al., 2011). Premisa en la que fundamentamos nuestro séptimo y último objetivo para desenvolver nuevas pautas de intervención.

En compendio, nuestra hipótesis se fundamenta en centrar los esfuerzos en la identificación precoz de los estados preclínicos de fragilidad y en las intervenciones que mejoren la salud de la población en términos de independencia y autonomía funcional, para lograr reducir la prevalencia de este síndrome geriátrico y prevenir sus consecuencias adversas y el elevado gasto socio-sanitario asociado.

LC4.- Ejercicio físico en personas mayores

a) EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD FÍSICA Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN PERSONAS MAYORES:

La evaluación de la capacidad física y la composición corporal en personas mayores ha sido empleada como parte de baterías de test para detectar la fragilidad y prevenir la discapacidad. Cómo evaluar las capacidades físicas y la composición corporal en personas mayores de manera fiable y precisa ha suscitado gran interés entre investigadores y profesionales sanitarios (García-García et al., 2014). En muchas ocasiones se han empleado test funcionales que son de fácil aplicación y que guardaran relación con las actividades de la vida diaria como son levantarse de una silla, caminar, etc. Sin embargo, a pesar de la especificidad de estos test se ha señalado que el modo de aplicación dista bastante de la precisión y fiabilidad requerida para extraer información válida sobre la capacidad funcional de las personas mayores (Clegg, Rogers & Young, 2015; da Silva et al., 2018). Al ser grande el error de medida, la situación se agrava si los resultados de los test pretenden identificar cambios pequeños tras periodos de intervención relativamente cortos.

Por otro lado, debido a la evolución de las nuevas tecnologías, a día de hoy es posible emplear los sensores que poseen los móviles o adquirir material de bajo coste como son: las galgas extensiométricas para medir la fuerza isométrica en diferentes gestos, plataformas de fuerzas y equilibrio como la Wii Balance Board, básculas de impedancia, etc. Estos sensores y material de bajo coste permiten obtener registros precisos de la capacidad física y de la composición corporal. Estos materiales incrementan la precisión y facilitan la replicabilidad de las medidas, aun siendo tomadas por diferentes observadores, y nos permite registrar y almacenar una

mayor cantidad de datos que pueden ser utilizados para generar modelos predictivos sobre la evolución de las personas mayores en relación a su capacidad física y composición corporal.

b) EFECTOS DEL EJERCICIO MULTICOMPONENTE EN LA CALIDAD DE VIDA Y EN LA CAPACIDAD COGNITIVAS, EMOCIONAL Y FÍSICA:

Para reducir la fragilidad hay que actuar sobre su principal factor de riesgo que es la inactividad (Izquierdo, 2019). La inactividad física determina el estado cardiovascular, la resistencia insulínica, el deterioro musculo-esquelético (sarcopenia) y la reducción de la movilidad funcional (dinapenia), además contribuye al deterioro cognitivo y a la depresión. Las intervenciones centradas en la actividad física y el ejercicio han demostrado retrasar e incluso revertir la fragilidad y la discapacidad, así como mejorar el estado cognitivo y fomentar el bienestar emocional. Los programas de ejercicio físico multicomponente, y particularmente el entrenamiento de la fuerza, constituyen las intervenciones más eficaces para retrasar la discapacidad y otros eventos adversos. Asimismo, han demostrado su utilidad en otros dominios frecuentemente asociados a este síndrome, como las caídas, el deterioro cognitivo y la depresión. Se ha comprobado como una actividad física incrementada en la persona mayor se asocia con una disminución del riesgo de mortalidad, enfermedades crónicas, institucionalización y deterioro cognitivo y funcional (Cadore et al., 2013). El tipo de ejercicio físico más beneficioso en el adulto mayor frágil es el denominado “entrenamiento multicomponente”. Este tipo de programas combina entrenamiento de fuerza, resistencia, equilibrio y marcha y es el que más ha contribuido a mejorar en la capacidad funcional, así como que es un elemento fundamental para el mantenimiento de la independencia en las actividades básicas de la vida diaria (Izquierdo, 2019).

c) OPTIMIZACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DEL EJERCICIO FÍSICO EN EL ADULTO MAYOR PARA PREVENIR Y REVERTIR LA FRAGILIDAD FÍSICA:

Actualmente, la inactividad física y el sedentarismo ya son considerados un factor de riesgo independiente para la aparición de muchas enfermedades crónicas no transmisibles, y los esfuerzos se han encaminado hacia el fomento de estilos de vida más activos. Además, si no se ha desarrollado el hábito de practicar actividad física y ejercicio durante la etapa de desarrollo, con mucha probabilidad la inactividad física será mayor durante la etapa adulta y en la vejez. Un estilo de vida activo es beneficioso para la salud de las personas, y la ciencia ha demostrado que el ejercicio físico es un recurso preventivo y terapéutico de primer orden para el manejo de un número creciente de enfermedades (Luan et al., 2019; Pedersen & Saltin, 2015).

Si pudiéramos obtener un principio activo para el tratamiento de las enfermedades crónicas no transmisibles que produjese tantos beneficios y tan pocos efectos secundarios como el ejercicio físico, se podría aliviar una gran parte de la pesada carga de enfermedad que soportan las sociedades occidentales y que desborda continuamente la capacidad y los recursos de los sistemas sanitarios (Giráldez-García, 2018). De momento no existe ese fármaco, pero el ejercicio físico sí existe, está disponible, es accesible y barato, y, sin embargo, apenas se prescribe, lo que supone un desaprovechamiento de este recurso. Con toda seguridad, la prescripción de ejercicio en el adulto mayor sea un recurso necesario, ya que además de todos los beneficios que le pueda aportar, se podría llegar a reducir el número de fármacos que esta población habitualmente consume. Aunque esta línea de investigación es reciente, ya se ha señalado que el ejercicio estructurado ha demostrado ser tan efectivo como los fármacos para cierto tipo de enfermedades (Luan et al., 2019; Naci et al, 2018). Uno de nuestros objetivos es estudiar el efecto de las diferentes dosis de ejercicio en el adulto mayor y su interacción con los fármacos que consumen.

LC5.- Intervención no farmacológica en personas mayores con demencia

a) ESTIMULACIÓN MULTISENSORIAL, SESIONES DE MÚSICA INDIVIDUALIZADA Y LUMINOTERAPIA:

La demencia es uno de los problemas de salud pública más importantes a los que se enfrenta nuestra sociedad debido a su alta prevalencia en la población de personas mayores (Alzheimer's Disease International, 2018), así como al envejecimiento poblacional, a la ausencia de tratamientos efectivos y al alto grado de dependencia que causa en estos pacientes (Castellanos et al., 2011). Las personas con demencia presentan múltiples déficits cognitivos y una amplia gama de síntomas psicológicos y alteraciones conductuales (SPCD). (Azermai et al., 2015); aunque la progresión en el tiempo de la demencia no se desarrolla de la misma manera en todos los pacientes (Buiza et al., 2006). Tradicionalmente, tanto el deterioro cognitivo como los SPCD han sido manejados con medicación, pero el enfoque farmacológico ha demostrado tener una eficacia limitada además de la posibilidad de generar importantes efectos adversos en los pacientes (Thornley et al. 2016). Por lo tanto, inicialmente deben recomendarse las estrategias de intervención no farmacológica para controlar los síntomas asociados a la demencia (Dyer et al., 2018). Dentro de estas intervenciones no farmacológicas se incluyen la estimulación multisensorial, la música individualizada y la luminoterapia.

La ESTIMULACIÓN MULTISENSORIAL EN SALA SNOEZELEN® (EMS) fue introducida inicialmente en Holanda como un tratamiento no farmacológico para personas con dificultades en el

aprendizaje (Hulsegge y Verheul, 2005). Desde principios de la década de 1990, la aplicación clínica de la EMS se ha extendido al colectivo de las personas con demencia. Esta terapia suele llevarse a cabo en un espacio específicamente diseñado, denominado sala Snoezelen o sala de estimulación multisensorial. La EMS implica la estimulación de los cinco sentidos mediante la exploración del entorno por parte del paciente, siguiendo un enfoque no directivo y facilitador, incluyendo la sala muchos objetos tales como cables de fibra óptica, aromaterapia, diferentes sonidos, columnas de agua de diferentes colores, bolas con diferentes texturas, y paneles táctiles, entre otros. La EMS ofrece un espacio óptimo que permite tanto la estimulación como la relajación. Además, debido a que no requiere de las capacidades cognitivas, es una de las pocas intervenciones que resultan adecuadas para las personas con demencia severa o muy severa, en donde las posibilidades de comunicación verbal están muy limitadas. En una revisión reciente (Lorusso et al., 2018), se mostró evidencia de que la EMS mejora el estado de ánimo y las alteraciones conductuales, reduce los SPCD, y supone una mejoría en la calidad de vida, tanto de pacientes como de sus cuidadores. Sin embargo, no existen datos concluyentes sobre la efectividad a largo plazo de la EMS o sobre la generalización de los resultados a otros entornos. Son necesarios estudios de mayor calidad metodológica y con muestras de mayor tamaño que aclaren la efectividad a largo plazo en pacientes en diferentes etapas de la demencia. Por otro lado, el equipamiento necesario para la implantación de una sala Snoezelen puede adquirirse fácilmente, pero requiere una inversión económica significativa, por lo que resulta necesario continuar realizando estudios de investigación que demuestren su beneficio frente al de otras intervenciones individuales.

La musicoterapia utiliza la música, de forma receptiva o de forma participativa, con el objetivo de obtener múltiples beneficios tales como promover la socialización, estimular la comunicación y la expresión verbal y no verbal, y ayudar a recuperar los recuerdos autobiográficos. En 2013, Linda A. Gerdner desarrolló un protocolo basado en la evidencia de música individualizada para el control de la agitación de personas con demencia en los centros de salud. La MÚSICA INDIVIDUALIZADA se ha definido como música integrada en la vida de la persona y basada en sus preferencias personales previas al inicio del deterioro cognitivo (Gerdner, 1992). La intervención musical reduce los síntomas neuropsiquiátricos en personas con demencia, con efectos positivos en la conducta disruptiva y la ansiedad (Millán-Calenti et al., 2016; Zhang et al., 2017). Otros estudios también muestran evidencia de que el uso de la música en pacientes mayores produce una disminución de la frecuencia respiratoria y un aumento de la temperatura y la saturación de oxígeno (Geethanjali et al., 2016). Además, la intervención mediante sesiones

de música individualizada es una intervención no invasiva y económica que puede ofrecerse fácilmente en entornos residenciales.

Tanto la musicoterapia como la EMS han demostrado ser buenas para manejar los SPCD en personas con demencia severa, pero existe evidencia limitada sobre cuál es más eficaz. Por esta razón, es necesario llevar a cabo estudios que incluyan estas dos terapias para distinguir los beneficios potenciales de cada una de ellas.

Otra de las terapias que han demostrado eficacia sobre el deterioro cognitivo, los trastornos del sueño, las alteraciones conductuales o los aspectos psiquiátricos asociados con la demencia, es la LUMINOTERAPIA. El objetivo de la luminoterapia se basa en incrementar la exposición lumínica diaria a fin de establecer ciclos de sueño-vigilia saludables. Los ciclos descanso-actividad y sueño-vigilia están controlados por el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo. Los cambios degenerativos que aparecen en el NSQ en las personas con demencia parecen ser la base biológica de las alteraciones circadianas en estas personas, y podrían revertirse mediante la estimulación de dicho núcleo a través de la luz (Forbes et al., 2014). Estas alteraciones del ritmo circadiano han sido asociadas con deterioro cognitivo, con trastornos del estado de ánimo, de la conducta y del sueño. En la mayoría de los entornos institucionales, los niveles de luz son muy bajos y pueden no ser suficientes para permitir al reloj circadiano ajustarse a las 24 horas diarias, causando así un empeoramiento de las alteraciones del ritmo sueño-vigilia (Dowling et al., 2005). La luminoterapia para personas con demencia puede ser llevada a cabo de diversas maneras y puede ser administrada durante períodos de tiempo variables y en diferentes momentos del día. Por otro lado, las contraindicaciones para la luminoterapia son pocas, y su compatibilidad con la medicación y otros modos de tratamiento no farmacológico pronostica una buena incorporación de esta terapia a la práctica estándar (Johnstone et al., 2016). Los resultados de la luminoterapia en el control de las alteraciones cognitivas, del sueño, del comportamiento y del estado de ánimo, muestran signos positivos preliminares. Sin embargo, la luminoterapia para el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos no ha sido estudiada profundamente, por lo que son necesarios más proyectos de investigación que nos permitan conocer el impacto de la luminoterapia sobre los comportamientos neuropsiquiátricos. Asimismo, existe una gran variabilidad entre los diferentes estudios realizados con luminoterapia y personas con demencia, no existiendo un consenso en el modo de aplicar esta terapia, principalmente en lo referido a la intensidad luminosa utilizada, frecuencia, momento del día, duración de la intervención, tipo de demencia diagnosticada y grado de severidad de la enfermedad, por lo que es preciso investigar y elaborar una guía de buenas prácticas para la aplicación de dicha terapia en personas con demencia.

b) AJEDREZ TERAPÉUTICO:

La realización de ejercicios mentales, practicando juegos de estrategia como el ajedrez, es beneficioso para el cerebro a todas las edades; además de producir beneficios a nivel afectivo/emocional y social. Jugar al ajedrez requiere la activación de procesos de análisis, métodos de razonamiento y estrategias de registro que favorecen la ejercitación y el desarrollo de habilidades cognitivas en las personas mayores. Existe evidencia de que la participación regular y frecuente en actividades mentales que requieren esfuerzo, incluyendo el juego del ajedrez, puede actuar como factor protector frente a la demencia (Coyle et al., 2003). Además de favorecer la capacidad de concentración y atención (sostenida), los beneficios cognitivos pueden esperarse principalmente en las siguientes áreas: memoria y aprendizaje, flexibilidad de pensamiento, percepción viso-espacial y bienestar emocional. Esta línea de investigación abre un campo novedoso en la prevención de los efectos negativos del envejecimiento, así como en la intervención no farmacológica en personas con demencia.

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

El cuidado de personas mayores con enfermedades neurodegenerativas, puede generar desgaste psicológico o sobrecarga en el cuidador informal. Debido a esta situación, en muchas ocasiones es necesario buscar un recurso residencial psicogeriátrico adecuado para el mayor.

Se ha evidenciado, que el proceso de institucionalización, aunque supone una reducción considerable en las tareas y tiempo dedicado a los cuidados directos (Bleijlevens et al., 2015; Moss et al., 1993), puede generar nuevas fuentes de estrés en el cuidador, pudiendo desembocar en sobrecarga (Gaugler et al., 2004; Nikzad-Terhune et al., 2010). En esta situación, el cuidador asume nuevas funciones y sigue implicándose en la atención de su familiar a través de visitas, cuidados, apoyo emocional y relaciones con los profesionales del centro (Davis & Buckwalter, 2001). Todo ello, puede tener un impacto negativo en el cuidador y generar una nueva situación de sobrecarga que puede repercutir de manera negativa en su estado emocional y de salud.

Con el objetivo de aliviar el estrés psicológico y aumentar el bienestar emocional de los cuidadores, algunos estudios han dirigido sus líneas de actuación al desarrollo de programas de intervención para modular los efectos negativos del cuidado.

La mayoría de ellos, sugieren que este tipo de intervenciones tienen efectos positivos sobre pensamientos disfuncionales, ideas irracionales, emociones negativas asociadas al cuidado

(López et al., 2007), ansiedad, ira y hostilidad (Coon et al., 2003), o malestar ante los problemas de conducta del familiar (Marriott et al., 2000).

A pesar de que existe cierta evidencia científica sobre las repercusiones emocionales que el proceso de cuidado tiene sobre los cuidadores, son escasas las investigaciones sobre la IE en el colectivo de cuidadores cuyo familiar se encuentra en un recurso residencial.

Teniendo en cuenta estos datos, se diseñó e implementó un Programa Psicoeducativo grupal, con el objetivo de mejorar el bienestar emocional, y reducir los niveles de estrés y sobrecarga de los cuidadores de personas mayores institucionalizadas.

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

El reto de futuro es identificar de manera precoz (en fase prodrómica) a aquellas personas mayores con DCL que progresarían a demencia, identificando biomarcadores de envejecimiento sano y de DCL. En efecto, desde el campo de la Neurociencia Cognitiva del Envejecimiento, un tema de especial interés es la detección temprana, a través de correlatos psicofisiológicos, de aquellas personas mayores con deterioro cognitivo que presentan un elevado riesgo de desarrollar demencia en el futuro. Resulta también necesario estudiar la relación entre DCL y fragilidad física dado que ambas condiciones comparten resultados adversos en la salud a corto y a medio plazo. Con este planteamiento, surge la presente línea de investigación longitudinal en la que se pretende estudiar el proceso de envejecimiento saludable y patológico mediante pruebas neurocognitivas (incluyendo el registro de la actividad eléctrica del cerebro y el posterior análisis de Potenciales Evocados, PEs, ante tareas cognitivas relacionadas con la atención visoespacial y la memoria episódica). Esto podría ayudar en la detección temprana de las personas mayores con mayor riesgo de desarrollar DCL o algún tipo de demencia como EA. El uso combinado de medidas neuropsicológicas y el análisis de PEs, permitiría identificar dichos marcadores de un modo sencillo, mínimamente invasivo (la captura de la actividad eléctrica del cerebro se realiza usando electrodos colocados en contacto con la piel sobre el cuero cabelludo) y con bajo coste (Rossini et al., 2006). La alta resolución temporal de los PEs permitirá el estudio en profundidad de la evolución temporal de la actividad cerebral durante los procesos cognitivos, permitiendo establecer diferencias, o patrones en la actividad cerebral asociada al procesamiento de la información, entre los pacientes con DCL y controles sanos.

En general, se pretenden determinar y analizar las diferencias entre grupos en los datos EEG y conductuales asociados a los procesos cognitivos evaluados (tareas experimentales), y determinar los factores asociados a esas diferencias para ahondar en la búsqueda de marcadores que puedan jugar un papel protector o compensatorio. La electroencefalografía

(EEG) por su elevada resolución temporal en el orden de los milisegundos (Hillyard & Kutas, 1983), permite detectar posibles déficits cognitivos que puedan pasar desapercibidos en las evaluaciones clínicas y baterías neuropsicológicas convencionales (Alescio-Lautier et al., 2007; Gozke et al., 2016; McLaughlin et al., 2014).

La detección temprana de dichos déficits reflejados en determinados cambios en los parámetros de los componentes de los PEs (latencia, amplitud, distribución de voltaje), podría dar lugar a la identificación de biomarcadores EEG del envejecimiento patológico, referido tanto a la fragilidad como al deterioro cognitivo, o ambos combinados. Esta línea se basa en dos hipótesis: (1) La fragilidad física se asocia con una mayor prevalencia de deterioro cognitivo; (2) Los mayores con DCL en combinación con fragilidad clínica (fragilidad cognitiva) presentan un mayor riesgo desarrollar demencia (peor pronóstico)

En la búsqueda de posibles biomarcadores de fragilidad, el GIGG en colaboración con otros grupos de investigación (DICOMOSA) han llevado a cabo diversos estudios en cohortes de personas mayores en los que se examinaron grupos de biomarcadores relacionados con diferentes funciones orgánicas deterioradas con la edad con el objetivo de determinar su relación con el síndrome. Los resultados apoyan la hipótesis de que la inflamación crónica en la vejez (inflamm-ageing) juega un papel importante en el desarrollo del síndrome de fragilidad y, probablemente, en el deterioro cognitivo (Marcos-Pérez et al., 2017, 2018). También se evidenció la desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal relacionado con la fragilidad en las personas mayores, y la existencia de una conexión entre la inestabilidad genómica, entendida como daño genético fijo (Sánchez-Flores et al., 2018; Valdiglesias et al., 2017, 2019), y la alteración endocrina del cortisol (Marcos-Pérez et al., 2019) y el estado de fragilidad. Además, algunos de los biomarcadores analizados mostraron una buena capacidad predictiva de la fragilidad (por ejemplo, el receptor soluble II del factor de necrosis tumoral alfa, la neopterina, la frecuencia de micronúcleos en los linfocitos, la fosforilación de histonas H2AX), y por lo tanto podrían ser sugeridos como potenciales biomarcadores de fragilidad, con una utilidad prometedora en su identificación temprana. Varios de los biomarcadores analizados mostraron, además, relación con el deterioro cognitivo y el estado funcional de los sujetos (dependencia para las actividades de la vida diaria). Los resultados de estos estudios, que han permitido identificar biomarcadores que podrían ser útiles para la identificación de la fragilidad en etapas tempranas, han recibido diversos premios y reconocimientos por su contribución al conocimiento de la fisiopatología del síndrome.

A pesar del número de alteraciones celulares que se sabe que están relacionadas con la fragilidad en las personas mayores, los estudios son escasos y se restringen a algunas dianas celulares (Sánchez-Flores et al., 2017). Por tanto, la comprensión de los mecanismos biológicos a través de los cuales se desarrolla la fragilidad es todavía limitada, y sus factores de riesgo ambientales, de estilo de vida y genéticos no están bien caracterizados.

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

A continuación, se señalarán algunos de los proyectos más destacados y vigentes en los últimos 5 años (2019-2023).

Descripción de los proyectos colaborativos con grupos de OTRAS ÁREAS:

El GIGG del Departamento de Fisioterapia, Medicina y Ciencias Biomédicas, junto con el Grupo Diagnóstico Conductual y Molecular Aplicado a la Salud (DICOMOSA), del Departamento de Psicología, han desarrollado diversos proyectos de investigación colaborativa en los que se combinan los estudios de base poblacional de los factores condicionantes y consecuencias del desarrollo del síndrome de fragilidad, con el estudio de las bases fisiopatológicas, celulares y moleculares de la fragilidad en pequeños grupos de sujetos.

- PID2020-113788RB-I00 Identificación de factores de riesgo y biomarcadores de vulnerabilidad al deterioro cognitivo y físico en el envejecimiento (AGECOG-SPUK) (2020-2024). Convocatoria 2020 - «Proyectos de I+D+i». El objetivo general del proyecto es investigar los factores de riesgo asociados al estado de fragilidad en personas mayores, y profundizar en las relaciones entre la función cognitiva y la fragilidad física a lo largo del tiempo. Para ello, se adoptará un abordaje innovador que permita integrar los descubrimientos a nivel celular y molecular con aquellos a nivel sistémico y con los resultados clínicos. En concreto, se pretende identificar biomarcadores neuropsicológicos, psicofisiológicos y moleculares (en sangre y saliva) para el seguimiento y el pronóstico de la fragilidad cognitiva. Para ello se llevará a cabo, en primer lugar, un estudio epidemiológico a gran escala utilizando datos masivos recopilados en el Biobanco del Reino Unido (UK Biobank) (aproximadamente 500.000 personas, 220.000 de ellas de 60 años o más), para determinar los factores ambientales y de estilo de vida relacionados con el desarrollo de la fragilidad. Además, se llevará a cabo un análisis de asociación del genoma completo en los mismos individuos para revelar variantes del genoma relacionadas con la fragilidad, mediante una de las

técnicas genómicas más innovadoras en la actualidad: estudio de asociación de todo el genoma (GWAS: Genome Wide Association Study) (Atkins et al., 2019). Por otro lado, se llevará a cabo un estudio longitudinal de 3 años (evaluaciones anuales), destinado a identificar biomarcadores neuropsicológicos y psicofisiológicos de vulnerabilidad de deterioro cognitivo y su evolución a demencia, y a explorar su relación con el síndrome de fragilidad física.

- 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).
- ED431C 2017/49. Grupo de Referencia Competitiva Consellería de Cultura, Educación y Ordenación Universitaria, Xunta de Galicia (2017-2020). Esta ayuda de estructuración pretende fomentar la producción científica vinculada a estudios epidemiológicos poblacionales en personas mayores, principalmente vinculados a las líneas VERISAÚDE desarrolladas en personas que residen en comunidad y al proyecto FRAGILESS desarrollado en personas institucionalizadas, en residencia o centro de día.
- IN607C 2017/02. Red Gallega para la Investigación de Demencias (2017-2019). Programa: Consolidación y estructuración de unidades de investigación competitivas y otras acciones de fomento en las universidades del SUG, en los organismos públicos de investigación de Galicia y en otras entidades del Sistema Gallego de I+D+i. Xunta de Galicia. El objetivo de esta red de investigación es el desarrollo de un plan de

actuaciones en red que permita reforzar las capacidades y abordar con mayor efectividad científico - técnica los retos sociosanitarios alrededor de enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias degenerativas en el actual contexto sociodemográfico de Galicia. Para ello, se realiza una propuesta de Red con una perspectiva multidisciplinar, integradora y de alto nivel científico, tomando como partida tanto la "Estratexia para a prevención e detección precoz da dependencia en Galicia. Horizonte 2020", de la Xunta de Galicia, como las 8 grandes líneas estratégicas de la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud, las cuales hemos operativizado en 4 grandes ejes.

La producción científica de los investigadores del GIGG es extensa, incluyendo más de 80 libros/capítulos de libros, y más de 100 artículos científicos, con más de 70 de ellos de alto impacto científico e indexados en Jounal Citations Report de la Web of Science.

Muestra, además, una extensa capacidad formativa, habiéndose dirigido en el grupo 25 tesis doctorales (7 en los últimos 5 años) y múltiples trabajos fin de máster y fin de grado.

Gracias al trabajo e investigación en geriatría y gerontología, el GIGG es miembro de la Red de Investigación de Envejecimiento (GARN, por sus siglas en inglés) de la Asociación Internacional de Gerontología y Geriatría (IAGG, por sus siglas en inglés), a la que pertenece desde marzo de 2011 con la referencia nº 2011-352.

En el ámbito de la experiencia asistencial, el coordinador del grupo, el Prof. Millán Calenti, es Gerente y Director Asistencial del Complejo Gerontológico La Milagrosa, complejo gestionado por la UDP-A Coruña, asesorando además a diferentes entidades en el campo de los mayores.

Por otro lado, señalar la continua incorporación de investigadores en el grupo promoviendo la posibilidad de abrir nuevas áreas de investigación. **Recientemente se ha incorporado una investigadora bajo el programa Ramón y Cajal**. Otra vía de apertura de líneas de investigación es gracias al convenio existente entre el GIGG y la Asociación Provincial de Pensionistas y Jubilados U.D.P. de A Coruña (UDP-A Coruña) [la cual ha sido reconocida como entidad de I+D en el Registro de entidades que realizan actividades de investigación y desarrollo del Ministerio de Industria, Turismo y Comercio (nº 0525122007), actualmente Registro de Entidades Solicitantes de Ayudas (RESA)] que promueve la investigación en aras de promover la calidad de vida y el envejecimiento saludable de las personas mayores. Como tal, dicha entidad colabora con el GIGG aportando los beneficiarios potenciales de la investigación realizada, así como

material inventariable necesario en el desarrollo de alguna de las líneas de investigación y que seguirán fomentándose en los próximos años:

LC5.- Intervención no farmacológica en personas mayores con demencia

Para realizar la estimulación multisensorial, la UDP A Coruña nos cede una sala Snoezelen para trabajar con usuarios del centro, con demencia en diferentes grados de severidad.

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

El GIGG está centrado principalmente en la investigación clínica aplicada, por lo que todos los proyectos de investigación presentes y futuros, 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 que el conocimiento de la prevalencia y la incidencia de la población gallega en lo que respecta a la demencia y la fragilidad, además de facilitarnos el conocimiento de la situación actual de esta población, 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. En este sentido, los resultados finales de los proyectos vigentes, en colaboración con el grupo DICOMOSA, permitirán incrementar el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la fragilidad y su relación con el declive cognitivo, detectar biomarcadores que permitan su identificación temprana, y que hagan posible una mejor caracterización de las trayectorias físicas y cognitivas de las personas mayores. Una mayor comprensión de la relación entre la fragilidad física y el deterioro cognitivo permitirá implementar medidas preventivas frente a los principales factores de riesgo que contribuyen a la fragilidad y también un diagnóstico más eficiente del deterioro cognitivo, lo que hará posible una intervención temprana, que permita prevenir y tratar ambas condiciones.

Por último, en este documento 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 este tipo 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 (OMS), 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 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.

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.

Necesidades de formación

Actualmente el grupo de investigación cuenta con la formación necesaria para desarrollar las actividades propuestas en este documento, reciclándose sus miembros anualmente a través de

los cursos, seminarios o congresos de su especialidad, entre otras actividades, caso de ser necesario.

Incorporación de la dimensión de género

Tratar la dimensión de género en la investigación es fundamental para garantizar la igualdad de género y la inclusión de todas las personas en la investigación. La prevalencia del envejecimiento sin éxito es mayor en las mujeres que en los hombres. Por ello, es importante incluir el sexo como variable en el análisis de cualquier aspecto relacionado con los resultados del envejecimiento. La dimensión del sexo se tendrá en cuenta realizando análisis estratificados por sexo, con el fin de determinar posibles diferencias entre hombres y mujeres en los resultados evaluados, o la existencia de efectos específicos del sexo.

A continuación, se presentan algunas de las medidas específicas que se tomarán para incluir esta variable en nuestras líneas de investigación:

- Incluir a personas de diferente género en las muestras de investigación.
- Incluir el género como una variable de análisis: En este sentido, el género se tendrá en cuenta en el diseño de la investigación, y se considerará como una variable clave para el análisis de los datos.
- Analizar los resultados por género: Una vez que se han recogido los datos, es importante analizarlos por género para detectar posibles desigualdades o diferencias significativas entre hombres y mujeres.
- Utilizar una metodología inclusiva: Es importante que la metodología de investigación sea inclusiva y tenga en cuenta las diferentes experiencias y perspectivas de género. Esto puede incluir la inclusión de preguntas que permitan a los participantes expresarse sobre su identidad de género.
- Evitar estereotipos de género: Es importante evitar cualquier tipo de estereotipo de género en la investigación, ya que esto puede influir en los resultados y perpetuar las desigualdades de género.

En resumen, tratar la dimensión de género en la investigación requiere ser consciente de la importancia de la inclusión de todas las personas en la investigación, y de la necesidad de considerar el género como una variable clave para el análisis de los datos, especialmente en el campo del envejecimiento.

Terapia Celular y Medicina Regenerativa (TCMR)

Presentación del grupo

El Grupo de Investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa (TCMR) del Departamento de Fisioterapia, Medicina, y Ciencias Biomédicas del a Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de A Coruña (UDC) centra su investigación en la terapia celular dentro del ámbito Biomédico, con especial énfasis en la utilización de las células madre como herramientas terapéuticas para el tratamiento de distintas patologías. Asimismo, estudia el papel de la hidrología en el tratamiento de patologías reumáticas e investiga el desarrollo de nuevas formulaciones como estrategias preventivas y/o terapéuticas para el tratamiento de enfermedades orales.

Los investigadores del grupo TCMR forman parte del Centro de Investigación Biomédica en Red: Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN, Expediente CB06/01/0040).

Además, perteneció a la agrupación estratégica CICA/INIBIC (desde 2015 hasta 2020). Desde el año 2019 el grupo TCMR también está adscrito al CICA.

Desde su creación, la investigación de TCMR se centró en el ámbito de las enfermedades músculo-esqueléticas a través de tres líneas: (1) terapia celular, terapia génica e ingeniería tisular para el tratamiento de lesiones articulares; (2) propiedades inmunológicas y del metabolismo energético de las células madre durante el envejecimiento; (3) aplicación de la terapia termal en el tratamiento de patologías reumáticas. Con la incorporación de investigadores, TCMR incrementó su carácter interdisciplinar y abrió nuevas líneas: (4) salud oral y relación sistémica; y (5) conservación y regeneración de córnea humana para trasplante.

La conjunción de estas líneas y su abordaje multidisciplinar centran el esfuerzo común del grupo:

Aplicar la terapia celular y génica, la medicina regenerativa y el termalismo en el envejecimiento activo de la población y en la mejora del estado de salud y calidad de vida, en concordancia con dos ejes de la Estrategia RIS3 Galicia: Envejecimiento activo (terapia celular y génica, medicina regenerativa y termalismo) y gestión innovadora de los recursos naturales (termalismo y balneoterapia).

TCMR tiene como prioridad la transferencia del conocimiento y la aplicación de los resultados de investigación. Así, se creó un registro de propiedad intelectual de software y una empresa de base tecnológica, y colabora en investigación clínica y experimental con empresas farmacéuticas (Merck, Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb; Novartis Farmacéutica, Jansseng-Cilag SA, Hexal AG, Fundación Ramón Domínguez y Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela).

Coordinadora del grupo:

Silvia María Díaz Prado: Profa. Titular y Coordinadora del Máster en Asistencia e Investigación Sanitaria de la Universidade da Coruña. Sus líneas de investigación se centran en la investigación básica y clínica en el tratamiento de patologías asociadas al envejecimiento. Tiene como principal objetivo avanzar en el conocimiento sobre la ingeniería de tejidos, con especial énfasis en la utilización de nuevos biomateriales y células madre como herramientas terapéuticas para el tratamiento de diferentes patologías. Su línea incluye el desarrollo de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas basadas en terapias libres de células, la creación de modelos celulares humanos de enfermedad y la evaluación preclínica de nuevos biomateriales para generar, mediante ingeniería de tejidos, constructos tisulares útiles para el estudio (1) de la regeneración de los tejidos cartilaginoso y óseo, (2) de los procesos metabólicos da degradación del cartílago articular y (3) de nuevas dianas terapéuticas y nuevos fármacos para tratar la artrosis.

Investigadores principales del grupo:

Francisco Javier de Toro Santos: Jefe del Servicio de Reumatología del CHU de A Coruña y Catedrático de la Universidade da Coruña. Sus líneas de investigación se centran en áreas de interés clínico, como la osteoporosis, la gestión clínica y la regeneración de tejidos.

Isaac Fuentes Boquete: Profesor Titular y Subdirector de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidade da Coruña. Sus líneas de investigación se centran en la investigación clínica para el tratamiento de patologías asociadas al envejecimiento. Tiene como principal objetivo la utilización terapias celulares y terapias libres de células (secretoma) para el abordaje de estrategias preventivas y terapéuticas en el tratamiento de determinadas enfermedades asociadas al envejecimiento. Para ello, estudia los mecanismos moleculares subyacentes a

enfermedades como la artrosis, así como diferentes patologías bucodentales asociadas al envejecimiento.

Rosa Meijide Faílde: Profesora Catedrática de la Universidade da Coruña. Sus líneas de investigación se centran en la aplicación de la medicina termal en el tratamiento de la patología reumática. Tiene como principal objetivo el estudio del papel de la balneoterapia y productos termales, especialmente gases y peloides, en el abordaje de las enfermedades reumáticas. Para ello estudia las aguas mineromedicinales desde el punto de vista físico-químico, biológico y terapéutico. Aborda el potencial preventivo y terapéutico del sulfuro de hidrógeno en la artrosis estudiando los mecanismos moleculares subyacentes a la enfermedad. Asimismo, estudia el impacto de la balneoterapia con aguas sulfuradas como fuente natural de hidrógeno sulfurado en patología músculo-esquelética.

María del Carmen Arufe Gonda: Profesora Titular de la Universidade da Coruña. Sus líneas de investigación se centran en el desarrollo de nuevas terapias con células madre basadas en la comunicación intercelular mediada por vesículas extracelulares para tratar enfermedades asociadas al Inflamm-aging. Tiene como objetivo el estudio del efecto del envejecimiento sobre las células madre mesenquimales en un modelo patológico inflamatorio asociado con la edad, como la OA, y un modelo patológico inflamatorio de envejecimiento acelerado, como el Síndrome de Progeria Hutchinton-Gilford y el estudio del potencial de las células madre mesenquimales y sus vesículas extracelulares, a nivel inmunológico y regenerativo, para su posible aplicación en terapia celular.

Juan Fafián Labora: Investigador Ramón y Cajal de la Universidade da Coruña, licenciado en Química por la Universidad de Santiago de Compostela en 2012 y doctor en Ciencias de la Salud por la Universidad de A Coruña en 2016. Sus líneas de investigación se centran en avanzar en el "Conocimiento sobre vesículas extracelulares y senescencia celular para el desarrollo de senofármacos (senolíticos y senomórficos) para el tratamiento de enfermedades asociadas a la edad y la enfermedad rara progeria" y en el "Estudio de la comunicación basado en vesículas extracelulares en los procesos de senescencia y ferroptosis para desarrollar nuevas terapias para el tratamiento de enfermedades asociadas a la edad y cáncer".

Investigadores posdoctorales:

María Piñeiro Ramil: Investigadora posdoctoral Margarita Salas de la Universidade da Coruña, grado en Biotecnología por la Univesidad de Salamanca en el año 2015 y doctora en Ciencias de la Salud por la Universidade da Coruña en el año 2021. Sus líneas de investigación se centran en la generación y caracterización de líneas celulares útiles en el estudio de las enfermedades reumatológicas.

Alba González Rodríguez: Licenciada en Medicina por la Universidad de Santiago de Compostela en el año 2011. Facultativa Especialista del Servicio de Cirugía Plástica del CHU de A Coruña. Su línea de investigación se centra en el desarrollo de un modelo experimental de injerto nervioso acelular como soporte para células troncales mesenquimales en la transferencia del nervio frénico para la reparación de lesiones selectivas de C5 y C6 de plexo braquial.

Investigadores predoctorales:

Simón Pardiñas López: Investigador predoctoral de la Universidade da Coruña, licenciado en Odontología por la Univesidad Alfonso X EL Sabio en el año 2010 y Presidente de la Fundación Clínica Pardiñas S.L. Sus líneas de investigación se centran en la salud oral, relación sistémica e implantología.

Ana Prado Rodríguez: Investigadora predoctoral de la Universidade da Coruña, graduada en Medicina por la Univesidad de Santiago de Compostela en el año 2018 y MIR 4º año de Anestesiología y Reanimación en el CHU de A Coruña. Su línea de investigación se centra en estudio del daño pulmonar asociado a ventilación mecánica.

José Señarís Rodríguez: Investigador predoctoral de la Universidade da Coruña, licenciado en Medicina y Cirugía por la Univesidad de Santiago de Compostela en el año 1987, Facultativo Especialista del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología y vocal de la Comisión de Investigación del CHU de A Coruña. Su línea de investigación se centra en aspectos relacionados con materiales en cirugía ortopédica y traumatología, tejidos musculo-esqueléticos y regeneración tisular.

Ramsés Raymond Yañez: Investigador predoctoral de la Universidade da Coruña, licenciado en Medicina. Instituto de Medicina del Deporte, Subdirección de Control Médico de La Habana (Cuba). Su línea de investigación se centra en la combinación de la utilización del plasma

enriquecido y ejercicios excéntricos para acortar el retorno a los entrenamientos en jugadores de voleibol de élite cubanos con tendinopatía rotuliana refractaria.

Miriam Morente López: Investigadora predoctoral de la Universidade da Coruña, graduada en Química en la Universidade da Coruña en el año 2017. Su línea de investigación se centra en 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.

Belén López Viñas: Investigadora predoctoral de la Universidade da Coruña, graduada en Medicina y Cirugía en la Universidad de Santiago de Compostela en el año 1993. Su línea de investigación se centra en Papel de las células madre y sus vesículas extracelulares en la endometriosis.

Diego Maté: Investigador predoctoral de la Universidade da Coruña, graduado en Medicina en la Universidad Autónoma de Barcelona en el año 2019. Su línea de investigación se centra en Evaluación de la regeneración axonal tras transferencia nerviosa combinada con injerto nervioso acelular sembrado con exosomas procedentes de células madre mesenquimales para reparación de plexo braquial en modelo experimental murino.

Sergio Lucio-Gallego: Investigador predoctoral de la Universidade da Coruña, graduado en Farmacia en la Universidad de Universidad de Santiago de Compostela en 2019. Su línea de investigación se centra en Development of senomorphics based on intercelular communication to treat age-related disease.

Rocío Mato-Basalo: Investigadora predoctoral de la Universidade da Coruña, graduada en Biología en la Universidad de Santiago de Compostela en el año 2020. Su línea de investigación se centra en Role of Purine metabolism in cellular senescence and ageing.

Investigadores colaboradores:

Lucía Silva Fernández: Facultativa Especialista del Servicio de Reumatología del CHU de A Coruña. Su línea de investigación se centra en el estudio de la prevalencia de enfermedades reumáticas en España.

Mercedes Gallas Torreiro: Profesora Titular de la Universidad de Santiago de Compostela. Sus líneas de investigación se centran en patología oral médico quirúrgica, gerodontología, biomateriales e Innovación tecnológica.

Iván Gómez Seoane: Graduado en Biología por la Universidade da Coruña en el año 2014. Trabaja en el proyecto de investigación centrado en la terapia libre de células para el tratamiento de la artrosis.

Ana Isabel Rodríguez Cendal: Graduada bilingüe en Química por la Universidade da Coruña en el año 2020. Colaboradora de investigación en proyecto. Su línea de investigación se centra en la aplicación de nanopartículas como sistemas de liberación controlada de fármacos útiles en la ingeniería tisular.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

A nivel cualitativo, dejar constancia de los objetivos científicos a alcanzar en los próximos años por parte del grupo. No se deben recoger en este apartado los indicadores cuantitativos, sino hitos a alcanzar en el periodo 2023-2027.

- Incrementar el número de proyectos de convocatorias nacionales e internacionales.
- Incrementar el número de nuevos estudiantes de doctorado.
- Conseguir nuevos contratos pre- y postdoctorales procedentes de convocatorias competitivas.
- Incrementar el número de tesis doctorales defendidas.
- Incrementar las publicaciones en revistas SCOPUS o WEB of Science.
- Incrementar las acciones de transferencia y difusión.

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

Especialmente para el primer ámbito (colaboraciones intra-área), se debe profundizar algo más en los contenidos, concretando en las tareas específicas ya ejecutadas o a desarrollar (la Guía indica la necesidad de describir las líneas científicas comunes y las actuaciones para su desarrollo).

Líneas de investigación:

Línea de Investigación 1 - Investigación básica en el tratamiento de lesiones articulares.
Esta línea pretende la creación de modelos celulares humanos de enfermedad (derivados de líneas inmortalizadas de células mesenquimales humanas primarias y líneas de células madre pluripotentes inducidas) y la evaluación preclínica de nuevos biomateriales para generar, mediante ingeniería de tejidos, constructos tisulares útiles para el estudio (1) de la regeneración de los tejidos cartilaginoso y óseo, (2) de los procesos metabólicos da degradación del cartílago articular y (3) de nuevas dianas terapéuticas y nuevos fármacos para tratar la artrosis.

Línea de Investigación 2 - Investigación clínica para el tratamiento de patologías asociadas al envejecimiento.
Esta línea se basa en la utilización terapias celulares y terapias libres de células (secretoma) para el abordaje de estrategias preventivas y terapéuticas en el tratamiento de determinadas enfermedades asociadas al envejecimiento. Para ello, esta línea estudia los mecanismos moleculares subyacentes a enfermedades como la artrosis, así como diferentes patologías bucodentales asociadas al envejecimiento.

Línea de Investigación 3 - Aplicación de la medicina termal en el tratamiento de patología reumática.

Esta línea tiene como objetivo el estudio del papel de la balneoterapia y productos termales, especialmente gases y peloides, en el abordaje de las enfermedades reumáticas.
Para ello estudiamos las aguas mineromedicinales desde el punto de vista físico-químico, biológico y terapéutico. Abordamos el potencial preventivo y terapéutico del sulfuro de hidrógeno en la artrosis estudiando los mecanismos moleculares subyacentes a la enfermedad. Estudiamos el impacto de la balneoterapia con aguas sulfuradas como fuente natural de hidrógeno sulfurado en patología músculo-esquelética.

Línea de Investigación 4 - Nuevas terapias con células madre basadas en la comunicación intercelular mediada por vesículas extracelulares para tratar enfermedades asociadas al Inflamm-aging.

Según nuestras investigaciones las vesículas extracelulares son mediadoras en la transmisión de la senescencia paracrina implicada en el *Inflamm-aging*. Por ello, sus componentes, así como los mecanismos de acción de las EV, son relevantes para desarrollar nuevas terapias libres células. Por ello, nuestros objetivos son:

Objetivo 1. Terapia Celular con micro ARN y vesículas extracelulares para el tratamiento de la inflamación crónica en un modelo de artrosis (OA): Terapia libre de células.
Objetivo 2. Búsqueda de nuevos reguladores metabólicos del secretoma asociado al fenotipo de senescencia (SASP) en el envejecimiento y la senescencia celular.

Proyectos colaborativos:

1. Nuevo modelo de HGPS en pez cebra. Proyecto colaborativo con OTRAS ENTIDADES (CICA). Financiado por la convocatoria Semilla-CICA 2019.

2. 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. Financiado por la convocatoria Proyectos Prueba de Concepto ProteoRed 2019.

Colaboración con OTRAS ENTIDADES (Universidad Complutense de Madrid).
3. Terapia celular con micro-RNA y vesículas extracelulares para tratamiento de la inflamación crónica en un modelo OA (Terapia libre de células). Proyecto colaborativo con OTRAS ENTIDADES (IDIS, Baltimore University, Universidad Autónoma de Madrid, IIM-CSIC). Financiado en la convocatoria AES2020.

4. El papel de las pequeñas vesículas extracelulares (sEV) en senescencia paracrina y rejuvenecimiento. Proyecto colaborativo con OTRAS ENTIDADES (IRYCIS-Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Bath, CIC bioGUNE). Financiado el programa Ramón y Cajal 2021 (MINECO).

5. Desarrollo de senomórficos basados en la comunicación intercelular mediada por vesículas extracelulares para el tratamiento de enfermedades asociadas a la edad y cáncer. Proyecto colaborativo con OTRAS ENTIDADES (IDIS, Baltimore University, Universidad Autónoma de Madrid, IIM-CSIC). Financiado el programa Ramón y Cajal 2021 (MINECO) y un proyecto prueba de concepto ProteoRed 2020.

6. Ferroptosis como un nuevo proceso metabólico diana para el tratamiento de enfermedades asociadas a la edad y cáncer. Proyecto colaborativo con grupos de OTRAS ÁREAS ÁREA 5-GÉNETICA, MICROBIOLOGÍA, MEDICINA MOLECULAR (Grupo EXPRELA) y ÁREA 3-NEUROCIENCIAS, ONCOLOGÍA, HEMATOLOGÍA (Grupo ONCOLOGÍA) y OTRAS ENTIDADES (UNIVERSIDAD DE SWANSEA). Financiado por un proyecto Semilla-CICA 2022.

7. Título: "Nueva terapia libre de células para el tratamiento de la artrosis". Expediente: Proyectos de Desarrollo y Transferencia. Centro de Ejecución: Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC). **Investigadora Principal: Silvia María Díaz Prado.** Financiación: Fundación Profesor Novoa Santos (15.000 €). Duración: 1,5 años. Concesión: 1 de septiembre de **2022**. Nº de participantes: 2. Proyecto no colaborativo.

8. Título: "Obtención de biopolímeros con gran potencial en Biomedicina: Desarrollo de nuevos nanosistemas de administración controlada de fármacos". Expediente: POLIBIOMED. Centro de Ejecución: Centro de Investigacións Científicas Avanzadas (CICA) da Universidade da Coruña e Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC). Investigadora Principal: Silvia María Díaz Prado. Financiación: Convenio de colaboración entre a Consellería de Cultura, Educación e Universidades e a Universidade da Coruña para o desenvolvemento de acción estratéxicas de I+D+i 2021-2022 (8.500 €). Duración: 2 años. Concesión: octubre de 2021. Nº de participantes: 6. Proyecto colaborativo con OTRAS ENTIDADES: CICA (con el Grupo de Bioingeniería Ambiental y control de Calidad).

9. Título: "Regeneración de los meniscos de la rodilla, combinado andamiajes de colágeno y vectores de transferencia génica no virales, un modelo in vitro". Expediente: SEROD2021. Centro de Ejecución: Fundación Profesor Novoa Santos- Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña- Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Investigador Principal: José Señarís Rodríguez. Financiación: Sociedad Española de la Rodilla (SEROD) (8.000 €). Duración: 2 años. Concesión: 27 septiembre de 2021. Nº de participantes: 3. Proyecto colaborativo con OTRAS ENTIDADES: CICA (con el Grupo Nanochemistry and Self-Assembly for Biological Sciences).

10. Título: Ayudas para la consolidación y estructuración de unidades de investigación competitivas. Excelencia. Proyecto: "Matrices activadas por genes para la reparación

de cartílago". Expediente: ED431F 2021/10. Centro de Ejecución: Universidade da Coruña. Investigadora Principal: Ana Rey Rico. Financiación:. Consellería de Cultura, Educación e Universidade (Xunta de Galicia). Proyectos de Excelencia (115.000 €). Duración: 4 años. Concesión: 28 de junio de 2021. Nº de participantes: 3. Proyecto colaborativo con OTRAS ENTIDADES: CICA (con el Grupo Nanochemistry and Self-Assembly for Biological Sciences).

11. Título: "Vesículas extracelulares pequeñas: una nueva herramienta terapéutica para el tratamiento de la artrosis". Expediente: PI20/00933. Centro de Ejecución: Fundación Profesor Novoa Santos-Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña- Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Investigadora Principal: Silvia María Díaz Prado. Financiación: Instituto de Salud Carlos III. (54.014,40 €). Duración: 3 años. Concesión: 24 noviembre de 2020. Nº de participantes: 5. Proyecto no colaborativo.

12. Título: Ayudas para la consolidación y estructuración de unidades de investigación competitivas del sistema universitario de Galicia para 2020. Grupos con Potencial de crecemento. Expediente: ED431B 2020/55. Centro de Execución: Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña. Investigador Principal: Silvia Díaz Prado. Financiación: Consellería de Cultura, Educación e Universidade (Xunta de Galicia) (90.000 €). Duración: 3 años. Concesión: octubre 2020. Proyecto no colaborativo.

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

En este apartado se deben reflejar todas aquellas innovaciones que se esperan obtener tras la finalización del periodo de vigencia del PCC, es decir, en el periodo de los próximos 5 años. Estas innovaciones pueden ser tanto transferibles (patentes, modelos de utilidad, etc.) como trasladables a la práctica clínica (elaboración de guías clínicas, mejora de procesos asistenciales, nuevos protocolos y abordajes, etc.).

Elaboración de nuevos protocolos en el empleo vesículas extracelulares a nivel terapéutico y de diagnóstico en el contexto de enfermedades asociadas a la edad y cáncer, a través de dos capítulos de libros.

Elaboración de nuevos protocolos para el desarrollo de nuevos sistemas de liberación controlada de fármacos basados en nanopartículas para su aplicación en ingeniería tisular.

Patentes: 1 (sobre nuevas terapias para el tratamiento de enfermedades asociadas a la edad y cáncer).

Necesidades de formación

El grupo de TCMR requiere formación mediante cursos de actualización en el manejo de equipos disponibles en el INIBIC, como por ejemplo citometría de flujo. Asimismo, solicitan formación en ingeniería de tejidos, impresión en 3D de tejidos, Terapia o edición Génica /Medicina personalizada, análisis de datos biológicos, Bioinformática, ética en investigación biomédica, Farmacología e Inmunología.

Incorporación de la dimensión de género

Describir cómo se va a tratar la dimensión de género en las investigaciones del grupo, si procede. Es decir, en qué líneas o proyectos se contemplará este tratamiento y análisis diferencial. Se deben indicar qué medidas se tomarán en las actividades desarrolladas para incluir la variable del género. Análisis diferencial por hombre/mujer para obtener resultados y modelos más ajustados a la realidad.

Hasta ahora, existía una clara brecha entre sexos en la prevención y el conocimiento de las enfermedades, así como en los resultados y tratamientos, con desventaja para las mujeres en la mayoría de los casos. Las repercusiones del sexo en las terapias farmacológicas se han considerado con una relativa poca relevancia y, en general, en la investigación se utilizan principalmente sujetos masculinos. Los resultados a menudo se extrapolan y se piensa que son aplicables a las mujeres, lo que puede no ser cierto. Hasta principios de los años 90, la FDA no recomendaba probar fármacos en mujeres (sobre todo en edad fértil). Pero la respuesta farmacológica es multifactorial, dependiendo del fármaco (p. ej., forma farmacéutica) y del paciente (genética y epigenética, edad, dimensión y dimensión y composición corporal, procesos metabólicos, uso concurrente de alimentos y fármacos, estilos de vida, factores étnicos, emocionales y sexo).

Nuestras líneas se centrarán en el envejecimiento normal, la progeria y cáncer de ovario epitelial (patología exclusiva de la mujer). Los datos obtenidos en nuestros proyectos para el envejecimiento normal y la progeria se estudiarán desde una perspectiva de sexo/género para buscar, detectar y analizar las diferencias y similitudes entre hombres y mujeres. Para ello, realizaremos los experimentos con el mismo número de donantes (hombres y mujeres) en modelos celulares y humanos. El proyecto en Marco legal para la igualdad de género siguiendo

todos los recursos puestos a disposición por la UDC para la incorporación de la perspectiva de género, guías de buenas prácticas (https://www.udc.es/es/oficinaigualdade).

Imagen molecular y Terapia (ImMo-TEP)

Presentación del grupo

El grupo de investigación ImMo-TEP, coordinado por el Dr. Carlos Platas Iglesias, posee una larga trayectoria y amplia experiencia en el campo de la Química de Coordinación orientada al diseño de sistemas moleculares con potencial aplicación en diagnóstico clínico y terapia. Su actividad se centra en la síntesis de nuevas plataformas quelantes altamente selectivas frente a diferentes iones metálicos, así como al estudio de las propiedades fisicoquímicas de los compuestos obtenidos a partir de ellas mediante un amplio abanico de técnicas experimentales de análisis estructural y métodos computacionales sofisticados. Sus líneas de investigación están enfocadas en principalmente al desarrollo de nuevos agentes de contraste para Imagen por Resonancia Magnética (IRM) y el desarrollo de nuevos radiofármacos basados en compuestos de coordinación para imagen PET y terapia alfa dirigida.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

Actualmente, el grupo de investigación ha desarrollado diferentes agentes quelantes selectivos frente a iones metálicos de gran tamaño (Pb, Lu, Ac entre otros) con propiedades fisicoquímicas interesantes, lo que a estos sistemas en plataformas muy prometedores de cara al desarrollo de radiofármacos basados en estos iones. La red de colaboraciones nacionales e internacionales en las que participa el grupo, le da acceso a los ensayos de radiomarcaje y modelo animal que permitirían evaluar la selectividad y efectividad de estos sistemas. Parte de los resultados iniciales ya han sido publicados en revistas internacionales de reconocido prestigio (26 en los últimos 3 años), todas ellas situadas en el primer cuartil de su categoría en JCR; y actualmente se ha iniciado la fase de funcionalización de algunos sistemas de cara a su posterior acoplamiento a biovectores de interés para la preparación de radiofármacos específicos. Igualmente, se han iniciado colaboraciones externas con empresas interesadas en abordar los ensayos en modelo animal que permitirán avanzar el nivel de madurez (TLR) de algunas de las plataformas optimizadas. Estos resultados serán determinantes a la hora de decidir la protección

bajo patente de los sistemas más prometedores, así como para evaluar la posible transferencia al mercado de aquellas tecnologías estudiadas en colaboración con empresa. El grupo continuará su política de solicitud de proyectos dentro de convocatorias competitivas nacionales y no descarta participar igualmente en próximas convocatorias del *European Research Council* (ERC). Igualmente, continuará su actividad de difusión del conocimiento generado, manteniendo el nivel de publicaciones en revistas científicas actual y participando de eventos científicos (congresos y/o simposios) organizados tanto a nivel nacional como internacional. Por último, y como objetivo formativo, mencionar que el grupo continuará apostando por la formación de nuevos investigadores dentro de los diferentes programas de doctorado de la UDC en los que investigadores senior del grupo están adscritos.

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

Actualmente, la Dra. Aurora Rodríguez Rodríguez colabora con sendos grupos del INIBIC: GIR (Grupo de Investigación en Reumatología) y TCMR (Grupo de Terapia Celular y Medicina Regenerativa) del área de investigación en "Envejecimiento, Inflamación, Medicina Regenerativa" (Área 1). En la última convocatoria competitiva, Aurora Rodríguez consiguió un contrato Miguel Servet (número de expediente CP23/00131) que le brindaba la oportunidad de crear una subunidad especializada en Imagen Molecular dentro del grupo GIR, liderado por el Profesor Francisco Javier Blanco García. Lamentablemente, declinó el contrato Miguel Servet, debido a la incompatibilidad de este con el actual contrato Ramón y Cajal del que ha sido beneficiaria (ref. RYC2022-037214-I).

En la actualidad, Aurora Rodríguez ha establecido una colaboración con el investigador Ramón y Cajal, Juan Antonio Fafián Labora (del grupo TCMR), para llevar a cabo un estudio detallado sobre la citotoxicidad y el reconocimiento celular de compuestos sintetizados en laboratorio. Esta colaboración está orientada a la obtención de resultados que puedan contribuir significativamente al campo de la biomedicina, más concretamente en el diagnóstico precoz de cáncer de mama y de ovario.

Igualmente, y dentro de la línea de desarrollo de nuevos radiofármacos, el grupo ha contado con la colaboración de la Dra. Tamara Hermida Gómez (grupo GIR-S sito en el CICA), como miembro del grupo de trabajo dentro del proyecto OPTIMAL (PID2019-104626GB-I00) para la realización de los ensayos con líneas celulares, colaboración que continúa en activo hoy en día enmarcados en el proyecto de convocatoria nacional vigente CHANGER (PID2022-138335NB-I00).

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

En los próximos 5 años, y como resultado de las investigaciones realizadas dentro del grupo, esperamos tener finalizados los ensayos en modelo animal con aquellos sistemas más prometedores. Esto permitiría avanzar en la protección de los sistemas bajo patente e incluso participar en futuras convocatorias de prueba de concepto que puedan llegar a convocarse, sean en programas de ámbito autonómico (Xunta de Galicia) u otros a nivel estatal. Igualmente, durante este período se pretende fortalecer las colaboraciones existentes con otros grupos nacionales a través de convocatorias de redes de excelencia y las creadas con grupos de la UDC e INIBIC, de cara a la evaluación de la citotoxicidad y viabilidad celular de nuevos sistemas diseñados para la detección temprana de cáncer de mama y ovario.

Necesidades de formación

Dentro de la actividad formativa del grupo, y con el fin de fortalecer el nivel competencial del alumnado de doctorado recientemente incorporado, consideramos que sería interesante facilitar a este personal el acceso a la formación de cursos de capacitación para experimentación animal. Igualmente, resultaría interesante contar con financiación para la asistencia a cursos de formación en técnicas específicas de caracterización, así como para la realización de pequeñas estancias de investigación en las que se puedan desarrollar actividades a las que el grupo no tiene acceso a sus instalaciones en el CICA, tales como ensayos de radiomarcaje con radioisótopos de interés y/o estudios con células/modelos 3D de tumores. Por último, recoger en este apartado la necesidad de cubrir y/o cofinanciar la actividad de difusión de la investigación realizada mediante la asistencia a congresos internacionales, actividad en el que el grupo intenta promover en su alumnado en formación las competencias de divulgación y difusión del conocimiento.

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 desde la activación de planes de promoción de la independencia y envejecimiento saludable, al diseño y síntesis y caracterización de agentes de contraste y sondas, generalmente empleadas en técnicas de diagnóstico como la Resonancia Magnética y la Tomografía Axial Computarizada; además de 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 dentro del área

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

- Destacar las colaboraciones del grupo de Imagen Molecular y Terapia (**ImMo-TEP**), último grupo incorporado con dos grupos dentro del área de investigación en "Envejecimiento, Inflamación, Medicina Regenerativa" (Área 1), Grupo de Reumatología (**GIR**) y Grupo de Terapia Celular y Medicina Regenerativa (**TCMR**).

    - En concreto, la Dra. Aurora Rodríguez colabora con **GIR**. En este sentido, en la última convocatoria competitiva Aurora Rodríguez consiguió un contrato Miguel Servet (número de expediente CP23/00131) que le brindaba la oportunidad de crear una subunidad especializada en Imagen Molecular dentro del grupo GIR, liderado por el Profesor FJ Blanco-García. Finalmente, declinó este contrato Miguel Servet, debido a la incompatibilidad de este con el actual contrato Ramón y Cajal del que también ha sido beneficiaria (ref. RYC2022-037214-I). Igualmente, y dentro de la línea de desarrollo de nuevos radiofármacos, el grupo cuenta con la colaboración de la Dra. Tamara Hermida Gómez (GIR), como miembro del grupo de trabajo dentro del proyecto OPTIMAL (PID2019-104626GB-I00) para la realización de los ensayos de viabilidad celular, imprescindibles a la hora de seleccionar los compuestos que posteriormente se emplearán en estudios de marcaje con radioisótopos. Esta colaboración esta enmarcada en el proyecto de convocatoria nacional vigente CHANGER (PID2022-138335NB-I00).
    - ImMo-TEP también colabora con **TCMR**, con el con el investigador Ramón y Cajal, Dr. Juan Antonio Fafián Labora, para llevar a cabo un estudio detallado sobre la citotoxicidad y el reconocimiento celular de compuestos sintetizados en laboratorio. Esta colaboración está orientada a la obtención de resultados que puedan contribuir significativamente al campo de la biomedicina, más concretamente en el diagnóstico precoz de cáncer de mama y de ovario.

- El grupo de Envejecimiento e Inflamación (**ENVEINF**) también mantiene colaboraciones activas con **GIR** y **TCMR**.
    - Con distintos integrantes del grupo **GIR** como el Dr. Carlos Vaamonde-García, que es miembro colaborador del proyecto de Excelencia IN607D 2023/12 de la Axencia Galega de Innovación del que es IP la coordinadora del grupo ENVEINF. Esta colaboración esta refrendada con la publicación de 3 publicaciones conjuntas en los últimos 4 años y dos más en preparación. En este proyecto también son colaboradores la Dra. Natividad Oreiro y el Dr. Antonio Atanes, la primera responsable de la Unidad de Investigación Clínica de GIR, como responsables de la información clínica de los pacientes que participan en el proyecto. Con el Dr. Rego responsable de la línea de Biomarcadores Genéticos, y pionero en el estudio del papel de la genética mitocondrial en la patogénesis, prevalencia, incidencia y progresión, así como en el estudio de la farmacogenética de las enfermedades reumatológicas que nos está ayudando en los estudios de la potencial correlación entre la adherencia a la dieta mediterránea y los niveles de ADNmt en el efluente de pacientes en diálisis. Asimismo, la coordinadora del grupo ENVEINF es miembro colaborador de la red RICORs (Inflamación e inmunopatología de órganos y sistemas. RD21/0002/0009) de la que el coordinador de GIR, Dr. Blanco, es IP del nodo del CHUAC. En este sentido, tenemos el interés de promover un ensayo clínico no comercial en este marco de RICOR. Estos dos grupos han producido en los últimos 4 años cuatro artículos, y colaboran en 3 proyectos. Se espera mantener y potenciar esta producción en los próximos años.
    - **ENVEINFL** colabora con **TCMR**, en concreto con el Dr. Javier de Toro, jefe de servicio de Reumatología en el desarrollo de un ensayo clínico independiente en el que se evalúan 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, que por el momento ha derivado en una tesis doctoral leída en septiembre del 2023. También, con el Dr. Juan Antonio Fafián Labora, reconocido en 2020 como uno de los investigadores líderes en el campo de las vesículas extracelulares y, que se ha comprometido a colaborar en el último proyecto FIS solicitado por el grupo (PI24/01617) centrado en el estudio de las vesículas derivadas de mitocondria en la

remodelación de la membrana peritoneal asociadas a pacientes tratados con diálisis peritoneal y con el que ya hemos realizado las caracterizaciones iniciales.

- Históricamente **GIR** también colabora con **TCMR**, coordinado por la Dra. Silvia Mª Díaz Prado, en la generación de líneas celulares mesenquimales de pacientes con artrosis y donantes sanos. Además de en la aplicación de la terapia termal en el tratamiento de patologías reumáticas. Asimismo, la Dra. Carmen de Andrés (GIR), responsable de la Unidad de Epigenética colabora con la Dra. María Arufe (TCMR) en el desarrollo de estudios epigenéticos en endometriosis. En este sentido, ha sido miembro colaborador de 3 proyectos de investigación (La Caixa, Ayudas Merk y BBVA) que no consiguieron financiación. Asimismo, la Dra. De Andrés (GIR), también colabora con el Dr. Juan A Fafián Labora (TCMR), que como ya hemos indicado es una referencia en el estudio de vesículas, y con el que va a solicitar un Trabajo Fin de Máster en nanomedicina para estudiar vesículas extracelulares en artrosis. Por último, la Dra. De Andrés ha sido parte del comité científico del Simposio Cellular Aging and Metabolism (CAMS) organizado por los Dres. Fafián y Arufe desde la primera convocatoria. Así, en los últimos cuatro años, estos dos grupos han producido diez publicaciones conjuntas, y la proyección es que se mantengan estos indicadores.

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 diferentes áreas del Instituto. La expresión máxima de estas colaboraciones fue la obtención en la convocatoria 2023 del proyecto FORTALECE FORT23/00010 en el que colaboran junto con GIR (área 1) otros 6 grupos de áreas distintas [Área 2, **Grupo de investigación en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello**); Área 3 (Grupo de investigación en Enfermedades Cerebrovasculares (**GEECV**) y el Grupo de **Plasticidad Epitelial y Metástasis**); Área 4 (Grupo de Visión Artificial y Reconocimiento de Patrones (**VARPA**); Área 5 (Grupo de Expresión génica en levaduras y aplicaciones (**EXPRELA**); y Área 6 (**Salud Poblacional y Cuidados Sanitarios**)], cuyo

objetivo es promover y afianzar el uso de la inteligencia artificial (IA) por parte de los distintos grupos de investigación del INIBIC.

Otras colaboraciones de GIR fuera de este marco son:

o **Grupo de Insuficiencia Cardíaca avanzada y trasplante cardíaco** (IP: Mª Generosa Crespo Leiro, Área 2). Están colaborando en un proyecto para determinar la prevalencia de depósito de amiloide en tejido cardiaco o tejido conectivo en pacientes con sospecha de amilodosis cardiaca mediante técnicas de espectometría de masas para intentar mejorar el diagnóstico.

o **Grupo de Plasticidad Epitelial y Metástasis** (IP: Angélica Figueroa Conde-Valvis, Área 3). Realización de análisis proteómicos.

o **Grupo de Avances en Telemedicina e Informática Sanitaria** (IP: Dr. Daniel Llamas Gómez, Área 4). Aplicación registro de resultados Plataforma de Genómica y bases de datos cohortes.

o **Grupo de Química Molecular y de Materiales (QUIMOLMAT)** (IP: Dr. Carlos Peinador, Área 5). Servicio de proteómica, colaborando con ellos en el diseño experimental, el análisis y la interpretación de los resultados.

o **Grupo de Investigación en Rehabilitación** (IP: Dr. Jacobo Formigo Couceiro, Área 6). La colaboración con este grupo se enmarca dentro del ámbito del dolor articular para su estudio en modelos preclínicos y cínicos de artrosis.

- El grupo **ENVEINF** colabora con el Grupo de Enfermedades Endocrinas, nutricionales y metabólicas (**Dr. Miguel Pérez Fontán, Área 2**). Así cabe destacar que el Dr. Pérez-Fontán ha sido miembro del equipo en todos los proyectos de investigación que la coordinadora de ENVEINF ha solicitado dentro de la línea de diálisis peritoneal y de las publicaciones derivadas. En este sentido, el Dr. Pérez-Fontán es CO-IP del proyecto FIS solicitado por la Dra. López-Armada (PI24/01617) en la convocatoria de este año. Además, el Dr. Pérez-Fontán es el supervisor en la Universidad de la ayuda Margarita

Salas para la formación de jóvenes doctores que disfruta actualmente una de las postdoctorales del grupo de ENVEINF.

- El grupo **TCMR** colabora con el Grupo de **Oncología** del **área 3** (Neurociencias, Oncología, Hematología) y el grupo de Expresión Génica en levaduras y aplicaciones (**EXPRELA**) del **área 5** (Genética, Microbiología, Medicina Molecular) entorno a un proyecto de Ferroptosis como un nuevo proceso metabólico diana para el tratamiento de enfermedades asociadas a la edad y cáncer.

- El Grupo de **Investigación en Gerontología y Geriatría** (**GIGG**) está desarrollando diversos proyectos de investigación colaborativa con el Grupo **Diagnóstico Conductual y Molecular Aplicado a la Salud** (**DICOMOSA**) del área 4, en los que se combinan los estudios de base poblacional de los factores condicionantes y consecuencias del desarrollo del síndrome de fragilidad, con el estudio de las bases fisiopatológicas, celulares y moleculares de la fragilidad en pequeños grupos de sujetos.

ÁREA 2. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y METABÓLICAS

Actualmente, e de enfermedades cardiovasculares y metabólicas está compuesto por 5 grupos diferentes tras la incorporación del grupo de epidemiologia cardiovascular liderado por Javier Muñiz García, al grupo de insuficiencia cardiaca avanzada y trasplante cardiaco liderado por la Dra. Mª Generosa Crespo Leiro.

Esta área está bajo la coordinación de Jose Manuel Vazquez Rodriguez, Jefe de servicio de Cardilogía de CHUAC. Esta área se centra en la investigación diferentes líneas como la cardiopatía isquémica, abarcando tanto el diagnóstico y la estratificación de riesgo mediante técnicas no invasivas como el tratamiento percutáneo invasivo. Está compuesto por especialistas en imagen cardiaca, cardiólogos intervencionistas y aquellos dedicados al cuidado de pacientes en planta. Destacan en ecocardiografía de estrés y manejo de la Unidad de Dolor Torácico virtual, con una amplia cohorte de pacientes que permite responder a importantes preguntas clínicas. Liderado por la Dra. María Generosa Crespo Leiro, su grupo combina la práctica clínica con la investigación traslacional en insuficiencia cardiaca y trasplante. Participa en múltiples proyectos competitivos y colaboraciones internacionales, contribuyendo significativamente al avance del conocimiento en estas áreas. Su equipo incluye médicos, químicos, biólogos, enfermeras, y otros profesionales de la salud. El equipo de Enfermedades Endocrinas, Nutricionales y Metabólicas se dedica a la investigación clínica, básica y traslacional de enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas, con un enfoque particular en la obesidad y sus complicaciones. Estudian diversas enfermedades endocrinas como la acromegalia y el hipopituitarismo, así como los aspectos nutricionales y hormonales de la insuficiencia renal crónica. Su trabajo aborda la relación entre obesidad y enfermedades cardiovasculares, renales y metabólicas. Por otro lado, el equipo de Cardiopatías Familiares Especializado en enfermedades cardíacas de causa genética, investiga miocardiopatías, canalopatías y otras enfermedades hereditarias. Colabora estrechamente con la empresa Health in Code para interpretar estudios genéticos y desarrollar nuevas terapias. Su investigación busca prevenir la muerte súbita a través del diagnóstico precoz y la intervención adecuada, participando en ensayos internacionales de nuevas terapias farmacológicas y génicas. Por último, el grupo de Epidemiología Cardiovascular y Enfermería se enfoca en la investigación básica y clínica de enfermedades cardiovasculares, apoyando metodológicamente a otras áreas y respondiendo a preguntas sobre la carga sanitaria y la mejora de la práctica clínica. Además, promueve el desarrollo de actividades científicas en el ámbito de la enfermería cardiovascular, tanto en entornos hospitalarios como de atención primaria.

Cada uno de estos cinco grupos aporta una perspectiva única y valiosa al área de Enfermedades Cardiovasculares, trabajando de manera complementaria para mejorar el diagnóstico, tratamiento y prevención de diversas afecciones cardíacas y metabólicas. Gracias a su dedicación y colaboración, continuamos avanzando en nuestro conocimiento y capacidad para abordar estos desafíos de salud con eficacia y compasión.

Cardiopatía estructural y Congénita

Presentación 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, Perfusionistas y Enfermeros, 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”. 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 que cuenta con más de 1000 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 de Madrid, concretamente en la sección de colecciones del Registro Nacional de Biobancos. Nuestro grupo se ha diseñado y constituido con una vocación eminentemente translacional que se lleva a cabo gracias a la colaboración de Investigadores del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC) y de Veterinarios y Profesionales del Centro Tecnológico de Formación. Finalmente, cabe destacar que el Grupo CEC coordina diversos ensayos clínicos, participa en diferentes registros nacionales e internacionales y mantiene una línea de colaboración activa con el Boston Children´s Hospital y la Universidad de Harvard, desarrollando actividades y estudios encaminados a mejorar la atención sanitaria proporcionada a los pacientes afectados por cardiopatías.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo y Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

Las 3 líneas de investigación principales del Grupo de CEC son:

- 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.

- Investigación Translacional: Estudio de las alteraciones mitocondriales en pacientes con cardiopatías estructurales y congénitas.

Cirugía Experimental (en desarrollo): Estudio de la aplicación de la nanotecnología en la preservación miocárdica y en la prevención del síndrome de bajo gasto postoperatorio

---

Investigación en Cardiopatía Isquémica

Presentación del grupo

Este grupo surgió como un intento de agrupar la investigación en cardiopatía isquémica en nuestro centro en sus 2 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.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo y Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

1. Evaluación de patologías durante el ejercicio:
    - ECO ejercicio en la valoración de la EAO asintomática.
    - ECO ejercicio en la Insuficiencia mitral isquemia.
    - Eco de ejercicio en pacientes con bloqueo de rama izquierda del haz de His
    - Papel del eco de ejercicio en pacientes con disnea: importancia de la medición de la función diastólica durante ejercicio físico
    - ECO ejercicio en pacientes con resultado normal de la electrocardiografía.
    - ECO ejercicio con valoración de strain para el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria (EAC).
    - ECO ejercicio y valoración de la torsión ventricular con speckle imaging.
    - ECO de estrés en patología no coronaria: Valvulopatías
    - 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)
    - 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…
    - 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.

- 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

   - 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

   - 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

   - 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:

   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

   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.

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

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

7. Ensayos clínicos.

   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 pronostico y seguridad del manejo clínico conservador frente a la realización de pruebas de estrés en pacientes con dolor torácico agudo. En marcha. Incluye pacientes de nuestra UDT. Directora: Cayetana Barbeito Caamaño
- ESTUDIO ISCHEMIA (multicentrico 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 presentacion de resultados
- ECO-ejercicio en EAC, valor pronóstico: Estudio del valor pronostico 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. Piñon.
- Muerte súbita en pacientes con IAMEST y susceptibilidad genética. Dres. Vazquez 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 Perez
- Ecocardiografía en reparación valvular aórtica. Dr Bouzas, Dra Perez
- 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 Yañez
- Unidad de Dolor Torácico: evaluación prospectiva de resultados, comparación de la utilidad del TC coronario vs eco de ejercicio en este contexto.
- Multicentrico español lideradao por Vall d´Hebron (Dr Evangelista): Registro de Eao severa, según tipos y seguimineto. Resultado en congreso SEC 2019. Drs 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 rehabilitacion cardiaca: Parametros de ejercicio mas importantes para predecir recuperacion funcional
- ESTUDIO VESALIUS (empezara en 1/20): estatinas vs inhibidores de PCSK9 para ptes 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 del Instituto.

- ✓ Colaboracion activa con el grupo de Insuficiencia Cardiaca (Dra Crespo), tanto desde el punto de vista de investigacion en pruebas funcionales en pacientes con insuficiencia cardiaca como en el intervencionismo en estos pacintes.
- ✓ Colaboracion activa con la Unidad de Cardiopatias familiares.
- ✓ Colaboracion activa con el Grupo de Epidemiologia (estudios retrospectivos de pacientes estudiados en Cardiologia).
- ✓ Colaboración con los grupos de microbiología.
- ✓ Colaboración con los grupos de TICs e imagen médica

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

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 trabajo 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 más 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.

Insuficiencia Cardiaca Avanzada y Trasplante Cardíaco

Presentación del grupo

Grupo de Investigación en Insuficiencia Cardiaca (IC) Avanzada y Trasplante Cardiaco (TC) integrado en el Área de Enfermedades Cardiovasculares y Endocrinologías del INIBIC. El grupo de investigación está también integrado en el Centro de investigación biomédica en red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV. CB16/11/00425) y el grupo de investigación GRINCAR de la UDC

Este grupo es un equipo de investigación liderado por la Dra. María Generosa Crespo Leiro, Doctora en Medicina, Especialista en Cardiología, Profesora Titular de Medicina de la Universidad de A Coruña, y Jefe de Sección de Cardiología, así como Coordinadora de la Unidad Asistencial de IC y TC del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). El equipo de investigación es un grupo de excelencia que ha sabido integrar la práctica clínica con la investigación traslacional gracias a ser un grupo multidisciplinar que actualmente está formado por 25 profesionales de perfiles variados (médicos, químicos, biólogos, enfermeras, terapeutas ocupacionales y técnicos que se detallan en el apartado correspondiente de esta memoria) y con experiencia en áreas diversas (cardiología clínica, biología molecular, inmunología, patología, farmacología, genética, epidemiologia, terapia ocupacional, etc).

Basándose en su amplia experiencia clínica e investigadora el grupo ha participado en múltiples proyectos de investigación incluyendo varios de convocatoria competitiva (públicos y privados) que han dado lugar a una notable producción científica que es creciente con los años. Uno de sus aspectos a destacar es que numerosas publicaciones son de colaboración internacional gracias a la participación (en muchos casos liderazgo) de miembros del grupo en Registros o Proyectos Múlticéntricos internacionales. Recientemente el grupo ha incorporado la línea de

trabajo del anterior grupo de investigación liderado por Javier Muñiz García que (investigación en Epidemiología cardiovascular y enfermería) que presta apoyo metodológico a otras áreas longitudinales en el Área del Corazón, así como 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; y a nivel de enfermería, apoyar en el desarrollo de las actividades científicas de los profesionales del área dentro de su ámbito de competencia

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

✓ **Mantener la calidad de las líneas de investigación actuales y ampliar su alcance.** Las Líneas prioritarias de investigación del grupo son: 1. Insuficiencia Cardiaca (IC) 2. Trasplante cardiaco (TC) (la estratificación de riesgo de IC avanzada y post-TC, rechazo cardiaco y complicaciones post-TC, etc) y se va seguir con ellas, pero se va a potenciar las nuevas líneas que se han incorporado en los últimos años: 3. Asistencia mecánica circulatoria (MCS): Marcadores pronósticos de MCS de corta duración como puente al TC urgente Cardíaco, 4. Amiloidosis cardiaca: Prevalencia, manejo y pronóstico, 5. Adherencia terapéutica: en pacientes con IC o TC, 5. Diagnostico no invasivo del rechazo cardiaco, 6. Telemonitorizacion y 7. Aplicación de inteligencia artificial en procesos diagnósticos en diferentes ámbitos de la insuficiencia cardiaca y trasplante cardiaco.

✓ **Mantener o aumentar la excelente producción científica del grupo**, ampliando y diversificando la producción lograda, que ha alcanzado un nivel notable en los últimos años.

✓ **Mantener o aumentar la obtención de proyectos financiados** por organizaciones privadas y públicas.

✓ **Mejorar la participación en proyectos internacionales financiados.** Hasta ahora esta ha sido una limitación del grupo, por lo que se va a hacer un esfuerzo para mejorar este punto. En este sentido ya se ha participado como colaborador en una convocatoria reciente.

✓ **Mantener las colaboraciones internacionales** y la producción científica asociada a dichas colaboraciones

✓ **Incorporar nuevo personal a través de las diferentes convocatorias públicas de recursos humanos**. En concreto el objetivo es incorporar a un investigador de consolidada trayectoria científica a través de un contrato Miguel Servet o Ramón y Cajal, un post-doctoral a través de un contrato Sandra Borrell y/o un pre-doctoral a través de un contrato pFIS.

✓ **Mantener o aumentar la visibilidad del grupo.** Para ello se va a seguir con la organización de reunión anual de carácter internacional que se realiza en el Complejo

Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC): "STATE OF THE ART IN ADVANCED HEART FAILURE. CLINICAL PRACTICE AND ORGANIZATIONAL MODELS" (este año, la X edición) y con la aparición en noticias de prensa en medios generales de comunicación o en la página del CIBERCV y que incluyen desde información de logros del grupo hasta trabajos de divulgación para la población general

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

1. Descripción de los proyectos colaborativos con otros grupos de la propia área

El grupo de Insuficiencia Cardiaca Avanzada y Trasplante Cardiaco colabora con todos los grupos del área 2 "Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas" del INIBIC relacionados con el área de la Cardiología. Diversos miembros, de cada uno de los 4 grupos del INIBIC, participan como un único grupo como una estructura colaborativa de investigación en el CIBERCV (CB16/11/00425), siendo la responsable la Dra. M.G. Crespo Leiro. En concreto los miembros de este grupo participan en 3 de los programas del CIBERCV: 1) Daño miocárdico y sus consecuencias. 2) Epidemiología cardiovascular y factores de riesgo y 3) Biomarcadores moleculares y de imagen, y medicina CV de precisión. Esta colaboración ha dado lugar a diversas publicaciones

a. <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.

Los trabajos de esta línea han aportado información novedosa y de utilidad para la planificación sanitaria en las enfermedades citadas con anterioridad y producido multitud de publicaciones en revistas recogidas en el JCR. Han permitido además integrar la información de este grupo en proyectos colaborativos españoles (ERICE) y europeos (DECODE). Esta línea ya ha producido dos tesis (2007 y 2016).

b. <u>Epidemiología clínica</u>

o Investigación de resultados y mejora de la práctica clínicaEsta 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 (una en 2007, dos en 2010 y una en 2013).

o 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 (2012) 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.

o 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 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, recientemente (2013), se ha presentado la primera tesis derivada de esta línea.

2. Descripción de los proyectos colaborativos con grupos de OTRAS ÁREAS.

El grupo de Insuficiencia Cardiaca Avanzada y Trasplante Cardiaco colabora con el grupo de Reumatología del Área 1: Envejecimiento, Inflamación y Medicina Regenerativa**,** en diversas líneas entre las que destaca la detección de amiloidosis por métodos proteómicos.

3. Descripción de los proyectos colaborativos con OTRAS ENTIDADES (otros centros, empresas, etc

A. Miembros del grupo han liderado múltiples **proyectos multicéntricos a nivel nacional** entre los que destacan:

- **Resultados del trasplante cardiaco urgente en España** (Dr. Eduardo Barge). Línea de investigación que pretende evaluar los resultados del trasplante cardiaco urgente en España (16 hospitales implicados y cuenta con el apoyo logístico de la Organización Nacional de Trasplantes).
- **Registro Gallego de Amiloidosis Cardiaca** (Dr. Gonzalo Barge**)**, estudio metacéntrico (7 hospitales del SERGAS implicados)
- **Registro tumores post-TC** (Dra. M Crespo Leiro**).** Se analizan las complicaciones a largo plazo en el TC (tumores) y factores asociados (23 instituciones implicadas).
- **Validación escala INTERMACS** en pacientes con TC urgente (Dr. Eduardo Barge),
- **Registro ASIS-TC sobre la utilidad de la asistencia mecánica circulatoria de corta duración como puente al TC** (16 instituciones implicadas). (Dr. Eduardo Barge)

- **Registro ESC-HF-LT**. Caracterización de la calidad de la atención al paciente con IC en España y Europa (Dra. M Crespo Leiro, líder)
- **Estudio DONOR-CAD**. Para analizar la enfermedad coronaria transmitida por el donante en el TC en España. (Dr. David Couto, lider)
- **Estudio ELISPOT-TC** Para determinar la utilidad de la actividad del IFN ɣ cuantificada mediante ELISPOT para guiar la profilaxis frente a CMV post-TC. (Dr. David Couto co-investigador principal)
- **ESTUDIO LEVO-TC.** Determinar la seguridad del empleo de Levosimendán en pacientes con IC avanzada en lista de espera de TC como terapia puente al TC (con el H 12 octubre y H Bellvitge). (Dr. David Couto, co-investigador principal)
- **Análisis de microRNA miR-181a-5p en rechazo tras el TC**. Para la validación miR-181a-5p como biomarcador (con los hospitales de La Fe, San Pau y 12 de octubre).
- **Proyecto SPANIK-HF** Estudio de HK en IC con FEVI reducida. Lider Dra. M Crespo Leiro y con participación de 15 centros españoles.
- **Proyecto HF-OUTCOMES**: Estudio de la aplicabilidad del ICHOM en Unidades de insuficencia cardiaca españolas. (Lider Dra. M Crespo Leiro) y participan 7 centros nacionales
- **Proyecto DTI-AF-Predict**. Estudio sobre Caracterización Ecocardiográfica de la Actividad Auricular Eléctrica y Mecánica de Pacientes con Fibrilación Auricular Paroxística y Persistente (co-investigador Dr. Daniel Enríquez), con Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC)

B. Asimismo, participan en proyectos de investigación translacional **multicéntricos a nivel internacional** entre los que destacan:

- **Proyecto BRIGHT**, sobre adherencia terapéutica en TC (la IP del grupo Dra. M Crespo Leiro es la coordinadora nacional)
- **Proyecto INTERHEART**, sobre el papel de la biopsia cardiaca molecular en el TC (único centro nacional participante) entre otros (Dra. M Crespo Leiro, co-investigadora principal)
- Numerosos ensayos clínicos multicéntricos, de gran relevancia clínica, como **el RELAX-AHF-2, GALACTIC-HF, VICTOR (**Dra. M Crespo Leiro**,** líder nacional)
- **Proyecto Primary Graft Dysfunction International Consortium** con la Universidad de Stanford. USA. para Identificar predictores de fracaso primario del injerto en la era actual del trasplante cardíaco. (Dra. M Crespo Leiro y Dr. David Couto, co-investigadores)
- **Proyecto PCHF-VAD**: Base de datos europea sobre LVAD con el PCHF *group (*Dr. E. Barge co-investigador principal)

- **Proyecto FULLMOON:** Base de datos europea sobre miocarditis fulminante con varios hospitales europeos *(*Dr. E. Barge co-investigador principal)
- **Trifecta-Heart cfDNA-MMDx** con Universidad Alberta, Edmonton, Canada. Comparación de la prueba dd-cfDNA con la prueba MMDx Microarray y la prueba central de anticuerpos HLA en las BEMs de protocolo y por indicación clínica (Dra M Crespo-Leiro co-investigador principal).

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

A continuación, se exponen los proyectos del grupo que están en diferentes fases de planificación para su desarrollo en los próximos años:

- **Registro Gallego de IC de la SOGACAR.** Para evaluar calidad asistencial y resultados clínicos de pacientes con IC en Galicia. Es un Registro autonómico en el que participan todos los servicios de Cardiología de Galicia. Estudio Prospectivo multicéntrico de la Sociedad Gallega de Cardiología. En fase de planificación (construyendo la base de datos) y se espera iniciar recogida de información en segundo semestre de 2023.
- **Analizar la molécula Lipoproteina (a) en TC como biomarcador en trasplante cardiaco** Estimar la prevalencia de niveles elevados de LpA en los pacientes con TC para evaluar la relación entre los niveles de LpA y eventos cardiovasculares en los pacientes con TC (proyecto presentado en la convocatoria de la AES23)
- **Analizar la molécula CA-125 como biomarcador en trasplante cardiaco.** Para evaluar la historia natural y valor pronóstico del CA-125 en el trasplante. Estudio ambispectivo y multicéntrico en el que se usaran receptores de TC cardiaco de cuatro centros diferentes en España: en CHUAC, La Fe, HGUGM y Sant Pau.
- Invitación a participar en el estudio **FA-RISK**. Estudio multicéntrico sobre riesgo de FA en IC con el Hospital Santiago/USC y varios centros españoles.
- **Estimar la prevalencia de uso de iSGLT2 en pacientes con TC.** Investigar la seguridad de los iSGLT2 en TC (infecciones). Estudio de tipo observacional, retrospectivo.
- **Analizar la posibilidad de detección de Amiloidosis de tipo ATTR en el pelo** de los pacientes. Determinar la presencia de TTR en el pelo como posibilidad de realizar prueba diagnóstica en pacientes con amiloidosis cardíaca (Estudio exploratorio)
- **Validación de strain rate (BEMECO) con inteligencia artificial (AI) en el TC.** Estudio unicéntrico y retrospectivo.

- **Proyecto Opera - Carabela** Validación de ecocardiografo portátil con AI para diagnóstico precoz de IC Pacientes de AP con sospecha diagnostica de IC estudio unicéntico y prospectivo. Evaluación de utilidad de una vía innovadora para diagnóstico de IC.
- **AlloSeq (dd-cfDNA en TC).** Evaluacion de dd-cfDNA en seguimiento de TC. Dos centros (CHUAC y Budapest). Estudio Observacional. Estudio de factibilidad. Descriptivo. Piloto
- **MYHTS. Esteroides en Miocarditis Aguda** Evaluar beneficio de esteroides iv en miocarditis aguda Ensayo clínico multicéntrico (internacional). Dra Crespo-Leiro es la lider a nivel nacional.

Necesidades de formación

Sería interesante formación mediante cursos de actualización en el manejo de equipos de uso general disponibles en el INIBIC. Asimismo, estarñiamos interesados en formación en el ámbito del análisis de datos biológicos, Bioinformática, ética en investigación biomédica, Farmacología e Inmunología.

Incorporación de la dimensión de género

El grupo está formado por 15 miembros de los cuales 7 son mujeres, por lo que consideramos que está equilibrado en cuanto a la dimensión de género. Además, la IP del grupo es una mujer, y en la última convocatoria de la AES23 se ha solicitado un contrato Rio Hortega con una candidata mujer.

Enfermedades Endocrinas, Nutricionales y Metabólicas

Presentación del grupo

Nuestro grupo trabaja desde hace años en investigación clínica, básica y traslacional de las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas.

El equipo investigador posee una amplia experiencia en la valoración clínica de pacientes y el equipo de endocrinólogos posee igualmente importante experiencia en el estudio de las enfermedades endoocrinas, como la acromegalia, hipopituitarismo y obesidad. El laboratorio de hormonas y de investigación poseen amplia experiencia en la realización de determinaciones

hormonales clínicas y de investigación. En el laboratorio de investigación se realizan igualmente multiples técnicas de biología molecular

En los últimos años nuestra linea de investigación primordial ha sido la obesidad. También tenemos especial interés en el estudo de las enfermedaes endocrinas y especialmente las neuroendocrinas y los aspectos nutricionales y metabólicos de la insuficiencia renal.

La obesidad es una enfermedad crónica que provoca importantes alteraciones en la salud. El incremento del riesgo que provoca la obesidad se puede clasificar en dos categorías fisiopatológicas: por una parte, las debidas al exceso de masa grasa en sí misma y por otra las debidas a los cambios metabólicos inducidos por el exceso de grasa. Entre estas últimas incluimos la diabetes, la hipertensión, la enfermedad cardiovascular y ciertos tipos de cáncer. El efecto neto del aumento de la masa grasa es un descenso en la calidad y la esperanza de vida. La enfermedad cardiovascular se encuentra llamativamente aumentada en la obesidad e igualmente se asocia con el incremento progresivo de peso, siendo responsable de gran parte del aumento de mortalidad debido al exceso de peso. Los factores de riesgo cardiovascular responsables en gran medida del incremento de la mortalidad y morbilidad cardiovascular son múltiples. Estos factores de riesgo en algunos casos se encuentran ya clásicamente establecidos y a otros por el contrario progresivamente se les ha ido atribuyendo más importancia. En la obesidad existen por tanto múltiples alteraciones que favorecen la aterogénesis y sus marcadores clínicos como la resistencia insulínica, los marcadores de riesgo cardiovascular inflamatorios y la dislipemia.

La obesidad también está relacionada con enfermedades renales. Debido a la fuerte relación existente entre la obesidad y la diabetes y la hipertensión, el exceso de peso también se considera un factor de riesgo importante para la enfermedad renal crónica puesto que predispone al paciente a sufrir nefropatía diabética, nefroesclerosis hipertensiva y glomeruloesclerosis focal y segmentaria. La obesidad y el sobrepeso se asocian con cambios renales hemodinámicos, histológicos y estructurales, además de alteraciones metabólicas y bioquímicas que lideran la enfermedad renal. Por todos los motivos anteriores, la obesidad supone un parte muy importante del gasto sanitario y social en nuestro medio. Por la gran importancia sanitaria y social que representa la obesidad, existen múltiples grupos e iniciativas similares internacionales y nacionales. Este grupo presenta una adecuación a los objetivos prioritarios de los planes europeos, nacionales y autonómicos en I+D+I.

Dentro de las Enfermedades endocrinas, tenemos especial interés en las siguientes: 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.

Dentro del programa de Insuficiencia renal crónica, tenemos especial interés en los siguientes aspectos: 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.

Los componentes del Grupo son los siguientes:

- ✓ Dr. Fernando Cordido Carballido. Coordinador. Catedrático Universidad del área de Fisiología, UDC, con plaza vinculada de Facultativo especialista área de endocrinología y nutrición en el Hospital Universitario A Coruña.
- ✓ Dr. Miguel Pérez Fontán. Profesor titular del área de Medicina, UDC, con plaza vinculada de Jefe de Servicio de nefrología en el CHUAC.
- ✓ Dra. Susana Sangiao Alvarellos. Profesora Titular por la UDC del área de Fisiología.
- ✓ Dra. Elena Outeiriño Blanco. Doctora en Medicina por la UDC. Facultativo especialista de área de endocrinología y nutrición en el CHUAC.
- ✓ Paula Urones Cuesta. Diplomada en Enfermería por la USC. Enfermera CHUAC y estudiante predoctoral de la UDC.
- ✓ Dra Paula Álvarez Castro. Doctora en medicina, UDC. Facultativo especialista de área de endocrinología y nutrición HULA.
- ✓ Dr Manuel Penin Alvarez. Doctor en medicina, UDC. Facultativo especialista de área de endocrinología y nutrición CHUVI.
- ✓ Iría Brandón Sandá. Diplomado en enfermería por la UDC. Enfermera CHUAC.
- ✓ Vanessa Triviño Yannuzzi. Licenciada en medicina y cirugía. Estudiante predoctoral UDC. Facultativo Especialista de Endocrinología y nutrición Hospital Infanta Leonor Madrid
- ✓ Maria Cordido Carro. Licenciada en medicina y cirugía. Estudiante predoctoral UDC. Facultativo Especialista de Medicina de Familia. FEA Urgencias CHUAC.

Una característica importante de nuestro grupo es que además de la Actividad Asistencial, realiza una importante actividad Docente en Grado, Master y Doctorado. Que se manifiesta especialmente en la realización de tesis doctorales y otras múltiples actividades docentes.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

Nuestros objetivos científicos cualitativos son los siguientes:

Dentro de nuestras actividades futuras y objetivos científicos a alcanzar en los próximos años, de forma general serían los 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, Grupos INIBIC, Grupo Prof Mayr etc).

Dentro de los objetivos científicos más concretos. Proseguir con nuestras líneas de investigación, en Obesidad, Enfermedades Endocrinas e Insuficiencia renal crónica.

Tenemos especial interés en la línea de investigación en obesidad, concretamente la respuesta de la obesidad a la cirugía bariátrica (BS). Línea que mantenemos desde hace años. Especialmente en la variabilidad individual en el éxito de la BS tanto en relación con el IMC como las complicaciones de la misma como la diabetes especialmente. 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 como 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.

En relación con otras enfermedades endocrinas. Tenemos igualmente especial interés en la realización de proyectos colaborativos nacionales e internacionales, dada la baja incidencia de algunas de estas enfermedades, sobre las enfermedades neuroendocrinas, muy especialmente el hipopituitarismo, la acromegalia y los tumores neuroendocrinos hipofisarios.

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

Nuestras líneas de investigación son las siguientes:

Obesidad:

- Estudio de las alteraciones hormonales en la obesidad: con especial énfasis en hormonas gastrointestinales, tiroideas, GH, leptina, irisina, FGF21 y FGF19.

- Estudio de los perfiles de microARNs circulantes y tisulares y sus modificaciones con la obesidad y patologías endocrino/metabólicas (Ej.: diabetes mellitus).

- Cirugía de la obesidad: estudio de los mecanismos bioquímicos, hormonales y moleculares que condiciona sus resultados clínicos.

- Fisiología del tejido adiposo.
- Regulación de la ingesta y del gasto energético.

Enfermedades endocrinas:

- Enfermedades de la hipófisis aspectos traslacionales: con especial énfasis en acromegalia, hipopituitarismo y tumores neuroendocrinos hipofisarios.
- Relación entre el eje hipotálamo-hipofisis y el metabolismo energético: con especial énfasis en GH y ghrelina
- Aspectos clínicos y moleculares de la Diabetes tipo 2.

Insuficiencia renal crónica:

- Relación de la insuficiencia renal crónica con la obesidad
- Alteraciones hormonales y de riesgo vascular en la insuficiencia renal crónica
- Aspectos nutricionales de la insuficiencia renal crónica

En relación con los principales proyectos de carácter colaborativo.

En el segundo ámbito. Nuestro grupo colabora con el grupo de Envejecimiento e inflamación liderado por la Dra Lopez Armada, perteneciente al área 1 de Envejecimiento, inflamación y medicina regenerativa. Esta colaboración se realiza en la línea de insuficiencia renal crónica. Hemos realizado publicaciones conjuntas sobre la disfunción mitocondrial en los pacientes en diálisis y es un tema que nos parece de muy especial interés y potencial futuro. Igualmente colaboramos de forma habitual a través de la Dra Sonia Pértega con el grupo de investigación del área 6 enfermeria y cuidados sanitarios: metodología y aplicaciones. De forma adicional, 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.

En relación con el tercer ámbito, de colaboración con otras entidades. Nuestro grupo colabora de forma habitual con los siguientes Grupos de investigación nacionales: Dra Alvarez, Servicio Endocrinología HULA. Dr Penín, Servicio Endocrinología CHUVI. Dr Díez y Dr Iglesias, Servicio Endocrinología Clinica Puerta de Hierro. Dr Guerrero, Servicio Endocrinología Hospital Bellvitge. Prof. Carlos Diéguez de la Universidad de Santiago. Prof. Manuel Tena Sempere de la Universidad de Córdoba. Nuestro grupo ha realizado colaboraciones con el grupo de investigación del Prof. Manuel Mayr del King´s College-London (James Black Center).

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

Nuestro Grupo tiene 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 diagnostico o tratamiento de las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas y las enfermedades renales.

Los resultados del grupo se explotarán igualmente contribuyendo a la realización de Guias Clínicas para un mejor manejo de las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas y las enfermedades renales. Concretamente en los últimos años hemos realizado y pensamos actualizar y realizar otras nuevas guías clínicas sobre los problemas clínicos: Tumores Hipofisarios, Hipopituitarismo, Déficit de GH del adulto, Hipotiroidismo, Hipertiroidismo, Pruebas de función suprarrenal, Tratamiento médico de la obesidad.

Nuestro grupo tiene también interés y realiza habitualmente diferentes actividades de difusión y divulgación

Incorporación 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. En todos los estudios se incluirá un análisis diferencial por hombre/mujer para obtener resultados y modelos más ajustados a la realidad. Concretamente la obesidad presenta una clara mayor demanda clínica por parte de la mujer y este aspecto tendrá especial consideración.

Cardiopatías Familiares

Presentación del grupo

Las cardiopatías familiares, son un conjunto de enfermedades de causa genética entre las que se incluyen las miocardiopatías (hipertrófica, dilatada, restrictiva, arritmogénica, etc.), 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 TTR (forma "wild type" o forma hereditaria)

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. Muchas de ellas se consideran enfermedades raras. 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/s variante/s genética/s patogénica/s responsable/s de la enfermedad en una determinada familia permite además de tener implicaciones pronósticas, evitar la necesidad de revisiones periódicas en los familiares que no sean portadores. Además, la identificación de las variantes genéticas responsables de estas cardiopatías familiares abre la puerta a nuevos tratamientos dirigidos específicamente contra el sustrato etiológico de las mismas y con técnicas de terapia génica, en un futuro muy próximo, cambiarán sin duda alguna el perfil actual de estas enfermedades.

Cientos de variantes genéticas 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 variantes 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 variantes genéticas patogénicas relacionadas con estas patologías es un proceso complejo y de elevado coste.

Nuestro grupo continúa la trayectoria del coordinador previo Dr. Lorenzo Monserrat (2008-2013) 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. Recientemente este convenio se ha actualizado (Marzo 2023)

Además, dada la experiencia y el gran número de familias estudiadas en los últimos años, nuestro grupo es referencia internacional para participación en ensayos fase 2 ó 3 en nuevos fármacos (como los inhibidores de la miosina en la miocardiopatía hipertrófica, los activadores de la miosina en la miocardiopatía dilatada, etc.) o nuevas terapias génicas para pacientes con miocardiopatías por variantes patogénicas en genes determinados (fases 0 ó 1).

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

- **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 dónde 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

-Participar en ensayos clínicos específicamente dirigidos a las miocardiopatías con base genética identificada

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

Descripción de los proyectos colaborativos con otros grupos de LA PROPIA ÁREA.

Nuestra principal colaboración dentro del INIBIC se centra en la actualidad con el resto de los grupos con implicación en el estudio de las patologías cardíacas:

- Grupo de Cardiopatía Isquémica, Cardiología Intervencionista e Imagen y Función Cardíaca (Dr. Peteiro)
- Grupo de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco (Dra. Crespo).

Descripción de los proyectos colaborativos con grupos de OTRAS ÁREAS.

No tenemos en la actualidad proyectos colaborativos con otras áreas del INIBIC que las previamente mencionadas

Descripción de los proyectos colaborativos con OTRAS ENTIDADES (otros centros, empresas, etc.).

1. **Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC).** Mantenemos contacto con proyectos en desarrollo con los grupos liderados por:
    1. Dr. Borja Ibáñez (Laboratorio Traslacional para la Imagen y Terapia Cardiovascular)
    2. Dr. De La Pompa (Laboratorio de Señalización Intercelular durante el Desarrollo y la Enfermedad Cardiovascular)
    3. Dr. Alegre-Cebollada (Laboratorio de Mecánica Molecular del Sistema Cardiovascular)
    4. Dr. Vicente Andrés García (Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular Molecular y Genética)
    5. Dr. García-Pavía (Laboratorio de Miocardiopatías Hereditarias)

2. C**entro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBER-CV).** Participamos en el Programa 1 (Daño miocárdico y sus consecuencias) dentro de la línea de cardiopatías familiares como colaboradores.
3. **Institute for Bioengineering of Catalonia, "Control of Stem Cell Potency Group", Barcelona:** Dr. Angel Raya Chamorro. En generación de células madre de algunas de las variantes detectadas en nuestra cohorte
4. **Leviev Heart Center, Sheba Medical Center and Sackler School of Medicine, Tel Aviv University,** Tel Aviv, Israel: Dr. Michael Arad. Mantenemos colaboración en descripción clínica de nuestras dos cohortes de miocardiopatía hipertrófica a través de los años
5. **European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart (ERN): *LMNA* registry.** Dr. Karim Wahbi **(AP-HP Pitié Salpêtrière Hospital, Paris, France).** Tras la realización de registro nacional de cardiolaminopatías (REDLAMINA) participaremos en este registro europeo para comenzar en 2023
6. **UCL Institute of Cardiovascular Science; Barts Heart Centre.** Dr. Perry Elliott. BRITISH HEART FOUNDATION PROGRAMME GRANT (RG/15/8/31480). "A comprehensive approach to the genetic, molecular and functional impact of rare titin variants in hypertrophic cardiomyopathy". Mantenemos proyectos en búsqueda de nuevas variantes genéticas implicadas en la miocardiopatía hipertrófica
7. **Empresas:**
    1. **Health in Code**, con convenio marco ya comentado previamente
    2. **BMS**. Participación y liderazgo en estudio con financiación de la empresa "Low-Penetrance Oligogenic Genetic Variants in Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) in Negative Genetic Study" para descubrir nuevas dianas diagnósticas/terapéuticas
    3. **Tenaya therapeuthics**. Participación y liderazgo en estudio financiado: "Correlación genotipo-fenotipo y efecto fundador de variantes genéticas de tipo truncamiento identificadas en los genes *MYBPC3 y PKP2"* para caracterizar bien estas cohortes. Paso previo para ensayos de terapia génica
    4. **Sanofi.** Participación y liderazgo de una red nacional de centros para ayuda al conocimiento de la enfermedad de Fabry (REDFABRY)
    5. **Pfizer.** Participación en estudio: "A Prospective Multinational Study Of The Natural History Of Participants With *BAG3* Mutation Associated Dilated Cardiomyopathy", paso previo para ensayo de terapia génica
    6. **Amicus Therapeutics y Dilemma**. Participación en el proyecto "Validación clínica de un sistema avanzado de soporte a la decisión médica para el manejo de la MCH (HCM-CDSS)".

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

Nuestro trabajo dentro del grupo de las miocardiopatías y la genética se ha visto reconocido internacionalmente y este año 2023 seremos co-autores de las **nuevas guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre las "Miocardiopatías y genética"**, lo que nos posiciona en un entorno inmejorable para seguir participando en guías, documentos de consenso de expertos, etc.

Todo este esfuerzo colaborativo, nos ha permitido mejorar nuestros procesos asistenciales y hemos actualizado este año:

- Protocolo de actuación en canalopatías (Síndromes de QT largo y corto, Síndrome de Brugada y Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica)
- Protocolo de actuación en sarcoidosis cardíaca
- Protocolo de actuación cardiológica en enfermedad de Steinert

Y estamos terminando:

- Protocolo de actuación en enfermedades neuromusculares con afectación cardíaca (Duchenne, Becker, etc.)
- Protocolo de actuación en amiloidosis TTR hereditaria
- Protocolo de actuación en cardiopatías familiares en edad pediátrica

Respecto a las innovaciones que puedan ser transferibles nos centramos en dos aspectos:

- **Investigación básica**. Mantenemos nuestra estrecha colaboración (ya descrita) con el grupo de investigación de la empresa Health in Code. Principalmente nos centramos en la búsqueda de nuevos genes que puedan estar relacionados con las cardiopatías familiares. Nuestra gran caracterización clínica de las distintas cardiopatías nos permite estudiar nuevos genes que puedan estar relacionados con el diagnóstico o con el pronóstico de estas cardiopatías. De hecho, fruto de la investigación colaborativa (en 2016 y 2018) ya hemos participado en la descripción de dos nuevos genes ("Truncating *FLNC* Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies", *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec 6;68(22):2440-2451 y "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*) y su relación con las miocardiopatías, que antes no era

conocida y por tanto, las empresas de estudios genéticos no los ofrecían en sus productos de comercialización.

Además de nuevos genes, nuestra investigación actual se centra en la búsqueda de variantes que puedan ser responsables de que el fenotipo que encontramos en una familia no sea igual para todos sus miembros. Así, tenemos dos estudios en marcha sobre variantes oligogénicas en la miocardiopatía hipertrófica y estudio del "polygenic risk score" también en la miocardiopatía hipertrófica.

Este aspecto puede tener importantes aplicaciones comerciales en un futuro próximo.

- **Investigación clínica**.
  - Nuestro grupo participa en distintos consorcios internacionales que han conseguido desarrollar calculadoras de riesgo de muerte súbita para dos miocardiopatías
    - En la miocardiopatía hipertrófica, nuestro grupo participa en el "HCM-SCD risk score" de la European Society of Cardiology. En funcionamiento desde 2014, pero que estos próximos años se van a incluir nuevas variables clínicas/genéticas que pueden modificar la calculadora (https://doc2do.com/hcm/webHCM.html)
    - En la miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho. "Importance of genotype for risk stratification in ARVC cardiomyopathy using the 2019 ARVC risk calculator" Eur Heart J. 2022 Aug 21;43(32):3053-306
  - Dada la evolución acelerada de la terapia génica en las miocardiopatías, nuestro grupo se ha posicionado en muy buen lugar para el inicio de ensayos de estas terapias, dada la buena caracterización fenotípica y familiar que tenemos de nuestros pacientes. Tenemos contactos con empresas que han mostrado su interés en iniciar ensayos en un futuro próximo
  - Como investigación propia estamos validando un dispositivo que nos permita realizar una maniobra de Valsalva automatizada que sea reproducible y equiparable al ecocardiograma de ejercicio en el desenmascaramiento de la obstrucción en la miocardiopatía hipertrófica (en curso). Esto podría dar lugar a una patente.

Necesidades de formación

Como grupo de investigación en cardiopatías familiares y genética cardiovascular, es importante reconocer que la formación continua es esencial para mantenernos actualizados en los últimos avances en nuestra área de estudio. Para poder llevar a cabo las actuaciones planteadas y alcanzar los objetivos definidos, se necesitan diversas formas de formación. En primer lugar, es necesario realizar cursos de formación específica para adquirir habilidades técnicas necesarias en la investigación genética y cardiovascular, como técnicas de secuenciación, análisis bioinformático, entre otros. Estos cursos pueden ser presenciales o en línea, y deben ser impartidos por profesionales experimentados y reconocidos en el campo. Asimismo, la participación en seminarios y conferencias en línea y presenciales es esencial para mantenernos actualizados en las últimas tendencias y descubrimientos en la investigación cardiovascular. Es importante asistir a estas reuniones para establecer contactos y colaboraciones con otros profesionales en el campo, y para obtener retroalimentación valiosa sobre nuestra investigación.

La asistencia a congresos también es crucial para presentar nuestra investigación y compartir conocimientos con otros profesionales en el campo. Estos congresos ofrecen una plataforma para aprender sobre nuevas técnicas y tecnologías, y para establecer colaboraciones de investigación a nivel internacional.

Por último, el grupo de investigación también puede identificar otras necesidades de formación, como la mejora de habilidades de comunicación y redacción científica, la capacitación en ética de investigación, y la formación en liderazgo y gestión de proyectos de investigación.

En resumen, la formación continua es esencial para el éxito del grupo de investigación en cardiopatías familiares y genética cardiovascular. Esto incluye la participación en cursos de formación específica, seminarios y conferencias, asistencia a congresos, acceso a recursos y tecnologías de última generación, y la identificación y satisfacción de otras necesidades de formación

Nuestro grupo ya organiza reuniones regionales, nacionales e internacionales para poner en conjunto nuestras investigaciones. Hay que destacar el congreso internacional que vamos a organizar en septiembre de 2023 centrado en la Miocardiopatía Hipertrófica y sus geno-fenocopias dónde asistirán los expertos internacionales que más destacan en esta materia (https://hypertrophiccardiomyopathy2023.com/en/topics/)

Dadas las características de nuestro grupo (enfermedades poco frecuentes en las que se necesitan registros internacionales para conseguir un número adecuado de pacientes para

conseguir respuestas) necesitamos estar en contacto estrecho con otros grupos internacionales. Si bien, las nuevas tecnologías facilitan este proceso, pequeñas estancias en distintos centros internacionales favorecerían y acelerarían nuestros objetivos.

Incorporación de la dimensión de género

En nuestro grupo, hemos tomado en consideración la dimensión de género en todas nuestras investigaciones. Reconocemos la importancia de incluir esta variable en nuestro trabajo para obtener resultados y modelos más ajustados a la realidad y para garantizar la igualdad de género en todas las áreas de la sociedad. Para ello, en cada línea y proyecto de investigación, se contemplará el tratamiento y análisis diferencial de la dimensión de género. Esto significa que, en cada etapa de la investigación, se considerarán las diferencias entre hombres y mujeres y se examinarán cómo estas diferencias pueden influir en los resultados de la investigación. También se establecerán procedimientos y protocolos específicos para garantizar que el análisis diferencial por género sea una práctica habitual en todo nuestro trabajo.

Uno de nuestros proyectos actuales se basa en conocer por qué en enfermedades autosómicas dominantes, y por tanto no ligadas al sexo (como las miocardiopatías), se observan pronósticos diferentes, que no pueden relacionarse con el ambiente (por ejemplo, con el ejercicio).

ÁREA 3. Área de Neurociencias, Oncología y Hematología

Introducción

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. Esta área se ha complementado con dos nuevos grupos que 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. A finales del 2023 el grupo se ha visto incrementado por la creación de dos nuevos grupos. El primero, el grupo de otorrinolaringología, centrado en la Investigación en Cáncer de Cabeza y Cuello y Cirugía de Cabeza y Cuello, así como el grupo de Enfermedad de Parkinson y otros Trastornos del Movimiento (EP&TM), que realizan investigación en la Identificación de marcadores clínicos y paraclínicos (imagen, genética, etc.) de progresión de la enfermedad y predictores del desarrollo de diferentes complicaciones evolutivas en la enfermedad de Parkinson, así como la aplicación de medicina personalizada en enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas de origen genético genética y/o el uso de la realidad virtual en la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas con parkinsonismo.

GRUPO DE NEUROCIENCIA Y CONTROL MOTOR (NEUROcom)

Presentación 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, cc. 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 el 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.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo y Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

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):

Set-up 1. Equipado con

- 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 a 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 adquisisión 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 horizotescientíficos, como el d 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 publiaciones, 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 quién en gran medida nos finanza, continuaremos y reforzaremos la labor divulgativa que siempre ha caracterizado a nuestro grupo de investigación.

1- *Área de Visual.*

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 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 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-reseistente. 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.

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. 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 Párkinson, 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 ejempo, 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 ver publicaciones). **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 (ie. 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.

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. Oscar 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 (ver publicaciones) 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.

- Profra- Maite Carrillo, USC. Proyecto Europeo sobre dolor crónico solitado 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.

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

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 previsible 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 posdoctorales 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 previsible acciones de transferencia de tecnología en relación al desarrollo conjunto de un sistema de neuronavegación para la ECNI. Asimismo, tenemos avanzado 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.

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).

ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES: NEUROLOGIA CLINICA Y TRASLACIONAL (GEECV)

Presentación del grupo

La enfermedad cerebrovascular o ictus constituye, en el momento actual, la segunda causa de muerte global (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 + 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 y el control inadecuado de los factores de riesgo asociados a esta enfermedad.

Este aspecto es de especial interés en la Comunidad Autónoma de Galicia en la que la población > 65 años supera el 20% (con áreas en que es > 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. Esto es debido 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, pero también a la existencia de la barrera hematoencefálica (BHE). Si bien esta barrera ejerce un papel protector fundamental del cerebro, limita también la llegada de las posibles terapias efectivas al área cerebral en que se pretende que ejerzan su acción, lo que hace que la investigación en posibles vía favorecedoras del traspaso de esta barrera sea de especial interés no sólo en el campo de la patología vascular cerebral sino, de forma general, en múltiples patologías neurológicas. 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. Además, la terapia más efectiva en pacientes con ictus isquémico, la denominada terapia endovascular, sólo logra la mejoría funcional en el 50% de los pacientes tratados, incluso aunque se haya logrado la recanalización completa de la arteria ocluida, lo que se conoce como recanalización fútil. Esto es en parte debido a que la recanalización se consigue en los vasos de mayor calibre, pero no en las pequeñas arterias cerebrales de localización más distal, pero de las que también depende la completa restitución del flujo sanguíneo en las áreas isquémicas.

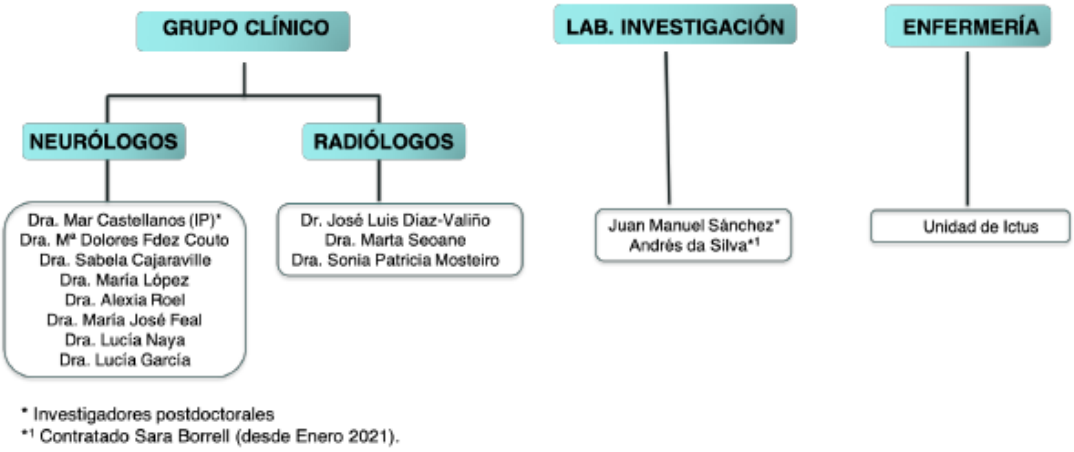
En el caso del ictus hemorrágico, cuya prevalencia está también aumentando debido, entre otros factores, al uso cada vez mayor de anticoagulantes orales, todavía no se dispone en la actualidad de ninguna terapia efectiva.

Los factores mencionados justifican la necesidad de continuar investigando, tanto en los mecanismos fisiopatológicos implicados en la evolución de la lesión ictal como en el desarrollo de terapias efectivas en el manejo de esta patología incluyendo posibles fármacos que contrarresten los efectos secundarios de las terapias de demostrada eficacia ya existentes.

El Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares: Neurología Clínica y Traslacional (GEECV-NCT) del Instituto de Investigación Biomédica a Coruña (INIBIC) es un grupo liderado por la Dra. Mar Castellanos que se crea tras la llegada al Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC) de la Dra. Mar Castellanos en el año 2015 para ocupar la Jefatura del Servicio

de Neurología. Este grupo continúa la línea de investigación iniciada y desarrollada por la Dra. Mar Castellanos durante su etapa previa como responsable del GEECV del Hospital Dr. Josep Trueta/Instituto de Investigación Biomédica de Girona. Se trata, en su mayoría, de un grupo formado por investigadores jóvenes del propio centro que compaginan la actividad asistencial e investigadora, que se ha reforzado recientemente con la contratación de un investigador básico financiado a través de la convocatoria Sara Borrell del Instituto de Salud Carlos III, lo que está permitiendo abrir nuevas líneas de investigación del grupo (nanotecnología y vesículas extracelulares) y continuar también las líneas de investigación básicas previamente iniciadas a través de las colaboraciones con otros grupos.

En la siguiente figura se detalla la composición GEECV-NCT del INIBIC:



Tras la correspondiente presentación y evaluación del GEECV realizada por el Comité Científico Externo en Marzo de 2017, el GEECV fue reconocido como Grupo de Investigación Emergente del INIBIC. En la evaluación realizada por el Comité Científico Externo en Febrero de 2021, el GEECV-NCT del INIBIC el grupo fue reconocido como Grupo de Investigación consolidado.

Como Grupo de Investigación Emergente, el GEECV-NCT ya fue incluido como grupo clínico asociado en la Red de Investigación de Enfermedades Cerebrales Vasculares financiada por el Instituto de Salud Carlos III en la convocatoria de ayuda a redes de investigación RETICS INVICTUS PLUS – RD16/0019/0004 y ha sido ya incluido como grupo de investigación consolidado en la última convocatoria de ayuda a Redes de Investigación (RICORS Enfermedades Cerebrovasculares - RD 21/0006/0017).

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

El objetivo general del GEECV-INIBIC es ampliar el conocimiento epidemiológico de la

patología cerebrovascular, participar en ensayos clínicos tanto financiados por la industria farmacéutica como ensayos de investigación clínica independiente en los que se evalúe la eficacia de nuevas terapias tanto preventivas como en fase aguda en patología cerebrovascular, continuar la investigación tanto básica como clínica en la búsqueda de biomarcadores diagnósticos, pronósticos y de respuesta terapéutica en pacientes con enfermedad cerebrovascular, así como ampliar dicha investigación mediante la incorporación de la nanotecnología como herramienta para evaluar el transporte efectivo de fármacos a nivel cerebral.

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 el valor de la microcirculación retiniana como marcador de enfermedad vascular cerebral y deterioro cognitivo, y 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.

- Desarrollar una nueva estrategia de transporte farmacológico mediante el diseño de nanoestructuras biocompatibles adheridas a la superficie de células inflamatorias con capacidad de infiltración a nivel cerebral, utilizadas como vectores de transporte para atravesar la BHE.

- Estudiar el papel de las vesículas extracelulares como moduladores de la respuesta inmunológica en la recuperación de la recuperación de pacientes con hemorragia intracraneal.

-Análisis de vesículas extracelulares séricas como marcador del estado del endotelio vascular en pacientes con ictus.

- Colaborar en la elaboración de guías de práctica clínica en pacientes con ictus

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

I.- Marcadores moleculares en la predicción de:

I.A. Aumento de lesión isquémica y deterioro neurológico secundarios a ictus isquémico y hemorrágico.

I.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.

I.C. Fisiopatología ictal

II.- Marcadores genéticos en la predicción de:

II.A. Aumento de lesión isquémica y deterioro neurológico secundarios a ictus isquémico y hemorrágico.

II.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.

II.C. Fisiopatología ictal

III.- Marcadores radiológicos en la predicción del pronóstico funcional de pacientes con ictus isquémico y hemorrágico.

IV.- Nanotecnología: Desarrollo de estrategias basadas en la nanotecnología para la administración de fármacos efectiva a nivel cerebral.

Proyectos colaborativos

*Desglosar los principales proyectos de carácter **colaborativo** desarrollados actualmente y propuestas a desarrollar por el grupo de investigación. En este apartado se deben recoger los tres siguientes ámbitos diferenciados:*

*1. Descripción de los proyectos **colaborativos** con otros grupos de LA PROPIA ÁREA.*

El GEECV-NCT no está realizando actualmente ningún proyecto colaborativo con otros grupos de la propia área.

*2. Descripción de los proyectos **colaborativos** con grupos de OTRAS ÁREAS.*

El GEECV-NCT está colaborando especialmente con el Grupo VARPA incluido en el Área 4 del INIBIC con el que se ha obtenido ya financiación a través de convocatorias competitivas (Proyecto “Plataforma online para prevención y detección precoz de enfermedad vascular mediante análisis automatizado de información e imagen clínica” financiado por el Instituto de

Salud Carlos III**.** Código**:** DTS 18/00136). La colaboración continúa en el momento actual dentro de los siguientes proyectos para los que ya se ha conseguido financiación competitiva:

Proyecto: Retinal microcirculation for the prediction of bleeding, futile recanalization and cognitive impairment in acute ischemic stroke: A clinical and endothelial biomarker damage study.

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III**-**Ministerio de Sanidad y Consumo

Código: PI21/1567

El proyecto tiene como finalidad evaluar las alteraciones de la microcirculación retiniana en pacientes con ictus isquémico agudo sometidos a tratamiento reperfusor y determinar su capacidad predictiva en la aparición de transformación hemorrágica y recanalización fútil, tanto de forma aislada como asociadas a otros predictores clínicos, radiológicos y biomarcadores de daño endotelial para determinar tanto el valor individual como el posible valor añadido de las alteraciones de la microcirculación retiniana en la predicción de estas complicaciones. Asimismo, se pretende determinar la posible asociación de las alteraciones de la microcirculación retiniana con el pronóstico funcional y aparición de deterioro cognitivo en el grupo de pacientes evaluados.

Proyecto: Neuro-TIC. Diagnóstico digital: transformando la detección y manejo de pacientes en enfermedades neurovasculares.

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación.

Código: TED2021-131201B-I00

Nuestro grupo también colabora con el grupo VARPA en el Proyecto “IA fiable y explicable para un diagnóstico por imagen médica asistido por ordenador mejorado y confiable: Nuevos avances y aplicaciones”, para el cual se ha solicitado ayuda en la convocatoria de Proyectos de Generación de Conocimiento 2022 (PGC) del Ministerio de Ciencia e Innovación. Dicha convocatòria està pendiente de resolución en el momento de la redacción de este documento.

*3. Descripción de los proyectos **colaborativos** con OTRAS ENTIDADES (otros centros, empresas, etc.).*

Como grupo consolidado incluido dentro de la RICORS de Enfermedades Cerebrovasculares (RD 21/0006/0017), el GEECV-NCT colabora de forma activa con numerosos centros que forman parte de dicha Red. En concreto nuestro grupo participa de forma cooperativa en las 5 líneas de trabajo establecidas en la memoria de dicha Red:

- Biomarcadores e ictus. Objetivos en los que participa nuestro grupo: Determinación de biomarcadores predictivos de evolución clínica y radiológica de lesión isquémica cerebral.

- Manejo en fase aguda de pacientes con ictus. Objetivos en los que participa nuestro grupo: Determinar los factores relacionados con la mejoría de las tasas de recanalización en pacientes con ictus isquémico tratados con terapias reperfusoras (fibrinólisis y/o tratamiento endovascular) así como de la mejoría en el pronóstico funcional de dichos pacientes; Búsqueda de factores pronósticos en pacientes con hemorragia intracraneal.

- Protección cerebral. Objetivos: Estudiar los mecanismos moleculares implicados con el daño isquémico cerebral y la penumbra isquémica; Analizar estrategias neuroprotectoras en daño isquémico y hemorrágico cerebral; Analizar marcadores moleculares y de imagen de terapias neuroprotectoras en daño isquémico y hemorrágico cerebral.

- Reparación cerebral y pronóstico funcional. Objetivos en los que participa nuestro grupo: Identificar marcadores de reparación cerebral (sanguíneos y de neuroimagen); Caracterizar el deterioro cognitivo post-ictus.

- Prevención secundaria. Objetivos en los que participa nuestro grupo: Mejorar el manejo de pacientes con fibrilación auricular (diagnostica y oculta. Además, la Dra. Castellanos es una de las coordinadoras de esta línea de trabajo.

Los centros con los que se colabora para la consecución de los objetivos de dichas líneas de trabajo son: Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario La Princesa, Laboratorio de Investigación Neurovascular Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela, Hospital Clínic de Barcelona, Hospital Dr. Josep Trueta de Girona, Hospital Universitari Arnau Vilanova Lleida, Hospital Universitario Albacete, Instituto de Investigación Biomédica Salamanca, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Hospital Central de Asturias.

Se incluyen a continuación los principales proyectos colaborativos dentro de la RICORS de enfermedades cerebrovasculares en los que participará el GEECV-NCT en el período contemplado (2023-2027):

Proyecto: Detección precoz de arritmias cardíacas mediante inteligencia artificial para mejorar la prevención secundaria del ictus criptogénico (ATRIA-IC).

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación-Agencia Estatal de Investigación

Código: Ref. PID2021-128525OB-I00

El **objetivo principal** del presente proyecto consiste en desarrollar una herramienta computacional capaz de estratificar el riesgo de fibrilación auricular (FA) en pacientes de ictus isquémico ingresados en la unidad de ictus, para así seleccionar aquellos pacientes que más se podrán beneficiar de la tecnología existente de detección de FA y entonces poder personalizar el seguimiento de los mismos, optimizando el coste-eficiencia de los recursos empleados. Se calcula que el incremento de pacientes con ictus en los que se detecte FA oculta permitirá reducir el porcentaje de recurrencias ictales con frecuencia asociado a este factor de riesgo ictal.

Proyecto: PREVICTUS: Farmacogenética para prevenir los efectos adversos del tratamiento del ictus.

Entidad financiadora: MInisterio de Ciencia e Innovación-Instituto de Salud Carlos III**Código:** PMP21/00165 El proyecto tiene como objetivo principal el estudio de la capacidad predictiva de de factores clínicos, radiológicos, plasmáticos y genéticos en la prevención de los efectos adversos del tratamiento reperfusor en el ictus, fundamentalmente la aparición de transformación hemorrágica sintomática en dichos pacientes.

Proyecto: Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico para valorar la eficacia y seguridad de tirofibán versus aspirina intravenosa en pacientes con ictus isquémico agudo secundario a lesión en tándem, sometidos a terapia de recanalización mediante tratamiento endovascular.

Entidad financiadora: Instituto de Investigación Carlos III

Código: PI21/01322

EudraCT: 2021-003874-30

Promotor: Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI).

El objetivo principal de este estudio es valorar la eficacia y seguridad del uso de tirofiban frente a aspirina en pacientes con ictus isquémico secundario a lesión en tándem tratados mediante trombectomía mecánica, mediante la determinación de la tasa de reoclusión en las primeras 24 horas así como la determinación de la tasa de hemorragia sintomática. Además se pretende también determinar la tasa de terapia de rescate ante la presencia de fenómenos de agregación intra-stent durante el procedimiento, mejorar el conocimiento fisiopatológico de las complicaciones asociadas al tratamiento endovascular de la lesiones en tándem a través de biomarcadores plasmáticos y determinar la tasa de reoclusión de los pacientes tratados a los 30 días.

Proyecto: Ensayo aleatorizado de optimización hemodinámica de la perfusión cerebral tras tratamiento endovascular en pacientes con ictus isquémico agudo (estudio HOPE).

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III**.**

Código: IIBSP-HOP-2021-01

Eudra CT: 2021-000022-10

Promotor: Institut de Recerca de l'HSCSP-IIB Sant Pau

Con la hipótesis de que la optimización de la presión arterial después de la trombectomía mecánica en función del grado de recanalización conseguido al final del procedimiento puede mejorar la perfusión del tejido cerebral isquémico gracias a la optimización de la circulación sanguínea proporcionada por la circulación colateral, este estudio tiene como objetivo comparar el beneficio clínico del manejo estándar de la presión arterial después de la trombectomía mecánica versus presión arterial después de la trombectomía mecánica versus un protocolo específico destinado a la optimización hemodinámica en el que se aplican los objetivos de presión arterial según el grado de recanalización obtenido durante el procedimiento.

Proyecto: Exosomas circulantes y mecanismos de reparación en ictus hemorrágico. papel de las vesículas extracelulares como moduladores de la respuesta inmunológica para promover la recuperación tras hemorragia intracerebral: estudio translacional.

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III**.**

Código: PI 20/00243

El objetivo de este proyecto es analizar los mecanismos por los que las vesículas extracelulares circulantes actúan en la buena o mala recuperación neurológica y funcional de los pacientes con hemorragia intracerebral.

Proyecto: **CH**emical **O**pt**I**mization of **C**erebral **E**mbolectomy in patients with acute stroke treated with mechanical thrombectomy 2 (CHOICE2 TRIAL). A multi-center, randomized, parallel-group, superiority study to compare the efficacy of adjunct intra-arteria rt-PA versus not adjunt IA rt-PA in the improvement of the efficacy of mechanical thrombectomy in patients with large vessel occluysion acute ischemic stroke.

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Código: ICI22-00064

EUDRACT: 2023-504262-32-00

NCT: 05797792

El objetivo de este ensayo clínico independiente es validar si la administración intraarterial de tratamiento fibrinolítico (rt-PA) es efectiva como medicación adyuvante añadida para mejorar la hipoperfusión cerebral microvascular en pacientes con ictus isquémico sometidos a trombectomía mecánica en los que se consigue una recanalización "casi completa" (grado de recanalización TICI 2b/3.

Proyecto: Anticoagulated-Related IntraCerebral Hemorrhage: A Spanish National Registry (ARICH Registry).

Registro multicéntrico prospectivo a nivel nacional que incluye los pacientes que presentan una hemorragia intracranial (HIC) asociada a tratamiento anticoagulante. Tiene como objetivo evaluar las diferentes estrategias de reversion de la anticoagulación en pacientes con HIC en relación al tratamiento anticoagulante en nuestro medio y cómo dichas estrategias pueden influir en el creimiento del hematoma y pronóstico funcional de los pacientes.

Así mismo el GEECV-NCT colabora en el desarrollo de otros proyectos fuera del marco de la red de cooperación previamente descrita:

Proyecto colaborativo *Novel biomimetic nAnOcaRriers and in viTro platforms for successful validatIon of atherosClerosis theranostics (AORTIC)*" con el Grupo de Física de Coloides y Polímeros de la Universidad de Santiago de Compostela ", Prof. Pablo Taboada. Nuestro grupo participa en el aislamiento de plaquetas y monocitos sistémicos murinos para la extracción de las membranas celulares con el objetivo de elaborar nanopartículas biomiméticas para el tratamiento de placas vulnerables de ateroma. Con el avance del proyecto se colaborará en la validación terapéutica *in vitro* por medio de plataformas de microfluídica.

Colaboraciones con grupos internacionales

Prof. Peter Kelly – University College Dublin

Proyecto: COlchicine for preventioN of Vascular Inflammation in Non- CardioEmbolic stroke – a randomised clinical trial of low-dose colchicine for secondary prevention after stroke (CONVINCE).

Actualmente y como grupo colaborador con el Prof Kelly estamos trabajando en una propuesta para solicitud de financiación europea para llevar a cabo un ensayo clínico en prevención secundaria en pacientes con ictus no cardioembólico y evidencia de aterosclerosis.

Dr. Ashkan Shoamanesh – Hamilton Health Sciencies (Canada)

Proyecto: EdoxabaN foR IntraCranial Hemorrhage survivors with Atrial Fibrillation (ENRICH-AF)

EudractCT number: 2019-002075-33

Prof. Nikola Sprigg - Universidad de Nottingham.

Proyecto: Tranexamic acid for IntraCerebral Haemorrhage (TICH-3)

Entidad financiadora: NIHR HTA Project grant NIHR129917

EudraCT number: 2021-001050-62

Prof. Samir Mitragotri - *John A. Paulson School of Engineering & Applied Sciences* de la Universidad de Harvard, Massachusetts

Actualmente el Dr. Da Silva está realizando una estancia formativa con este grupo de investigación. Nuestro grupo participa en la elaboración y caracterización de partículas

poliméricas de ácido poli-láctico-co-glicólico (PLGA) adheridas a la superficie de neutrófilos sistémicos para inducir y mantener un fenotipo proinflamatorio con el objetivo de reducir el crecimiento del tumor cerebral en un modelo animal de glioblastoma. En paralelo se colabora en la adhesión de adenovirus en la superficie de glóbulos rojos con el objetivo de conseguir una mayor penetrancia tisular tras su administración sistémica para un desarrollo posterior de terapias génicas contenidas en el genoma vírico.

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

Desde el punto de vista de la innovación, pretendemos consolidar la utilidad de la imagen retiniana como nueva técnica de utilidad en la determinación del pronóstico y seguimiento de pacientes con ictus isquémico. Actualmente, diferentes compañías privadas, así como los propios Sistema de Salud han mostrado su interés en la utilización de la imagen retiniana como marcador de riesgo vascular.

Entre los proyectos mencionados en el apartado anterior se encuentran ensayos clínicos de investigación clínica independiente y proyectos cuyos resultados son potencialmente trasladables a la práctica clínica habitual e incluibles en recomendaciones de práctica clínica de manejo de pacientes con ictus isquémico (CHOICE2/HOPE/ATILA/ATRIA-IC).

La implementación exitosa de nuevas estrategias nanotecnológicas para la administración farmacológica a través de la BHE podría tener un impacto significativo en la eficacia y calidad de tratamientos del sistema nervioso central (SNC). La superación de la BHE de forma más eficiente, permitiría una entrega más efectiva y específica de los fármacos al tejido cerebral afectado. Esto podría permitir una reducción en la cantidad de tratamiento necesarios lo que a su vez podría disminuir los efectos secundarios, permitiendo el uso no solo de nuevos fármacos, si no de terapias ya desarrolladas de uso limitado debido a efectos secundarios dosis-dependientes. El desarrollo de esta estrategia permitiría su patentabilidad no sólo para el uso del tratamiento de la isquemia y hemorragia cerebral sino para cualquier enfermedad
del SNC con un componente inflamatorio.

La Dra. Castellanos forma parte del panel de investigadores EMINENT que tiene como objetivo fundamental la elaboración de guías de práctica clínica con recomendación de la utilización de la polipíldora vascular como estrategia para favorecer el cumplimiento terapéutico en pacientes con patología vascular, incluida el ictus. También forma parte del Comité AdHoc de redacción de las guías de práctica clínica de pacientes con ictus de la Sociedad Española de Neurología. Además, forma parte también del Comité Institucional de la Estrategia Nacional en Ictus del

Sistema Nacional de Salud y es la Coordinadora del grupo de trabajo en prevención secundaria de dicha Estrategia Nacional.

Necesidades de formación

- Análisis estadístico y manejo de volúmenes grandes datos: Formación en técnicas de análisis para procesar y analizar dichos datos, así como en software especializado de bioinformática y estadística.

- Técnicas de síntesis y caracterización de nanoestructuras: Formación en el uso de espectroscopía de absorción atómica, microscopía electrónica de transmisión, microscopía de fuerza atómica y análisis por dispersión dinámica de luz.

- Técnicas de validación en modelos animales (in vivo): La utilización adecuada de equipamientos para evaluar modelos animales de isquemia y hemorragia cerebral requiere de formación especializada. En particular, es necesario el conocimiento y manejo de sondas Doppler para la evaluación semicuantitativa de la circulación cerebral. Además, se requiere formación en la utilización de equipamientos de imagen que permitan evaluar el estado de la microcirculación y estado tisular del cerebro asi como para determinar si tratamientos correctamente marcados han llegado al sistema nervioso central tras su administración.

- Técnicas para la evaluación de la unión-célula nanopartícula: Formación en el uso de citometría de flujo para la detección de la fluorescencia emitida por las nanopartículas tras la unión celular. Formación en la utilización de dispositivos de análisis quimiotáctico para la evaluación del movimiento de células inflamatorias a la zona afectada.

Incorporación de la dimensión de género

En lo que se refiere a los resultados de nuestras investigaciones, la dimensión de género se tiene en cuenta en todos los análisis estadísticos realizados como parte de nuestras investigaciones clínicas, de forma que la variable género se incluye de forma sistemática en la recogida de datos y se analiza su posible influencia en los resultados obtenidos dentro de cada uno de los objetivos planteados, así como si dichos resultados varían en función de dicha

dimensión. En lo que se refiere a la composición del grupo de investigación, la mayoría de los miembros del mismo son mujeres.

ONCOLOGÍA

Presentación 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.

El grupo está liderado por la Dra. Rosario García Campelo, Licenciada en Medicina y Cirugía. Universidad de Navarra, 1995. Doctora en Medicina y Cirugía. Universidad de la Coruña, 2019 y Especialista en Oncología vía MIR 1997-2001. Facultativo especialista de área de Oncología Médica CHUAC desde 2001.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo y Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

1. **Patología mamaria**

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.

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.

- 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
- Nuevas moléculas en investigación que pretenden mejorar los resultados de la quimioterapia en pacientes con CMM triple negativo.
- Estudio de los Inhibidores de PARP tanto en cáncer de mama precoz en pacientes con mutaciones de BRCA, y por otro lado en pacientes con cáncer de mama metastásico sin mutaciones en BRCA pero con déficit de recombinación homóloga.
- 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.
- Estilo de vida y evoluvión 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.

2. Patología torácica y Patología digestiva

- 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.

- 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 descritos los distintos 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

- 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 la 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.

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

Algunos individuos que presentan cáncer de páncreas, aparentemente esporádico, tiene 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.

3. Patología genitourinaria/ sarcomas/ miscelánea

- 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.

- 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.

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

La deprivación andrógenica (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.

- Determinación de parámetros bioquímicos de resistencia taxanos en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a castración.

Una vez que el cáncer de próstata pierde su sensibilidad a terapia hormonal, y se hace resistente la opción terapéutica se reduce a taxanos, docetaxel y cabacitaxel. Aún siendo eficaces, su utilidad clínica desaparece, sin conocer de forma clara los mecanismos de aparición de resistencia.

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

Los elementos de se 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.

4. Cáncer familiar y consejo genético

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

Entorno 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.

5. Cuidados y soporte del paciente oncológico

- 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.

- 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.

- Valoración del paciente frágil

Recodamos 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.

6. Psicooncología

- 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 éstos, el 68% presentaba un trastorno adaptativo con ansiedad o estado anímico deprimido, 13% manifestaba una trastorno depresivo mayor, el 8% un trastorno mental orgánico, 7% un trastorno de personalidad, y 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.

- 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 Clínicose n España, en el momento actual, no prestan suficiente atención a la valoración psico-oncológica del paciente oncológico.

- 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.

7. Área Ensayos clínicos

Agrupación ensayos Servicio Oncología en los últimos años según ámbito

	2014	2015	2016	2017	2018
NACIONAL	25	13	28	36	30
INTERNACIONAL	71	62	75	72	80
TOTAL	96	75	103	108	110

8. Agrupación ensayos Servicio de Oncología según la patología asociada

	2014	2015	2016	2017	2018
PULMÓN	18	24	27	37	38
MAMA	43	33	45	40	42
COLON	16	13	13	11	8
GÁSTRICO	2	2	3	1	1
PÁNCREAS	1	1	5	6	3
MELANOMA	4	0	4	4	5
OVARIO	1	1	2	3	6
PRÓSTATA	3	0	2	0	0
RENAL	2	0	0	1	1
CEREBRAL	1	0	1	0	0
UROTELIAL	1	0	1	2	2
NEUROENDOCRINO	1	0	0	2	1
TUMRES SÓLIDOS	1	0	0	1	1
CÁNCER HEREDITARIO	1	1	0	0	0
OTROS	1	0	0	0	0
MESOTELIOMA	0	0	0	0	1
ENDOMETRIO	0	0	0	0	1
TOTAL	96	75	103	108	110

9. Agrupación de Ensayos llevados en el Servicio según la Fase a la que correspondan en los últimos 5 años

	2014	2015	2016	2017	2018
FASE 0	0	0	0	0	1
FASE I/II	6	4	5	6	3
FASEII	33	21	35	34	32
FASEIII	36	38	41	47	56
FASEIV	4	1	2	3	4
OBSERVACIONAL	12	7	12	11	10
OTROS	5	4	8	7	4
TOTAL	96	75	103	108	110

10. Área Investigación básica/traslacional

- 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 seleccio9nados 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.

PLASTICIDAD EPITELIAL Y METÁSTASIS (EpMET)

Presentación del grupo

El Grupo Plasticidad Epitelial y Metástasis (EpMet) coordinado por la Dra. Angélica Figueroa pertenece al Área 3 (Oncología, Neurociencias y Hematología) del del Instituto de Investigación Biomédica de La Coruña (INIBIC), instituto acreditado como centro de excelencia por el ISCIII.

En 2009 la Dra. Figueroa se incorpora al INIBIC con un contrato Parga Pondal de reincorporación de talento de la Xunta de Galicia como investigadora principal tras realizar un postdoctorado de más de cinco años en Londres (Laboratory for Molecular and Cellular Biology (LMCB), Medical Research Council - University College London, MRC, UCL). Inicialmente se integra en el grupo de Oncología Clínica y Traslacional coordinado por el Dr. Anton-Aparicio (Jeje de Sección del Hospital de A Coruña), siendo ella investigadora principal responsable del equipo traslacional. El grupo de Plasticidad Epitelial y Metástasis liderado por la Dra. Figueroa se estableció como Grupo Emergente Independiente tras ser evaluado positivamente por el Comité Científico Externo del INIBIC. En 2022, el Comité Científico Externo del INIBIC promueve al grupo como grupo consolidado En el año 2020, el grupo fue además acreditado como Unidad de Investigación Competitiva por la Xunta de Galicia (GAIN) en la modalidad Grupo con Crecimiento Potencial.(http://www.inibic.es/portfolio-items/plasticidad-epitelial-y-metastasis/?portfolioCats=89).

EpMet es un grupo de investigación e innovación oncológica constituido por 20 profesionales. Es un equipo multidisciplinar, internacional y complementario que cuenta con dos grandes áreas diferenciadas: área de investigación y área de innovación constituido por. El área de investigación oncológica está integrada por 13 investigadores incluyendo la directora del equipo, 1 investigador postdoctoral, 5 investigadores predoctorales, dos estudiantes de máster, y 3 facultativos especialistas de área. El área de investigación está integrada por oncológica

- El grupo EpMet se centra en el estudio de los mecanismos moleculares implicados en la plasticidad epitelial durante la inflamación, la progresión tumoral, la metástasis y la resistencia a fármacos. El objetivo general se centra en ahondar en el conocimiento de dichos procesos, así como transferir los resultados de investigación a los pacientes y al mercado. Se centra en tres grandes líneas:
    - Búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y desarrollo de nuevas terapias antitumorales orientadas a la prevención y al tratamiento del cáncer.
    - 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.
    - Análisis de los mecanismos de resistencia a fármacos y diseño de nuevas estrategias terapéuticas.

El área de investigación oncológica está constituida por un equipo académico y multidisciplinar formado por investigadores clínicos y básicos, especializados en diferentes áreas de conocimiento incluyendo biólogos, químicos, biotecnólogos, y médicos facultativos especialista de área (FEA) con el fin de orientar nuestra actividad a la investigación traslacional del cáncer para mejorar la salud de los pacientes oncológicos. Actualmente somos 13 profesionales incluyendo: 1 directora de equipo, 1 investigador postdoctoral, 5 investigador predoctorales, 2 estudiantes de máster y 3 facultativos especialistas de área, incluyendo:

- Nombre: Dra. Angélica Figueroa Conde-Valvís, PhD

Función que desempeña en el grupo Coordinadora de grupo

Fecha de incorporación: 2009

Fuente de financiación: Investigador R4, Fundación Profesor Novoa Santos

- Nombre: Juan José Escuder Rodríguez

Función que desempeña: Investigador Postdoctoral (Fulbright Grantee GAIN)

Fecha de incorporación: 2022

Fuente de financiación Fulbright Grantee (2022-2025) Contrato postdoctoral GAIN (Xunta de Galicia) Instituto de Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC) - Mayo Clinic Comprehensive Cancer Center, Rochester, Minessota.

- Nombre: Andrea Rodríguez Alonso

Función que desempeña Investigadora Convocatoria Predoctoral AECC

Fecha de incorporación: 2021

Fuente financiación: Contrato predoctoral AECC 2021

- Nombre: Gloria Alfonsín Rey

Función que desempeña Investigadora Convocatoria Predoctoral AECC

Fecha de incorporación: 2023

Fuente de financiación: Contrato predoctoral AECC 2023

Nombre: Lia Jove Filgueiras

Función que desempeña Investigadora Predoctoral FPU

Fecha de incorporación: 2022

Fuente de financiación: Contrato Predoctoral FPU 2021-2025 (FPU021/05350) Plan Nacional - Ministerio de Universidades.

- Nombre: Macarena Quiroga Fernández

Función que desempeña: Personal de investigación

Fecha de incorporación: 10-2019

Fuente financiación: Contrato cargo a Proyecto CaixaResearch Consolidate (Fundación La Caixa)

- Nombre: Dr. Sara Martínez

Función: Predoctoral, Facultativa Especialista Área de Urología

Fecha de incorporación: 2010

Fuente de financiación: SERGAS

IP de Proyecto Ayuda Leornardo de la Peña Fundación Investigación en Urología

Nombre: Luis Miguel Lastra Vallines

Función que desempeña: Investigador Predoctoral GAIN

Fecha de incorporación: 2023

- Nombre: Lucía Mosquera Ferreiro

Función que desempeña Estudiante Master

Fecha de incorporación: 2023-2024

Personal clínicos del Grupo

- Nombre: Dr. Venancio Chantada, MD PhD

Función: Investigador clínico, Jefe Servicio de Urología

Fuente de financiación: SERGAS

- Nombre: Manuel Gómez, MD PhD

Función: Investigador clínico, Facultativa Especialista Área Cirugía General y Aparato Digestivo

Fuente de financiación: SERGAS

- Nombre: Gabriela Romay

Función: Investigador clínico, Facultativa Especialista Área Cirugía General y Aparato Digestivo

Fuente de financiación: SERGAS

- Nombre: Ana Reguera

Función: Investigador clínico, Facultativa Especialista Área Anatomía Patológica

Fuente de financiación: SERGAS

El equipo colabora de forma continuada en diferentes proyectos con el grupo de Oncología Clínica y Traslacional, liderado por la Dra. García Campelo, Jefa de Servicio de Oncología Médica del Hospital de A Coruña.

El área de innovación oncológica tiene como objetivo la transferencia de los resultados al mercado y a la práctica clínica. Con el apoyo de programas de innovación de concurrencia competitiva de gran prestigio nuestros esfuerzos se centran en constituir una spin-off con el fin desarrollar hasta la prueba de concepto clínica un inhibidor de molécula pequeña como terapia antimetastásica en carcinomas, comenzando el posicionamiento en cáncer de colon.

Esta área está constituida por 7 profesionales coordinados por la Dra. Figueroa. Es un grupo multidisciplinar, internacional, y complementario. Es un equipo no académico experto multidisciplinar, internacional, y complementario que incluye expertos en descubrimiento de fármacos del sector empresarial farmacéutico y biotecnológico con el fin avanzar en la línea de innovación oncológica. El equipo está integrado por experto en química médica, un experto en metabolismo y farmacocinética de fármacos (DMPK), dos expertos en oncología clínica, un experto estrategia de negocio, un asesor financiero y un Project manager

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

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 sólo es importante en el mantenimiento de la homeostasis del tejido, sino que también guarda una estrecha relación con los procesos inflamatorios y el fenotipo y propiedades de las células madre tumorales, adquiriendo una relevancia primordial durante el inicio, mantenimiento y metástasis del tumor, así como en la resistencia de las células tumorales a quimioterapia o terapia dirigida. El proceso de transición epitelio-mesénquima se produce durante etapas tempranas de la invasión y la metástasis de carcinomas y la reversión de este fenotipo. 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. Trabajamos con modelos in vitro (cultivos estables de células tumorales y esferoides), modelos ex vivo (organoides), e in vivo, empleando xenotransplantes de líneas tumorales en ratones inmunodeprimidos y un modelo de enfermedad inflamatoria intestinal carcinogénesis inducida de cáncer colorrectal.

Nuestro grupo centra sus esfuerzos en cuatro líneas de investigación estratégicas que se establecen como objetivos científicos a alcanzar en los próximos cinco años:

1. Búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y 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 (actualmente centrados en cáncer de colon y de próstata) 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 éstas 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 crónicas del intestino, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn 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

4. Nuevas estrategias terapéuticas para mejorar la eficacia de la inmunoterapia en cáncer gastrointestinal. Recientemente se ha identificado la transición epitelio-mesénquima como un mecanismo determinante en la regulación del escape inmunitario y la resistencia a inmunoterapia. Nuestro objetivo es estudiar nuevos mecanismos a proteínas implicadas en la EMT con el fin de sensibilizar a las células resistentes a la respuesta inmune y mejorar la eficacia de la inmunoterapia. Esta línea es una línea emergente que se pretende establecer en los próximos años.
5. Innovación oncológica. Esta línea tiene como objetivo la transferencia de los resultados al mercado y a la práctica clínica. Con el apoyo de programas de innovación de concurrencia competitiva de gran prestigio nuestros esfuerzos se centran en constituir una spin-off con el fin desarrollar hasta la prueba de concepto clínica un inhibidor de molécula pequeña como terapia antimetastásica en carcinomas, comenzando el posicionamiento en cáncer de colon.

Las líneas de nuestro grupo de investigación se enmarcan dentro de diferentes iniciativas europeas en el Programa Marco Horizonte 2020 y Horizonte Europa, aumentando las visibilidad internacional y generando nuevas colaboraciones a través de diferentes acciones COST: PROTEOCURE (CA20113), STRATAGEM (CA 17104), CellFit (CA 16119), EuroCellNET (CA 15214), así como dentro de la Comunidad REDEFAR, Red Española de Excelencia del MINECO de Descubrimiento de Fármacos (REDEFAR), coordinada por Mabel Loza.

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

El equipo cuenta con una gran experiencia en proyectos colaborativos a nivel nacional e internacional La internacionalización está garantizada dado que ya llevamos años trabajando en colaboración con diferentes grupos de investigación internacional como el Dr. Helmut Dolznig (Institute of Medical Genetics, Viena), experto en cultico de organoides para el establecimiento de las células madre tumorales, el Dr. Fu-Tong Lu (Academia Sinica, Taiwán), experto en el estudio de proteínas implicadas en las progresión tumoral, Dra. Hogan (European Cancer Stem Cell Research Institute, Cardiff University, Reino Unido), experta en microscopia empleando imágenes in vivo, el Dr. Christoph Gasche (Medical University of Vienna, Austria), Dr. Cortés (Computational Chemistry-UK, GSK Medicines Research Centre, UK)experto en modelado virtual, Dr. Isaac P. Witz (Tel Aviv University, Israel) experto en microambiente tumoral, A. Brozovic (Ruđer Bošković Institute, Croatia) experto en EMT.

Actualmente colaboramos con diferentes equipos de prestigio internacional. Por un lado, colaboramos con el grupo del doctor Frank Sinicrope investigador clínico Mayo Comprehensive Cancer Center (Rochester, MN, EEUU) experto en cáncer colorecatal de uno de los centros más prestigiosos del cáncer de EEUU, en. Este grupo clínico que se especializa precisamente en cáncer de colon ofrece la oportunidad de generar una gran sinergia con nuestra línea de investigación ya que cuenta con bases de datos de pacientes y sus mutaciones y un biobanco de organoides. La especialización del grupo nos permitirá el estudio de inhibidores en el contexto de la inmunoterapia, donde será posible utilizarlos en combinación con estos tratamientos o cuando estos tratamientos ya no sean una opción. Además, el grupo ha trabajado previamente con modelos in vivo murinos, lo que nos permitiría desarrollar y validar los resultados previamente alcanzados en los anteriores objetivos en estos modelos animales. Además de los objetivos asociados al plan de trabajo, esta colaboración con un investigador clínico supone aportar una visión traslacional a nuestro proyecto, utilizando tecnología puntera state of the art. Además, la colaboración internacional y el networking, así como la actividad formativa y la participación en congresos internacionales serán puntos clave en el aprovechamiento de esta estancia. El grupo recientemente ha publicado resultados referidos a la asociación de mutaciones con el desarrollo de tumores con evasión del sistema inmune por las células tumorales y mecanismos independientes de resistencia a terapias. Entre las metodologías empleadas para obtener dichos resultados podrían ser especialmente provechosas para nuestro grupo las referidas a la edición genómica utilizando el sistema CRISPR-Cas9 y la generación de xenoinjertos en ratones para evaluar el efecto de terapias, permitiendo validar resultados obtenidos in vivo con los obtenidos in vitro.

Además, colaboramos con colaboración con la Dra Elke Burgermeister, de la Universidad de Hidelberg. Recientemente hemos iniciado una colaboración con el fin de determinar el papel de DOK1 en cáncer gástrico humano. Recientes estudios han demostrado que el silenciamiento genético de DOK1 puede inhibir la expresión de PPARγ y su actividad. Hemos solicitado una ayuda conjunta para la financiación de una investigadora postdoctoral con el fin de llevar a cabo un proyecto de investigación en colaboración con un grupo de referencia en cáncer gástrico. En dicha solicitud también colaboramos con Prof. Matthias P.A. from Hospital-Medical Faculty, Mannheim. University Heidelberg, y el Prof. Jun Yu, The Chinese University of Hong Kong (CUHK), Hong Kong, China. Prof. Dr. Phil. BA Hons and Prof. Dr. Rebecca Wade, Molecular and Cellular Modelling (MCM) group at Heidelberger Institute for Theoretical Studies (HITS).

Hemos iniciado también una colaboración con la Dra. Madelon Maurice (Oncode Institute, University Medical Center Utrecht, Netherlands) experta en células madre del cáncer de colon

que ha publicado en las revistas más prestigiosas (Cell, Nature, Mol Cell., Nat Rev Cancer..), demostrando su gran experiencia en células madre del cáncer, cultivos de organoides y la ruta de Wnt Esta colaboración se afianzara gracias a una estancia costa de una de nuestras investigadoras predoctorales en su grupo gracias al apoyo de una "Ayuda para Estancias Predoctorales UDC-INDITEX 2023" lo que será clave para potenciar la colaboración internacional con una de las mayores expertas del campo y avanzar así en la medicina de precisión.

- Por otro lado, seguiremos colaborando con expertos investigadores de cáncer, genómica y proteomica incluyendo el Dr. G. Palmer (Vall'd Hebrón-Institute of Oncology, Barcelona), experto en modelos PDX y modelos ortotópico, el Dr Javier de las Rivas (Cancer Research Center (CiC-IBMCC, CSIC/USAL/IBSAL (CSIC) and University of Salamanca (USAL), Salamanca) experto en genómica computacional

- Fomentaremos la colaboración con el grupo de oncología clínica y traslacional, actualmente planeamos colaborar en el futuro proyecto de innovación para poder desarrollar un fármaco dirigido y llevar a cabo un ensayo clínico. También continuaremos haciendo uso de las infraestructuras y unidades de apoyo, principalmente con el equipo de Proteómica liderado por la Dra. Cristina Ruiz (del grupo de Reumatología del INIBIC) así como el grupo de Genómica dirigido por Ignacio Rego y el Grupo Exprela liderado por la Dra Esperanza Cerdán de la UDC, que también trabajan en resistencia a fármacos en tumores sólidos. Finalmente mencionar que también participamos activamente en la organización y comités científicos de congresos internacionales de cáncer.

- Además, la internacionalización se potencia también a través de estancias de los miembros en formación del equipo, así por ejemplo la Juan José Escuder realiza una estancia de un año en el Mayo Comprehensive Cancer Center (Rochester, MN, EEUU financiada por Ayuda FullBrright-GAIN, la estudiante predoctoral Andrea Rodríguez realizará una estancia bajo la dirección Dra. Madelon Maurice (Oncode Institute, University Medical Center Utrecht, Netherlands) financiada por ayudas INDITEX-UDC. Se planea que todos los estudiantes predoctorales lleven a cabo una estancia internacional con grupos de prestigio científico.

- Fomentaremos la participación en nuevas convocatorias internacionales, así como la pertenencia a asociaciones nacionales e internacionales del cáncer o de biología molecular (EACR, TEMTIA, ASEICA, SEOM, SEBBM...) lo que nos permitirá seguir estar en contacto con numerosos investigadores de relevancia científica nacional e internacional y abrir futuras colaboraciones multidisciplinares.

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

La metástasis del cáncer es la principal causa de mortalidad por cáncer y representa alrededor del 90% de las muertes por cáncer; sin embargo, el progreso en el tratamiento de la metástasis del cáncer ha sido limitado. Por lo tanto, el tratamiento de la metástasis del cáncer es uno de los desafíos más cruciales para la investigación y la innovación del cáncer. La identificación de nuevos fármacos contra la metástasis es una estrategia prometedora con un gran impacto en la esperanza de vida de los pacientes con cáncer metastático, reduciendo la mortalidad y favoreciendo la cronicidad de la enfermedad, lo que a su vez incidirá en la sostenibilidad de los sistemas de salud. La oncología de precisión es el enfoque más prometedor que puede ofrecer la ciencia médica para la atención del cáncer.

Nuestra estrategia es establecer una spin-off para desarrollar hasta la prueba de concepto clínica un inhibidor de molécula pequeña de Hakai destinado a terapias anti-metastáticas de colon. La mayoría de los tumores malignos humanos son carcinomas, que surgen de transformaciones de células epiteliales, que incluyen diferentes tipos de cánceres como el colorrectal, el cáncer de pulmón, próstata etc. Actualmente, estamos desarrollando un fármaco “first-in-class” diseñado específicamente contra Hakai con el fin de inhibir la progresión y la metástasis en humanos. Realizamos un cribado virtual e identificamos nuevos inhibidores de moléculas pequeñas de Hakai y demostramos la inhibición de la progresión tumoral y la metástasis en estudios preclínicos, sin mostrar toxicidad sistémica aparente.

Nuestros resultados constituyen la prueba de concepto preclínica para el uso de inhibidores de Hakai contra el carcinoma. Posteriormente, avanzamos en el proyecto y se encontraron nuevas series químicas que mejoran el perfil in vitro en comparación con nuestro compuesto inicial. Estos compuestos son candidatos potenciales para avanzar a la fase regulatoria preclínica y ensayos clínicos. Aunque la primera indicación del fármaco es el tratamiento de la progresión y la metástasis del cáncer de colon en humanos, dado su mecanismo de acción, el fármaco puede ser desarrollado en otros tipos de carcinomas.

Para comercializar el fármaco, será crucial finalizar los estudios de descubrimiento de fármacos para seleccionar un fármaco candidato que luego pasará a la fase de desarrollo preclínico regulatorio y, posteriormente, a los estudios clínicos iniciales. La mejor estrategia para comercializar el fármaco es mediante la constitución de una Spin-Off. Una vez que se logren los estudios reglamentarios preclínicos y los ensayos clínicos en fases tempranas, el medicamento se licenciará a una importante empresa farmacéutica/biotech o la empresa se venderá. Se firmará un acuerdo de licencia entre la fundación y la futura spin-off para poder explotar las

patentes actualmente en vigor y las futuras patentes relacionadas con los nuevos candidatos a desarrollar.

En la actualidad hemos protegido nuevos compuestos mediante dos familias de patentes independientes: A) WO2020099652A1 Se ha obtenido protección de uso médico para nuevos compuestos contra el carcinoma. Esta patente será concedida en los próximos meses. B) WO 2021/229035 A1 Se espera la protección del producto de un metabolito activo caracterizado in vivo y un gran número de análogos. Ambas patentes han obtenido Informe positivo (EESR) de la Oficina Europea de Patentes. Por lo tanto, la innovación que rodea a la tecnología Hakai es clara. En los próximos meses, completaremos una nueva solicitud de patente que cubrirá moléculas adicionales que son candidatas para avanzar a la fase regulatoria preclínica y ensayos clínicos. Se considerarán nuevas patentes con combinaciones de Hakin y quimioterapia estándar. La propiedad del Activo es 100% de nuestro Fondo. Prof. Nov. San (FPNS).

Plan de Explotación: Transferibilidad La mejor manera de explotar dicha solución es a través de la constitución de Spin-Off, que será clave para incrementar el valor actual de la solución. Primero, la IP se transferirá del FPNS a una nueva Spin-Off que se creará en el primer semestre de 2024. Luego, la Spin-Off trabajará en la recaudación de fondos, tanto privados como públicos, para garantizar el plan de desarrollo de la droga. Varios pasos relevantes están en progreso: primero, la optimización del candidato principal, luego se iniciarán los estudios clínicos no regulatorios, seguidos de estudios clínicos de fase I y fase IIa. Al comienzo del ensayo clínico de Fase I, la Spin-Off iniciará conversaciones con compañías farmacéuticas de renombre para generar interés sobre esta solución innovadora. Una vez que se logre la finalización del ensayo clínico de fase IIa, se otorgará la licencia del medicamento a una empresa farmacéutica/biotecnológica o se venderá la empresa spin-off.

Necesidades de formación

Las necesidades de formación se centrarían en la formación como técnico a nivel de usuario (no de plataforma), para poder desarrollar las capacidades de los investigadores del laboratorio. Asi se precisaría fomraicon en empleo de citormetro, sorter, técnicas de microscopia y cuantificación de muestras, o PCR digitial

En cuanto a las necesidades, sin duda, el instituto carece de equipamiento puntero a nivel de usuario básico y de rutina ya que muchas de los equipos están ya obsoletas. En este sentido, el equipamiento básico de laboratorio debería de ser renovado como, por ejemplo, tener una PCR

digital que todo investigador del instituto pueda emplear, clitómetro (en nuestro tiene más de 15 años), sorter, microscopio, entre otros.

Incorporación de la dimensión de género

Nuestra investigación está centrada en la biología molecular y estudios mecanisticos implicados en la progresión tumoral y las metástasis y en el desarrollo de fármacos fundamentalmente. En este sentido, no procede el tratar la dimensión de género en las investigaciones más importantes del grupo. No obstante, en ocasiones si analizamos el potencial de alguna diana molecular como biomarcador en cancer, siempre analizamos la existencia de potenciales diferencias entre sexos en su comportamiento y su correlación con otras variables clínicas, como ocurre en el proyecto liderado por la Dra Martínez de nuestro grupo que estudia biomarcadores en cáncer de próstata.

GRUPO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA

Presentación del grupo

La Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello:

Es la especialidad que se ocupa de funciones y enfermedades, traumatismos, malformaciones y otros trastornos en niños y adultos; del oído, hueso temporal y base lateral del cráneo, nariz, senos paranasales, base de cráneo anterior y órbita, cavidad oral, labios, faringe, laringe, tráquea, esófago, cabeza, cuello, tiroides, glándulas salivales y lagrimales y estructuras adyacentes y piel. También incluye la investigación y el tratamiento de las afecciones que afectan el sistema auditivo, vestibular, olfativo y sentidos gustativos y trastornos de los nervios craneales; así como la comunicación humana con respecto al habla, lenguaje, voz y trastornos de la deglución. También incluye el estudio de trastornos genéticos relacionados. Algunas de las condiciones diagnosticadas por los otorrinolaringólogos, pero ubicados en áreas contiguas, serán administrados en estrecha cooperación con estos especialistas relacionados.

La prevalencia de los trastornos inherentes a las estructuras propias del estudio de la otorrinolaringología es muy elevada. En algunos casos, se habla de que un 40-50% de las consultas en Atención Primaria (AP). Se producen en relación con esta patología, tanto en el ámbito de la Medicina de Familia como de la Pediatría de Atención Primaria. En ocasiones se

puede encontrar con el problema de la imposibilidad para una adecuada valoración en dicho ámbito de los pacientes con trastornos ORL, motivo por el que se considera que la continuidad asistencial del especialista de ORL con otros ámbitos de la asistencia sanitaria es fundamental.

La Oncología de Cabeza y Cuello:

Las enfermedades oncológicas de cabeza y cuello incluyen las patologías malignas que afectan a las vías aero-digestivas superiores (VADS: fosas nasales, senos paranasales, cavidad oral. faringe, laringe), la tiroides, las paratiroides, y los tejidos blandos del cuello. Según datos obtenidos de registros de tumores, englobados en Globocan (https://gco.iarc.fr), se estima que en España se diagnosticaron más de 12,000 pacientes con cáncer de VADS y más de 5,300 pacientes con cáncer de tiroides, lo cual hace de este grupo de tumores el sexto más frecuente en nuestro país.

Los tumores de VADS mantienen una importante mortalidad e importante disminución de la calidad de vida de los supervivientes debido a las secuelas de su tratamiento. Concretamente, el cáncer de laringe ha empeorado su supervivencia específica a nivel mundial en los últimos 40 años (63,2 % en 1975, 64,1% en 2008 y 60,6% en 2017; https://seer.cancer.gov/statfacts/html/laryn.html), pese al avance en terapias inmunes que han mejorado la supervivencia en otros tumores del cuerpo humano (en el mismo periodo, la supervivencia del cáncer de próstata pasó del 65% al 99%). Por otra parte, el tratamiento quirúrgico supone en muchas ocasiones, la ablación de la laringe, lo que supone la pérdida del habla y la necesidad de respiración a través de un estoma permanente. Es fundamental la realización de estudios cuyo objetivo sea la disminución de las secuelas quirúrgicas, la ampliación de las posibilidades de terapias de conservación de órgano, el desarrollo de nuevos fármacos antitumorales, así como la mejora de la función pulmonar, deglutoria, fonatoria y la calidad de vida en estos pacientes.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

La estrategia a desarrollar por nuestro grupo de investigación abarca el desarrollo de estudios de investigación dentro de cada una de las líneas de investigación definidas, incrementando y afianzando las alianzas y colaboraciones con grupos de investigación nacionales e internacionales. Así mismo, se potenciará el desarrollo y presentación de tesis doctorales.

Líneas de investigación del Grupo:

1. Desarrollo de la Línea de Investigación en Cáncer de Cabeza y Cuello y Cirugía de Cabeza y Cuello.
   - Desarrollo y mantenimiento del Registro de Cáncer de Cabeza y Cuello (SIMON) del Servicio de ORL de la XXIAC.
   - Colaboración con las redes de investigación en cáncer de cabeza y cuello y cirugía de cabeza y cuello, específicamente:
     - Comisión de Cabeza y Cuello Y Base de Cráneo de la SEORL_CCC (https://seorl.net/comisiones/comision-de-cabeza-y-cuello-y-base-de-craneo-presentacion/)
     - Head and Neck Cancer International Group (http://hnc.intergroup.info)
     - YO-IFOS Head and Neck Surgery Group (https://www.yoifos.com/)
     - YO-IFOS Endocrine Surgery Group (https://www.yoifos.com/)
   - Presentación de 3 tesis doctorales en relación a rehabilitación en cáncer de cabeza y cuello.
2. Desarrollo de la Línea de Investigación en pacientes afectados de patologías ORL con/sin cirugía.
   - Creación y desarrollo del Registro Informatizado (SIMON) de Patología y Cirugía de Tiroides y Paratiroides.
   - Presentación de 1 tesis doctoral en relación a marcadores tumorales en cáncer de tiroides.
3. Desarrollo de la Línea de Investigación en influencia de la pandemia por COVID-19 en pacientes afectados por patologías ORL o intervenidos quirúrgicamente
4. Desarrollo de la Línea de Investigación en Inteligencia Artificial y ORL
5. Creación de la Línea de investigación en Apnea Obstructiva del Sueño

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

Con estos objetivos, en el año 2021 se estableció la línea de investigación en Oncología y Cirugía de Cabeza y Cuello, siendo su investigador responsable el Dr. Juan Carlos Vázquez Barro (Jefe de Servicio de Otorrinolaringología – Cirugía de Cabeza y Cuello, Xerencia Xestión Integrada A Coruña). Sus investigadores colaboradores son el Dr. Pablo Parente Arias (Facultativo Especialista ORL), Miguel Mayo Yáñez (Facultativo Especialista ORL), el Dr. Francisco Vázquez de

la Iglesia (Facultativo Especialista ORL), Belén García Carreira (Facultativo Especialista ORL), Nicolás González Poggioli (Facultativo Especialista ORL), Jaime Villares Soriano (Facultativo Especialista ORL), el Dr. Alejandro Martínez Morán (Facultativo Especialista ORL), e Irma Cabo Varela (Logopeda ORL). En los últimos 5 años (2017-2021), el grupo previamente mencionado, ha realizado más de 49 publicaciones en revistas científicas indexadas junto con otras actividades establecidas en 5 áreas:

ÁREA	Publicaciones	Comunicaciones en congresos	Cursos de formación continuada	Proyectos de investigación aprobados	Estudios de doctorado
Rehabilitación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello	11	5	2	4	3
Influencia de la pandemia COVID-19 en la otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello	22	3	-	-	-
Técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas en cirugía de cabeza y cuello	8	8	5	2	-
Aplicación inteligencia artificial y nuevas tecnologías en otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello	3	-	-	2	-

Otros	5	-	-	3	-

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

1. **11 publicaciones** en relación al proyecto REHABILITACIÓN FONO-RESPIRATORIA EN PACIENTES INTERVENIDOS DE LARINGECTOMÍA TOTAL
    1. Mayo-Yáñez M, Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Calvo-Henríquez C, Vaira LA, Cabo-Varela I. Long-term outcomes and cost-effectiveness of a magnet-based valve voice prosthesis for endoprosthesis leakage treatment. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022 [article in press]
    2. Mayo-Yáñez M, Cabo-Varela I, Calvo-Henríquez C, Chiesa-Estomba CM, Herranz González-Botas J. Prevention of periprosthetic leakage with double flange voice prosthesis: A systematic review and management protocol proposal. Logoped Phoniatr Vocol. 2022 [article in press]
    3. Mayo-Yáñez M, Vaira LA, Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Calvo-Henríquez C, Cabo-Varela I. Commentary on Periprosthetic Leakage in Tracheoesophageal Prosthesis: Proposal of a Standardized Therapeutic Algorithm. Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 [article in press]
    4. Mayo-Yáñez M, Cabo-Varela I. In reference to Voice rehabilitation with voice prosthesis: Long term results, complications and risk factors. Acta Otorrinolaringol Esp. 2022 [article in press]
    5. Mayo-Yáñez M, Balboa-Barreiro V, Lechien JR, Calvo-Henríquez C, Chiesa-Estomba CM, Herranz González-Botas J, Cabo-Varela I Improving heat and moisture exchanger therapy with a hydrogel base adhesive in laryngectomized patients: an open randomized crossover trial. J Laryngol Otol. 2022 Jan 7:1-20.
    6. Klein-Rodríguez A, Cabo-Varela I, Vázquez de la Iglesia F. Acoustic Characterization of the Voice With a Tracheoesophageal Speech in Laryngectomized Patients. Similarities and Differences With the Laryngeal Voice. J Voice. 2020:S0892-1997(20)30430-6. doi: 10.1016/j.jvoice.2020.11.017.
    7. Mayo-Yáñez M, Cabo-Varela I, Suanzes-Hernández J, Calvo-Henríquez C, Chiesa-Estomba C, Herranz González-Botas J. Use of double flange voice prosthesis for

periprosthetic leakage in laryngectomised patients: A prospective case-crossover study. Clin Otolaryngol. 2020;45(3):389-393. doi: 10.1111/coa.13513.

8. Mayo-Yáñez M, Cabo-Varela I. Tissue augmentation in periprosthetic leaks: is it an effective treatment in laryngectomized patients treated with radiotherapy? Acta Otorrinolaringológica Gallega. 2020 (13).
9. Díaz de Cerio Canduela P, Arán González I, Barberá Durban R, Sistiaga Suárez A, Tobed Secall M, Parente Arias PL; en representación del Grupo de trabajo de Rehabilitación del Laringectomizado. Comisión de Cabeza y Cuello y Base de Cráneo. Rehabilitation of the laryngectomised patient. Recommendations of the Spanish Society of Otolaryngology and Head and Neck Surgery. Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed). 2019 May-Jun;70(3):169-174.
10. Mayo-Yáñez M. Analysis of Factors Affecting the Longevity of Voice Prosthesis Following Total Laryngectomy with a Review of Literature. Indian J Surg Oncol. 2019;10(1):219. doi: 10.1007/s13193-018-0831-x.
11. Mayo-Yáñez M, Cabo-Varela I, Dovalo-Carballo L, Calvo-Henríquez C, Martínez-Morán A, González-Botas JH. Provox 2®and Provox Vega®device life-time: a case-crossover study with multivariate analysis of possible influential factors and duration. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018;275(7):1827-183

2. **8 publicaciones** en relación al proyecto TÉCNICAS QUIRÚRGICAS MÍNIMAMENTE INVASIVAS EN CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

1. Lage Fernández FJ, Paulos Novoa M, Parente Arias P. Minimally Invasive Video-Assisted Thyroidectomy (MIVAT): How to do it (with video). Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2021 Sep;138 Suppl 2:41-42
2. Lage Fernandez FJ, Paulos Novoa M, Parente Arias P. TransOral UltraSound Surgery (TOUSS): How to do it (with video). Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2021 Sep;138 Suppl 3:95-96
3. Mayo-Yañez M. In Reference to Transoral Robotic Surgery for Cancer of the Soft Palate Posterior Surface. Ear Nose Throat J. 2021:145561321993591. doi: 10.1177/0145561321993591
4. Chiesa-Estomba CM, Saga-Gutiérrez C, González-García JÁ, Calvo-Henríquez C, Larruscain E, Sistiaga-Suárez JA, Díaz de Cerio-Canduela P, Parente-Arias P, Quer M. Intraoperative monitoring of the facial nerve during parotid gland surgery in

Otolaryngology services - Head and Neck Surgery. Acta Otorrinolaringol Esp. 2020:S0001-6519(20)30137-0. doi: 10.1016/j.otorri.2020.03.004.

5. Cabrera-Sarmiento JA, Vázquez-Barro JC, González-Botas JH, Chiesa-Estomba C, Mayo-Yáñez M. T1b Glottic Tumor and Anterior Commissure Involvement: Is the Transoral CO2 Laser Microsurgery a Safe Option? Ear, Nose & Throat Journal. 2021;100(1_suppl):68S-72S. doi:10.1177/0145561320937238
6. Chiesa-Estomba CM, Saga-Gutierrez C, Calvo-Henriquez C, Lechien JR, Cartier C, Mayo-Yanez M, Larruscain-Sarasola E, Ayad T, Walvekar RR. Laser-Assisted Lithotripsy With Sialendoscopy: Systematic Review of YO-IFOS Head and Neck Study Group. Ear Nose Throat J. 2021;100(1_suppl):42S-50S. doi: 10.1177/0145561320926281.
7. Chiesa-Estomba CM, González-García JA, Larruscain E, Calvo-Henríquez C, Mayo-Yáñez M, Sistiaga-Suarez JA. CO2 Transoral Laser Microsurgery in Benign, Premalignant and Malignant (Tis, T1, T2) Lesion of the Glottis. A Literature Review. Medicines (Basel). 2019;6(3):77. doi: 10.3390/medicines6030077.
8. Mayo-Yáñez M, Pablos-Buitrón E, Invencio-Da Costa L, Parente-Arias P, Villares-Soriano J. TransOral Endoscopic Surgery for Posterior Palate: A novel approach for lesions at this location. Clin Otolaryngol. 2019;44(4):711-713. doi: 10.1111/coa.13265.

3. **22 publicaciones** en relación al proyecto INFLUENCIA DE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

1. Parente-Arias P, Barreira-Fernandez P, Quintana-Sanjuas A, Patiño-Castiñeira B. Recovery rate and factors associated with smell and taste disruption in patients with coronavirus disease 2019. Am J Otolaryngol. 2021 Sep-Oct;42(5):102648
2. Prats-Uribe A, Tobed M, Villacampa JM, Agüero A, García-Bastida C, Tato JI, Rodrigáñez L, Holguera VD, Hernández-García E, Poletti D, Simonetti G, Villarraga V, Meler-Claramonte C, Sánchez Barrueco Á, Chiesa-Estomba C, Casasayas M, Parente-Arias P, Mata-Castro N, Rello J, Castro P, Prieto-Alhambra D, Vilaseca I, Avilés-Jurado FX; TraqueoCOVID SEORL Group. Timing of elective tracheotomy and duration of mechanical ventilation among patients admitted to intensive care with severe COVID-19: A multicenter prospective cohort study. Head Neck. 2021 Dec;43(12):3743-3756
3. Martin-Villares C, Bernal-Sprekelsen M, Molina-Ramirez CP, Bartolome-Benito M; COVID ORL ESP Collaborative Group. Risk of contagion of SARS-CoV-2 among

otorhinolaryngologists in Spain during the "Two waves". Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021 Sep;278(9):3571-3577

4. Martin-Villares C, Perez Molina-Ramirez C, Bartolome-Benito M, Bernal-Sprekelsen M; COVID ORL ESP Collaborative Group (*). Outcome of 1890 tracheostomies for critical COVID-19 patients: a national cohort study in Spain. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021 May;278(5):1605-1612.
5. Mehanna H, Hardman JC, Shenson JA, Abou-Foul AK, Topf MC, AlFalasi M, Chan JYK, Chaturvedi P, Chow VLY, Dietz A, Fagan JJ, Godballe C, Golusiński W, Homma A, Hosal S, Iyer NG, Kerawala C, Koh YW, Konney A, Kowalski LP, Kraus D, Kuriakose MA, Kyrodimos E, Lai SY, Leemans CR, Lennon P, Licitra L, Lou PJ, Lyons B, Mirghani H, Nichols AC, Paleri V, Panizza BJ, Parente Arias P, Patel MR, Piazza C, Rischin D, Sanabria A, Takes RP, Thomson DJ, Uppaluri R, Wang Y, Yom SS, Zhu YM, Porceddu SV, de Almeida JR, Simon C, Holsinger FC. Recommendations for head and neck surgical oncology practice in a setting of acute severe resource constraint during the COVID-19 pandemic: an international consensus. Lancet Oncol. 2020 Jul;21(7):e350-e359
6. Bernal-Sprekelsen M, Avilés-Jurado FX, Álvarez Escudero J, Aldecoa Álvarez-Santuyano C, de Haro López C, Díaz de Cerio Canduela P, Ferrandis Perepérez E, Ferrando Ortolá C, Ferrer Roca R, Hernández Tejedor A, López Álvarez F, Monedero Rodríguez P, Ortiz Suñer A, Parente Arias P, Planas Roca A, Plaza Mayor G, Rascado Sedes P, Sistiaga Suárez JA, Vera Ching C, Villalonga Vadell R, Martín Delgado MC. Documento de consenso de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica, y Unidades Coronarias (SEMICYUC), la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL-CCC) y la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR) sobre la traqueotomía en pacientes con COVID-19 [Consensus document of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC), the Spanish Society of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery (SEORL-CCC) and the Spanish Society of Anesthesiology and Resuscitation (SEDAR) on tracheotomy in patients with COVID-19 infection]. Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed). 2020 Nov-Dec;71(6):386-392. Spanish. doi: 10.1016/j.otorri.2020.04.002.
7. Martín Delgado MC, Avilés-Jurado FX, Álvarez Escudero J, Aldecoa Álvarez-Santuyano C, de Haro López C, Díaz de Cerio Canduela P, Ferrandis Perepérez E, Ferrando Ortolá C, Ferrer Roca R, Hernández Tejedor A, López Álvarez F, Monedero Rodríguez P, Ortiz Suñer A, Parente Arias P, Planas Roca A, Plaza Mayor G, Rascado

Sedes P, Sistiaga Suárez JA, Vera Ching C, Villalonga Vadell R, Bernal-Sprekelsen M. Documento de consenso de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL-CCC) y la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR) sobre la traqueotomía en pacientes con COVID-19 [Consensus document of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC), the Spanish Society of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery (SEORL-CCC) and the Spanish Society of Anesthesiology and Resuscitation (SEDAR) on tracheotomy in patients with COVID-19 infection]. Med Intensiva (Engl Ed). 2020 Nov;44(8):493-499.

8. Villalonga Vadell R, Martín Delgado MC, Avilés-Jurado FX, Álvarez Escudero J, Aldecoa Álvarez-Santuyano C, de Haro López C, Díaz de Cerio Canduela P, Ferrandis Perepérez E, Ferrando Ortolá C, Ferrer Roca R, Hernández Tejedor A, López Álvarez F, Monedero Rodríguez P, Ortiz Suñer A, Parente Arias P, Planas Roca A, Plaza Mayor G, Rascado Sedes P, Sistiaga Suárez JA, Vera Ching C, Villalonga Vadell R, Martín Delgado MC, Bernal-Sprekelsen M. Consensus Document of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC), the Spanish Society of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery (SEORL-CCC) and the Spanish Society of Anesthesiology and Resuscitation (SEDAR) on Tracheotomy in Patients with COVID-19 Infection. Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed). 2020 Nov;67(9):504-510.
9. Vaira LA, De Vito A, Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Mayo-Yàñez M, Calvo-Henrìquez C, Boscolo-Rizzo P, Hopkins C, De Riu G. In Response to Smell and Taste Loss in COVID-19 After Complete Vaccination: Correspondence. Laryngoscope. 2021 Dec 15. doi: 10.1002/lary.29991. Online ahead of print.
10. Vaira LA, De Vito A, Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Mayo-Yàñez M, Calvo-Henrìquez C, Saussez S, Madeddu G, Babudieri S, Boscolo-Rizzo P, Hopkins C, De Riu G. New Onset of Smell and Taste Loss Are Common Findings Also in Patients With Symptomatic COVID-19 After Complete Vaccination. Laryngoscope. 2022;132(2):419-421
11. Mayo-Yáñez M, Palacios-García JM, Calvo-Henríquez C, Ayad T, Saydy N, León X, Parente P, Chiesa-Estomba CM, Lechien JR. COVID-19 Pandemic and its Impact on the Management of Head and Neck Cancer in the Spanish Healthcare System. Int Arch Otorhinolaryngol. 2021 4;25(4):e610-e615

12. Sistiaga Suárez JA, López Álvarez F, Ferrandis Perepérez E, Parente Arias P, Díaz de Cerio Canduela P; en representación de la Comisión de Cabeza y Cuello y Base de Cráneo de la SEORL-CCC. Head and neck cancer in times of COVID-19: Emotion-based medicine. Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed). 2021 Jan-Feb;72(1):1-2
13. Herranz-Larrañeta J, Klein-Rodríguez A, Menéndez-Riera M, Mejuto-Torreiro L, López-Eiroa A, Vázquez-Barro JC, Herranz González-Botas J, Mayo-Yáñez M. ENT emergencies during the first wave of COVID-19 pandemic in Spain: Our experience. Am J Otolaryngol. 2021 Mar-Apr;42(2):102865
14. Saibene AM, Allevi F, Ayad T, Baudoin T, Bernal-Sprekelsen M, Briganti G, Carrie S, Cayé-Thomasen P, Dahman Saidi S, Dauby N, Fenton J, Golusiński W, Klimek L, Leclerc AA, Longtin Y, Mannelli G, Mayo-Yáñez M, Meço C, Metwaly O, Mouawad F, Niemczyk K, Pedersen U, Piersiala K, Plzak J, Remacle M, Rommel N, Saleh H, Szpecht D, Tedla M, Tincati C, Tucciarone M, Zelenik K, Lechien JR. Appropriateness for SARS-CoV-2 vaccination for otolaryngologist and head and neck surgeons in case of pregnancy, breastfeeding, or childbearing potential: Yo-IFOS and CEORL-HNS joint clinical consensus statement. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021 Oct;278(10):4091-4099
15. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Calvo-Henriquez C, Mayo-Yáñez M, Tucciarone M, Vaira LA, Saussez S, Saibene AM. Validity and reliability of the COVID-19 symptom index, an instrument evaluating severity of general and otolaryngological symptoms. Acta Otolaryngol. 2021 Jun;141(6):615-620
16. Ninchritz-Becerra E, Soriano-Reixach MM, Mayo-Yánez M, Calvo-Henríquez C, Martínez-Ruiz de Apodaca P, Saga-Gutiérrez C, Parente-Arias P, Villareal IM, Viera-Artiles J, Poletti-Serafini D, Alobid I, Ayad T, Saussez S, Lechien JR, Chiesa-Estomba CM. Subjective evaluation of smell and taste dysfunction in patients with mild COVID-19 in Spain. Med Clin (Engl Ed). 2021 Jan 22;156(2):61-64
17. Mayo-Yánez M. Research during SARS-CoV-2 pandemic: To "Preprint" or not to "Preprint", that is the question. Med Clin (Engl Ed). 2020 Jul 24;155(2):86-87
18. Calvo-Henriquez C, Maldonado-Alvarado B, Chiesa-Estomba C, Rivero-Fernández I, Sanz-Rodriguez M, Villarreal IM, Rodriguez-Iglesias M, Mariño-Sánchez F, Rivero-de-Aguilar A, Lechien JR, Martínez-Capoccioni G, Saussez S, Capasso R, Karkos PD, Schriever V, Martin-Martin C, Alobid I, Santamaría-Gadea A, Fragola C, Mayo-Yáñez M, Pérez-Freixo H, Ninchritz-Becerra E, Soriano-Reixach M, Mondragon-Rezola E, Ruiz-Coello MDMM, Navarro RA, García-Fernández A, Marchan-López Á. Ethyl

alcohol threshold test: a fast, reliable and affordable olfactory Assessment tool for COVID-19 patients. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Oct;277(10):2783-2792

19. Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Calvo-Henríquez C, Fakhry N, Karkos PD, Peer S, Sistiaga-Suarez JA, Gónzalez-García JA, Cammaroto G, Mayo-Yánez M, Parente-Arias P, Saussez S, Ayad T. Systematic review of international guidelines for tracheostomy in COVID-19 patients. Oral Oncol. 2020 Sep;108:104844
20. Mayo-Yánez M, Calvo-Henríquez C, Lechien JR, Fakhry N, Ayad T, Chiesa-Estomba CM. Is the ultrasonic scalpel recommended in head and neck surgery during the COVID-19 pandemic? State-of-the-art review. Head Neck. 2020 Jul;42(7):1657-1663
21. Mayo-Yáñez M, González-Torres L, Calvo-Henríquez C, Chiesa-Estomba CM. Study of the information search behaviour on the SARS-CoV-2 pandemic in Galicia. Galicia Clin 2021; 82-1: 13-16
22. Díaz de Cerio Canduela P, Ferrandis Perepérez E, Parente Arias P, López Álvarez F, Sistiaga Suarez JA; en representación de la Comisión de cabeza y cuello y base de cráneo de la SEORL-CCC. Recommendations of the Spanish Society of Otolaryngology and Head and Neck Surgery for performing tracheotomies in patients infected by the coronavirus, Covid-19. Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed). 2020 Jul-Aug;71(4):253-255.

4. **3 publicaciones** en relación al proyecto APLICACIÓN DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

1. Chiesa-Estomba CM, Graña M, Medela A, Sistiaga-Suarez JA, Lechien JR, Calvo-Henriquez C, Mayo-Yanez M, Vaira LA, Grammatica A, Cammaroto G, Ayad T, Fagan JJ. Machine Learning Algorithms as a Computer-Assisted Decision Tool for Oral Cancer Prognosis and Management Decisions: A Systematic Review. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2022 Jan 12:1-11
2. Mayo-Yáñez M, Calvo-Henríquez C, Chiesa-Estomba C, Lechien JR, González-Torres L. Google Trends application for the study of information search behaviour on oropharyngeal cancer in Spain. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021 Jul;278(7):2569-2575
3. Chiesa-Estomba CM, Sistiaga-Suarez JA, González-García JÁ, Larruscain E, Cammaroto G, Mayo-Yánez M, Lechien JR, Calvo-Henríquez C, Altuna X, Medela A. Artificial Neural Network as a Tool to Predict Facial Nerve Palsy in Parotid Gland

Surgery for Benign Tumors. Medical Sciences. 2020; 8(4):42. Doi: 10.3390/medsci8040042

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

- Algoritmo predictivo (IA) de punción traqueoesofágica primaria para colocación de prótesis de voz.
- Patente de procedimiento de fabricación de cánulas de traqueotomía y porta-prótesis de voz mediante impresión 3D.
- Registro de pacientes de cáncer de cabeza y cuello en red de aprendizaje federado.
- Procedimiento de validación de algoritmos predictivos en Cáncer de Cabeza y Cuello en la red de aprendizaje federado.
- Banco de muestras biológicas de tumores de cabeza y cuello

Necesidades de formación

- Aprendizaje del entorno federado
- Investigación utilizando Inteligencia Artificial
- Realización de master de investigación

Incorporación de la dimensión de género

Se incluirá la dimensión de género en los estudios previstos de Big Data en red de aprendizaje federado.

GRUPO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON Y OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO (EP&TM).

Presentación del grupo

Nuestra mayor experiencia previa en investigación es en la enfermedad de Parkinson. La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente por detrás de la enfermedad de Alzheimer, con una prevalencia de 150 a 200 casos por 100.000 habitantes, estimándose que en España pueda haber al menos 150.000 personas con enfermedad de Parkinson. Cursa con síntoma motores (temblor, rigidez, lentitud de movimientos) y no motores (depresión, apatía, fatiga, dolor, etc.) que repercuten en la autonomía de los pacientes. No hay tratamiento curativo actualmente pero sí muchos sintomáticos que ayudan a mejorar la calidad de vida de las personas afectadas.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

Nuestra mayor experiencia previa en investigación es en la enfermedad de Parkinson. La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente por detrás de la enfermedad de Alzheimer, con una prevalencia de 150 a 200 casos por 100.000 habitantes, estimándose que en España pueda haber al menos 150.000 personas con enfermedad de Parkinson. Cursa con síntoma motores (temblor, rigidez, lentitud de movimientos) y no motores (depresión, apatía, fatiga, dolor, etc.) que repercuten en la autonomía de los pacientes. No hay tratamiento curativo actualmente pero sí muchos sintomáticos que ayudan a mejorar la calidad de vida de las personas afectadas.

Nuestro grupo contempla las siguientes líneas de investigación a desarrollar en los próximos años.

1. **Identificación de marcadores clínicos y paraclínicos (imagen, genética, etc.) de progresión de la enfermedad y predictores del desarrollo de diferentes complicaciones evolutivas en la enfermedad de Parkinson.**

Nuestro Grupo ha coordinado un estudio multicéntrico en 35 centros con más de 700 pacientes y cuidadores y hasta la fecha se han publicado 40 artículos y se han presentado más de 70 comunicaciones a Congresos. Se han estudiado las diferencias evolutivas en relación a aspectos como síntomas motores, no motores o calidad de vida e identificado marcadores de progresión o desarrollo de complicaciones de como deterioro cognitivo, bloqueos de la marcha, depresión, trastorno de control de impulsos, etc., incluyendo marcadores de neuroimagen o moleculares.

2. **Aplicación de medicina personalizada en enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas de origen genético genética.**

El Grupo EP&YM desarrolla en colaboración con diferentes instituciones el proyecto "Medicina personalizada para el diagnóstico de precisión y tratamiento avanzado de las enfermedades neurodegenerativas", que tiene por objeto desarrollar nuevas estrategias para el tratamiento etiopatogénico de las enfermedades neurodegenerativas desde un enfoque de Medicina Personalizada.

3. **Aplicación de la realidad virtual en la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas con parkinsonismo.**

La realidad virtual inmersiva (RVI) puede ser utilizada con un fin terapeútico en diferentes enfermedades, incluyendo la enfermedad de Parkinson. Uno de las líneas de investigación será desarrollar proyectos aplicando la RVI en pacientes con patologías que cursan con trastornos del movimiento.

4. **Estudios con fármacos y ensayos clínicos.**

En este momento el Grupo Enfermedad de Parkinson y otros Trastornos del Movimiento (EP&TM) participa en varios ensayos clínicos, incluyendo 3 ensayos fase 2 con moléculas potencialmente modificadoras del curso de la enfermedad. Después del verano del 2024, iniciaremos el reclutamiento de un ensayo clínico fase 2 para PSP: A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2 study to assess the efficacy, safety, and pharmacokinetics of FNP-223 (oral formulation) to slow the disease progression of progressive supranuclear palsy (PSP) (PROSPER STUDY).

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

Nuestro grupo contempla las siguientes líneas de investigación a desarrollar en los próximos años.

1. Identificación de marcadores clínicos y paraclínicos (imagen, genética, etc.) de progresión de la enfermedad y predictores del desarrollo de diferentes complicaciones evolutivas en la enfermedad de Parkinson. Nuestro Grupo ha coordinado un estudio multicéntrico en 35 centros con más de 700 pacientes y cuidadores y hasta la fecha se han publicado 40 artículos y se han presentado más de 70 comunicaciones a Congresos. Se han estudiado las diferencias evolutivas en relación a aspectos como síntomas

motores, no motores o calidad de vida e identificado marcadores de progresión o desarrollo de complicaciones de como deterioro cognitivo, bloqueos de la marcha, depresión, trastorno de control de impulsos, etc., incluyendo marcadores de neuroimagen o moleculares.

2. Aplicación de medicina personalizada en enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas de origen genético genética. El Grupo EP&YM desarrolla en colaboración con diferentes instituciones el proyecto "Medicina personalizada para el diagnóstico de precisión y tratamiento avanzado de las enfermedades neurodegenerativas", que tiene por objeto desarrollar nuevas estrategias para el tratamiento etiopatogénico de las enfermedades neurodegenerativas desde un enfoque de Medicina Personalizada.
3. Aplicación de la realidad virtual en la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas con parkinsonismo. La realidad virtual inmersiva (RVI) puede ser utilizada con un fin terapeútico en diferentes enfermedades, incluyendo la enfermedad de Parkinson. Uno de las líneas de investigación será desarrollar proyectos aplicando la RVI en pacientes con patologías que cursan con trastornos del movimiento.
4. Estudios con fármacos y ensayos clínicos. En este momento el Grupo Enfermedad de Parkinson y otros Trastornos del Movimiento (EP&TM) participa en varios ensayos clínicos, incluyendo 3 ensayos fase 2 con moléculas potencialmente modificadoras del curso de la enfermedad.

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

1) **Mantener la participación de ensayos clínicos, especialmente fase 2 – fase 3.** En este momento DSG es IP de hasta 3 ensayos clínicos fase 2. Los diferentes miembros del grupo participan activamente en los ensayos y/o está previsto que participen. Hay varios ensayos propuestos además de los ya citados en los que podría haber participar de cara al 2024-2026.

   Por otra parte, hay dos estudios multicéntricos con fármaco en marcha en los que DSG participa como coordinador y/o promotor:

   - Estudio LECIPARK. Análisis descriptivo sobre el uso de LECIgon en pacientes con enfermedad de PARKinson en España. Promotor, IP e investigador coordinador (DSG). Estudio EOM retrospectivo multicéntrico nacional con la participación de más de 12 hospitales de España. Estudio ya cerrado y finalizado (Mayo/24). Se presentó en el

Congreso de la EAN (Helsinki, 28 de Junio a 2 de Julio de 2024) (European Academy of Neurology) al ser seleccionado el ABSTRACT como Oral Communication (máximo nivel de selección) y el hay un manuscrito en revisión.

- An open-label study of the effect of INhaled LEVOdopa on quality of LIFE and non-motor symptoms in Parkinson´s Disease (INLEVO-LIFE PD). IP e investigador coordinador (DSG). En activo. Estudio EOM retrospectivo multicéntrico nacional con la participación de más de 12 hospitales de España. Estudio EOM prospectivo multicéntrico autonómico con la participación de 5 hospitales de Galicia. En marcha.

2) **Desarrollo de líneas de trabajo dentro del marco del proyecto nacional multicéntrico COPPADIS.** En el momento actual el seguimiento longitudinal de 5 años de la cohorte ha finalizado. Se trata, como se ha comentado, de un proyecto con potenciales que cuenta con la participación de más de 100 investigadores (COPPADIS Study Group) de 35 centros hospitalarios de España.

   Se planifica el realizar una adenda al protocolo para incluir una nueva **visita a los 10 años de seguimiento con intención de disponer de datos a medio plazo de seguimiento de la cohorte**. Durante los años 2024 y 2025 se trabajará para que esa visita se lleve a cabo a partir del año 2026, que es cuando los primeros pacientes incluidos cumplirían con 10 años de seguimiento. DSG es IP de un FIS sobre el proyecto COPPADIS (si es preciso se puede proporcionar información sobre el proyecto).

   Además, está previsto solicitar un nuevo proyecto FIS de cara al próximo año por parte de DSG con intención de obtener financiación para **realizar estudios de DNA y RNA de** muestras obtenidas de la visita basal de los participantes de la cohorte COPPADIS. Actualmente, en proceso de evaluación.

3) **COPPADIS BRAIN DONATION PROGRAM.** En colaboración con la Plataforma Nacional de Biobancos hay un proyecto en marcha con la intención de desarrollar líneas de investigación con datos clínico – patológicos de sujetos participantes en COPPADIS donantes.

4) **Proyecto sobre el uso de realidad virtual en la enfermedad de Parkinson.**
   Uso de la realidad virtual inmersiva como terapia complementaria en la enfermedad de Parkinson (InViPark): Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico. Se desarrolla de forma colaborativa con la Universidad de Vigo.

5) **Aplicación de otras tecnologías**. En colaboración con la Fundación Degen hay un proyecto en marcha con desarrollo de una plataforma llamada COMUNIDAD DEGEN. Se trata de un portal de enfermedades degenerativas para pacientes. Algunos puntos de este programa incluyen la aplicación de nuevas tecnologías como la implementación de aplicaciones para la enfermedad de Parkinson por parte de los pacientes como Neurogimnasio o i4Park (aplicación para realizar monitorización de la enfermedad por parte del neurólogo) e inteligencia artificial aplicada mediante avatar inteligente (enfermera; neurólogo) que responda a dudas de los pacientes / familiares.

6) **Proyecto sobre la aplicación de la medicina personalizada en enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Parkinson genética.** Medicina personalizada para el diagnóstico de precisión y tratamiento avanzado de las enfermedades neurodegenerativas. Proyecto colaborativo entre diferentes instituciones, incluyendo investigación básica. DSG participa como Coordinador Responsable de la Investigación Clínica (CRIc).

7) **Tesis Doctoral** actualmente en proceso de desarrollo por parte del Dr. Carlos Cores Bartolomé (EVOLUCIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA NO MOTORA E IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA EN UNA COHORTE ESPAÑOLA DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON).

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

Introducción

El Área 4 cuyo responsable es Daniel Llamas Gómez 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. Más en el momento actual en el que la transformación digital, empujada inicialmente por la gran cantidad de datos explotables existentes en las organizaciones que ha dado una ventaja competitiva a aquellas que han sido capaces de tomar las decisiones en base a dicho conocimiento (data driven); y apuntalada ahora con la oportunidad que nos dan los avances tecnológicos para definir algoritmos predictivos (IA) que tengan en cuenta esa gran cantidad de datos. El hecho de que uno de los grupos de investigación, concretamente ATIS, se origine en el seno de la Subdirección de Sistemas e Tecnoloxias da Información del Área Sanitaria da Coruña e Cee, hace que se incremente la capacidad para la detección de necesidades de apoyo a otras áreas de investigación y, 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.

Los principales *ámbitos de mejora* del Área son:

- 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.

- Así mismo el grupo ATIS está orientado fundamentalmente a dar apoyo a otros grupos de investigación, algo que también lastra su producción científica. Un cambio de

orientación y una separación funcional entre el grupo de investigación y la plataforma de apoyo a la investigación es fundamental para permitir su crecimiento.

- Entre los diferentes campos de aplicación de la informática a la Sanidad, uno que no se ha tenido en cuenta es la bioinformática. En este sentido, otros grupos de investigación del INIBIC tiene una fuerte presencia de este tipo de especialistas. Esta colaboración resulta fundamental, pues las sinergias del conocimiento de dichos especialistas y los profesionales de las TIC dará como resultado productos con una mayor capacidad de traslación al proceso asistencial. Así pues, conseguir mejorar esa colaboración es fundamental.
- De la misma forma, los nuevos profesionales especializados en ingeniería biomédica tienen mucho que aportar a corto plazo al Sistema Sanitario. De nuevo, la colaboración entre dichos especialistas y los profesionales de las TIC generará sinergias que pueden desembocar en nuevos productos de usos sanitarios. Conseguir mejorar esa colaboración es fundamental.
- Definir un procedimiento de trabajo, una infraestructura almacenamiento de datos y entrenamiento/procesado de algoritmos predictivos (IA) , ya sea “on premise” (en local) o en la nube (en remoto gestionado por terceros). Estos sistemas deberán cumplir la normativa vigente de Protección de Datos, los criterios éticos sobre el uso de la IA, la normativa propia de la Consellería de Sanidade y criterios de ciberseguridad, pues es fundamental para el correcto desarrollo de los nuevos proyectos.

Objetivos de desarrollo cooperativos

Generales:

1. Impulsar 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 promover líneas comunes de interés para todos los grupos del Área.
4. Fomentar y consolidar la investigación de los grupos del Área con mayor capacidad de crecimiento, sobre todo de aquellos en los que las líneas de investigación coincidan.
5. Incrementar las reuniones intergrupos y las generales del Área.
6. Mejorar la divulgación de resultados del Área.

Específicos:

- Trasladar el potencial y trabajo de los grupos de investigación de esta área al resto de los grupos del INIBIC. Realizar una presentación bianual.
- Proyectos de financiación competitiva solicitados por 2 o más grupos del Área: >2 en el período.
- Artículos firmados por 2 o más grupos del Área: > 2 en el período.
- Artículos en categoría Q1-Q2 firmados por 2 o más grupos del Área: >1 en el período.
- Tesis doctorales codirigidas por miembros de diferentes grupos del Área: >1 en el período.

TELEMEDICINA E INFORMATICA SANITARIA

Presentación 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.

El grupo de investigación ATIS, ubicado en la Subdirección de Sistemas e Tecnoloxías da Información (en adelante SSTI) del Área Sanitaria da Coruña e Cee (en adelante ASACEC) cuenta con espacios destinados a la realización de las actividades científicas y las infraestructuras tecnológicas necesarias (PCs, impresoras, servidores, licencias de software, etc.) para el correcto desarrollo de su actividad. El objetivo principal de ATIS es mejorar la calidad de la práctica clínica, la eficiencia del sistema sanitario y aumentar la seguridad del paciente en todo el proceso. Entre sus objetivos secundarios se encuentran, siempre mediante el uso de las Tecnologías de la Información y de las Comunicaciones (en adelante TIC):

- Proporcionar conocimiento (mediante la comprensión y aplicación de la información, basada en un conjunto de datos contrastado, de calidad y asociados a un contexto) a las

personas implicadas en la toma de decisiones asistenciales, organizativas y de gestión. Así, se busca que obtengan los medios necesarios para valorar el impacto de los cambios que proponen en el sistema sanitario (en los resultados, calidad, acceso, coste y uso de los servicios).

- La búsqueda de oportunidades de mejora de la calidad asistencial en el tratamiento y/o prevención de las diferentes patologías. Específicamente se hará énfasis en lo relacionado con automatismos, notificaciones/alarmas y algoritmos predictivos. Con esto, buscamos lograr una mayor humanización de la asistencia al permitir una mayor dedicación al paciente y mejorando la calidad asistencial.
- Permitir la autogestión de la enfermedad por parte del paciente como modelo sostenible de asistencia, así como la obtención de ahorros en costes, tanto materiales como humanos, mediante la prevención de las enfermedades y la predicción de episodios agudos.

En sus inicios el grupo apostó por el desarrollo de soluciones para la telemedicina, algunas de estas soluciones se integraron dentro de la ASACEC a lo largo del tiempo. Como puede ser el caso de la cita web, la telerradiología o los proyectos para llevar la "historia de enfermería" hasta la cama (o la casa en el caso de hospitalización a domicilio).

En los últimos años, se ha convertido en grupo suficientemente transversal para poder colaborar en prácticamente cualquier ámbito relacionado con la aplicación de las TIC en la Sanidad, prestando apoyo a otros grupos de investigación, trabajando en herramientas de explotación de datos y dashboards u otras soluciones de seguimiento de patología que se han integrado en la estructura de la ASACEC, como puede ser SiMON (Sistema Inteligente de MONitorización). Pero sin dejar de lado otras líneas de actuación como puede ser la ingeniería biomédica en el desarrollo de un sistema inteligente de prevención y purificación de aire (COVILED).

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.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

El principal objetivo del grupo 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 este sentido, los Objetivos concretos son:

- 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.

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

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

Uso de modelos de lenguaje para traducción de informes clínicos: mejorando la comprensión y accesibilidad del paciente.

En la actualidad, los pacientes pueden acceder a los informes generados por el personal clínico (por ejemplo, a través de plataformas como E-Saúde). Sin embargo, estos informes están redactados en un registro de lenguaje altamente específico que puede resultar confuso e incomprensible para los pacientes. Con el objetivo de mejorar la accesibilidad y comprensión de sus afecciones a los pacientes, sería beneficioso desarrollar herramientas que utilicen modelos de lenguaje capaces de traducir este conocimiento a un registro más coloquial y fácil de entender por las personas usuarias finales.

De esta forma, los expertos del dominio pueden redactar en un registro altamente específico. Posteriormente, un modelo entrenado sugiere a dicha persona experta una versión en un registro más coloquial del informe redactado que, tras ser confirmada por dicha persona experta, puede ser presentada al paciente en las plataformas médicas.

Así, se consigue mejorar la calidad de la atención experto-paciente, ayudando a mejorar la comunicación entre personas expertas del dominio y los pacientes.

Automatización y optimización de la codificación en SNOMED CT mediante el desarrollo de modelos jerárquicos.

SNOMED CT es una terminología clínica estándar diseñada para mejorar la usabilidad y la interoperabilidad de los datos clínicos. Su aplicación tiene beneficios significativos en la gestión de la atención al paciente, la investigación clínica y el desarrollo de sistemas de inteligencia artificial en el ámbito de la salud.

En términos de gestión de la atención al paciente, SNOMED CT proporciona un lenguaje común que ayuda a superar las barreras de la variabilidad del lenguaje y la subjetividad en la descripción de condiciones clínicas. Además, reducir la subjetividad y variabilidad inherente del lenguaje facilita la comunicación entre diferentes profesionales de la salud y sistemas de información de salud. Por otra parte, SNOMED CT facilita la investigación clínica al ofrecer un marco común para la comparación y el análisis de datos.

Actualmente, el proceso de traducción a SNOMED-CT de los informes debe ser realizado manualmente por expertos especialmente entrenados para tal fin, para aquellos sistemas de información que no están adpatados a tal fin. Esto requiere una cantidad significativa de tiempo y recursos. Una propuesta de desarrollar un sistema automatizado para su traducción buscaría agilizar este proceso al analizar informes clínicos y ofrecer sugerencias para la codificación de SNOMED CT de manera más rápida y precisa.

Sistemas inteligentes de recogida de datos clínicos: integración de modelos de lenguaje y redes neuronales bajo el paradigma Human-in-the-Loop (HITL) para mejorar la toma de decisiones.

El diseño de un sistema inteligente de triaje que ofreza una recomendación inicial al experto, no solo para el tradicional proceso de evaluación para el filtro de gravedad que se realiza en los servicios de Urgencias, sino como una semilla de un sistema más complejo para ayudar a detectar situaciones de riesgo y , con más desarrollo, humanizar las consultas, tendría claras ventajas en cuanto a eficiencia en la atención sanitaria y en la reducción de riesgos asociados a la subjetividad o a la omisión de detalles cruciales.

Dicho sistema estaría formado por dos componentes principales. Un modelo de lenguaje capaz de extraer la información proporcionada por el experto, que incluyera una descripción técnica de la condición comunicada por el paciente. Y una red que procesase el vector resultante del modelo de lenguaje y genera una recomendación sobre el nivel de riesgo asociado.

Para este proceso proponemos aprovecharnos de otra de las líneas planteadas, buscando lograr una metodología basada en el paradigma *human in the loop* (HITL) mostrado en la **Fig. 1**

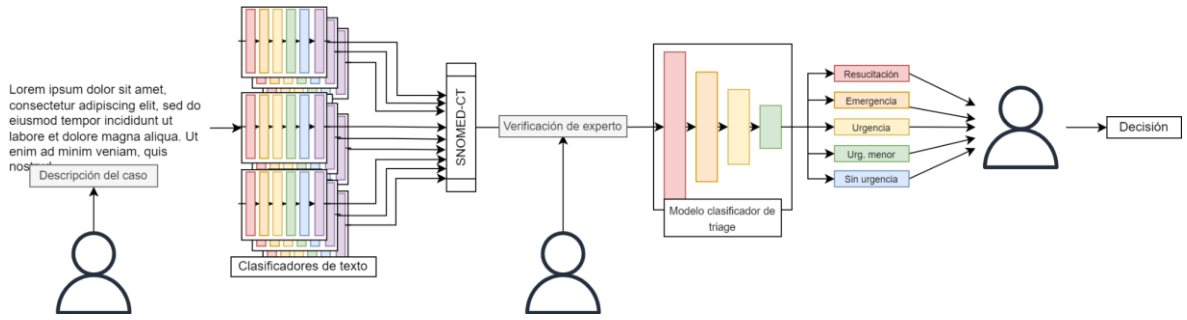


Fig. 1: Esquema propuesto para la toma de decisiones HITL.

Modelos generativos para mejorar la calidad y privacidad de datos clínicos en inteligencia artificial en las ciencias de la salud

La investigación en modelos de inteligencia artificial orientados al dominio clínico actualmente sufre de tres problemas fundamentales:

- Calidad de datos clínicos.
- Disponibilidad de datos clínicos.
- Colisiones entre las necesidades de información de los modelos y derechos de los pacientes sobre el uso de sus datos.

En la actualidad, una vía de exploración prometedora para abordar estos desafíos es la aplicación de modelos generativos. Estos modelos tienen la capacidad de generar datos sintéticos que se adhieren fielmente a la distribución original de los datos clínicos. Estos datos sintéticos pueden ser utilizados para entrenar otros sistemas inteligentes, delegando la carga de inferir información faltante a este modelo generativo externo. Este enfoque permite que el sistema inteligente objetivo se centre exclusivamente en la tarea específica, mientras que cualquier valor atípico (u omitido) es identificado y asumido por el modelo que proporciona los datos sintéticos.

Además, gracias al uso de estas técnicas se implementa un proceso de anonimización que elimina cualquier información asociada a los datos originales en una “caja negra”. De esta manera, se generan nuevos datos que no están vinculados a ningún paciente real, abordando así las preocupaciones sobre la privacidad y los derechos de los pacientes. Este enfoque

garantiza la protección de la información sensible en el proceso de investigación y desarrollo de modelos de inteligencia artificial en el ámbito de las ciencias de la salud.

Integración de datos de dispositivos portátiles en salud: desarrollo de modelos predictivos y herramientas de concientización para personas usuarias en plataformas de telemedicina

Cada vez son más las personas que consciente, o inconscientemente, recogen una gran cantidad de variables biomédicas (o de su entorno) mediante el uso de dispositivos IoT, o IoMT. Estos datos pueden ser utilizados para proporcionar estadísticas predictivas de progresión o regresión en función de metas de salud establecidas por expertos (o metas personales).

Por un lado, brindar a las pacientes estimaciones sobre su progreso permitiría a los expertos clínicos realizar un seguimiento más efectivo de sus objetivos de salud. Por otro lado, también contribuiría a que los pacientes comprendan mejor las actividades que realizan, fomentando así una mayor conciencia sobre su salud y bienestar. Finalmente, la mejora en la calidad de vida derivada de mejores decisiones de autocuidado contribuirá a aliviar la presión sobre el sistema sanitario.

Decisiones asistidas por datos (data-driven)

El avance de la tecnología en los últimos años ha permitido la aparición de conjuntos de datos de grandes dimensiones, mayores que la capacidad de procesamiento de las aplicaciones tradicionales, así como de tipologías muy diferentes que pueden estar fuera del ámbito de una base de datos relacional. Integrar este tipo de datos en estructuras Data Mart, Data Warehouse o Data Lake proporciona flexibilidad en la definición de las variables incluidas, e incluso la posibilidad de incluir datos no estructurados. Los procesos de extracción, transformación y carga (en adelante ETL por sus siglas en inglés) posibilitan la adición de procedimientos de control de calidad e integridad de la información que se incluye en estas estructuras.

La ventaja 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, permiten la adición continuada de nuevas variables y fuentes de datos sobre los datos ya existentes, procedentes de múltiples sistemas fuente heterogéneos. Esto posibilita la obtención de un repositorio único con todos los datos existentes sobre los pacientes, la gestión sanitaria y sobre el entorno, sean estos considerados relevantes o no en la actualidad; se buscan así posibles factores pronósticos no identificados por la comunidad científica hasta ahora.

Este tipo de estructuras de datos constituyen una base para conseguir un buen entrenamiento de algoritmos predictivos, evitando sesgos y buscando sinergias entre dichos datos que nos puedan proporcionar nuevo conocimiento. Aportan a mayores la capacidad de aplicar técnicas de pseudonimización o anonimización sobre las estructuras resultantes, con lo que se evitan posibles brechas de seguridad en el tratamiento de los datos de los pacientes y se garantiza un correcto tratamiento de los datos personales.

Apoyo a la investigación clínica

ATIS forma parte de la ruta de pseudonimización de datos de la ASACEC, que permite usar los mismos para estudios retrospectivos sin solicitar consentimiento informados siguiendo las disposiciones del RGPD (Reglamento General de Protección de Datos). En la práctica un gran número de estudios (cada vez más) requieren este tipo de tratamiento de datos.

Además, también realiza tareas de apoyo en las tareas de definición y gestión de CRDs (cuadernos de recogida de datos), extracciones y cruces de datos de calidad que de otra forma serían muy tediosos de conseguir, y consultoría en cuanto a arquitectura, ciberseguridad, cumplimiento normativo (fundamentalmente protección de datos) y en general orientación a la posible traslación de proyectos a la práctica asistencial dentro del SERGAS.

En todo caso todas estas tareas, que ocupan una gran parte de recursos del grupo, deben aglutinarse en una plataforma de apoyo TIC a la investigación, de forma que el grupo pueda centrarse en su propia producción científica.

Metodología de trabajo técnicas y herramientas específicas diferenciales

Metodología para proyectos con posibles desarrollos de software:

Para aquellos proyectos en los que se estime necesario debido a la necesidad constante de cambio de requerimientos, o para fomentar la innovación y mejora continua de los mismos, se utilizarán metodologías AGILE. Ya que dicha metodología permite entregar producto más rápidamente.

Este tipo de metodologías casan muy bien para aquellos proyectos en los que se desconoce la solución técnica de inicio, son de alta complejidad y necesitan el trabajo cooperativo de profesionales de varios dominios de conocimiento. Lo cual la hace ideal para proyectos de innovación.

El desarrollo para aquellos sistemas de información cuyo fin sea que haya una traslación al entorno asistencial del SERGAS 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, y tendrán que utilizarse metodologías de evaluación cualitativas.

Metodología para proyectos de ciencia de datos:

La metodología CRISP-DM (Cross Industry Standard Process for Data Mining) es ampliamente utilizada en el campo de la investigación. Ha sido desarrollada para obtener un estándar en el desarrollo de proyectos de IA y data mining:

1. Comprensión del Negocio (Business understanding):
    a. Definir los objetivos del proyecto y comprender el contexto del negocio y los recursos disponibles. Es necesario elaborar un plan de proyecto detallado con un cronograma
2. Comprensión de los Datos (Data understanding):
    a. Recopilación de datos inicial con la descripción de los mismos. También se debería hacer un análisis inicial identificando algún patrón o valores atípicos.
    b. Se suele conectar con la fase 1 para aclarar algunos conceptos.
3. Preparación de los datos (Data preparation):
    a. Se seleccionan los datos, se limpian, modifican e integran.

4. Modelado (Modeling):
    a. Se seleccionan las técnicas a utilizar, así como las pruebas y la estructura del modelo. Se realiza una primera evaluación.
    b. Se conecta con la fase 3 para llevar a cabo modificaciones.
5. Evaluación (Evaluation):
    a. Se revisan los resultados del modelo, así como el proceso y se decide si es necesario ajustar algún parámetro, estructura o técnica (volver al paso 3).
    b. Se conecta con la fase 1 para comprobar que se cumple lo obtenido del entendimiento del negocio.
6. Despliegue (Deployment):
    a. Se planifica como se implementan los resultados en el negocio, se monitoriza y mantiene el modelo y se realiza un informe final con una revisión del proyecto.

Es una metodología iterativa, por lo que las fases se pueden repetirse y refinarse a medida que se avanza en el proyecto.

Metodología para proyectos evaluativos:

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

1. Ámbito y período de estudio.
2. Tipo de estudio.
3. Criterios de inclusión/exclusión.
4. Justificación del tamaño muestral.
5. Mediciones/Intervenciones.
6. Recogida de datos.
7. Análisis de datos.
8. Aspectos ético-legales.
9. Limitaciones del estudio:
    a. Sesgos de selección.
    b. Sesgos de información.
    c. 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, Data Lake y el entrenamiento y ejecución de los algoritmos machine-learning o deep-learning, una herramienta diferencial, debido al alto grado de conocimiento, en infraestructura específica, necesario para su uso.

Actividades del grupo

Actuales:

- IDERHA: Integration of Heterogeneous Data and Evidence towards Regulatory and HTA Acceptance. Colaborando con el grupo de Oncología.
- IDEA4RC: Intelligent ecosystem to improve the governance, the sharing and the re-use of health data for rare cancers. Colaborando con el grupo de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.
- Incidencia e impacto pronóstico de las infecciones en pacientes con cáncer de pulmón: Análisis mediante IA y modelos multiestado. Instituto Carlos III. Colaborando con el grupo de Oncología.
- GRALENIA: Gestión de Resistencias a Antimicrobianos basada en Lenguaje Natural e Inteligencia Artificial. Fondos NextGEN REACT. Colaborando con los grupos de Investigación en Microbiología y Virología Clínica, y con la empresa BAHIA Software.
- Desarrollo de cuadro de mandos asistencial de Cardiología. Colaborando con el Área 2: Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas.
- Impacto de las rutas e intervalos hospitalarios sobre la supervivencia del paciente con cáncer oral sintomático. Instituto Carlos III. Colaborando con el grupo Dermatología y Patología Cráneofacial del IDIS.
- *FORTALECE. Instituto de Salud Carlos III.*

Intereses de colaboración:

- Con todos los grupos implicados en el proyecto FORTALECE con el fin de acompañarlos durante el aprendizaje y desarrollo de soluciones basadas en IA, añadiendo nuestra experiencia para permitir la traslación de dichos proyectos a la práctica clínica asistencial.
- Con los grupos RNASA-IMEDIR y VARPA, con el fin de encontrar sinergias y conseguir por parte de ATIS una mayor competencia técnica en proyectos relaciones con IA, y transmitir conocimiento acerca de las necesidades de los sistemas de información productivos en el SNS con la finalidad de mejorar el ratio de traslación de dichos grupos.

- Con todos los proyectos relacionados con Medicina Personalizada, y específicamente con las ciencias ómicas (Proteómica, Genómica, Microbioma, etc.), proporcionando infraestructuras, estrategias de explotación de datos y con la definición de algoritmos asociados a los objetivos de los proyectos planteados.
- Potenciar la colaboración del área en el desarrollo de proyectos con todo tipo de imagen médica y bioseñales.

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

Los productos desarrollados en este ámbito de aplicación pueden ser origen de registros de software. Todos los desarrollos completados con éxito en el marco del proyecto son evaluados para su incorporación en la práctica clínica en el ámbito sanitario.

VISION ARTIFICIAL Y RECONC. PATRONES

Presentación del grupo

El Grupo VARPA (Visión Artificial y Reconocimiento de Patrones) es un grupo de investigación acreditado como Grupo de Referencia Competitiva (máxima distinción de la Xunta de Galicia) creado en 2005, cuyas principales actividades se desarrollan en el campo del procesamiento de imágenes y sistemas de inteligencia artificial, ambos aplicados al campo de la imagen médica e industrial. Está integrado en el Departamento de Ciencias de la Computación y Tecnologías de la Información de la Facultad de Informática de la Universidad de A Coruña. El grupo VARPA es uno de los pocos grupos de investigación en informática que hizo posible su incorporación al INIBIC (Instituto de Salud Acreditado Carlos III) por su relevante trayectoria investigadora en el ámbito clínico. Fruto de esta trayectoria ha recibido diferentes premios y reconocimientos destacando, entre otros, el premio al mejor Grupo de Investigación de Galicia en la convocatoria de premios Spin-Off de PuntoGal (2020), el reconocimiento de la Real Academia Gallega de las Ciencias (RAGC) en 2020 por su actividad investigadora en la lucha contra la pandemia de la COVID-19 así como el Premio Conocimiento entregado en el Fórum RIES organizado por el Clúster de Salud de Galicia. El coordinador del grupo, Marcos Ortega, ha recibido recientemente el Premio Nacional de Informática y Salud 2022 otorgado por la Sociedad Española de Informática de la Salud.

Cabe destacar que fue el primer grupo de investigación de la UDC en recibir dos patentes internacionales (EEUU). También participa en la red nacional RETICS en el campo de las enfermedades oculares. Dada su trayectoria, actualmente es invitado a participar en las guías clínicas de "Práctica Clínica e Inteligencia Artificial" de la Asociación Española de Retina y Vítreo. La proyección nacional e internacional se refleja en los diferentes contactos en numerosas instituciones de investigación; ISCIII, Hospital Vall d' Hebron, Instituto de Atención Primaria de Girona, Fundación Respira; diferentes servicios clínicos a nivel internacional; Universität Stuttgart; Katholieke Universiteit Leuven; Heidelberg Engineering; Université Libre de Bruxelles; Centre de Recherche Institut Curie, Tel Aviv Sourasky Medical Center, etc. Así como la participación en comités de referencia en el ámbito de la inteligencia artificial, como el Task Force de la IEEE Computational Intelligence Society o el Comité Técnico de Normalización de la UNE para regular la Inteligencia Artificial o Big Data.

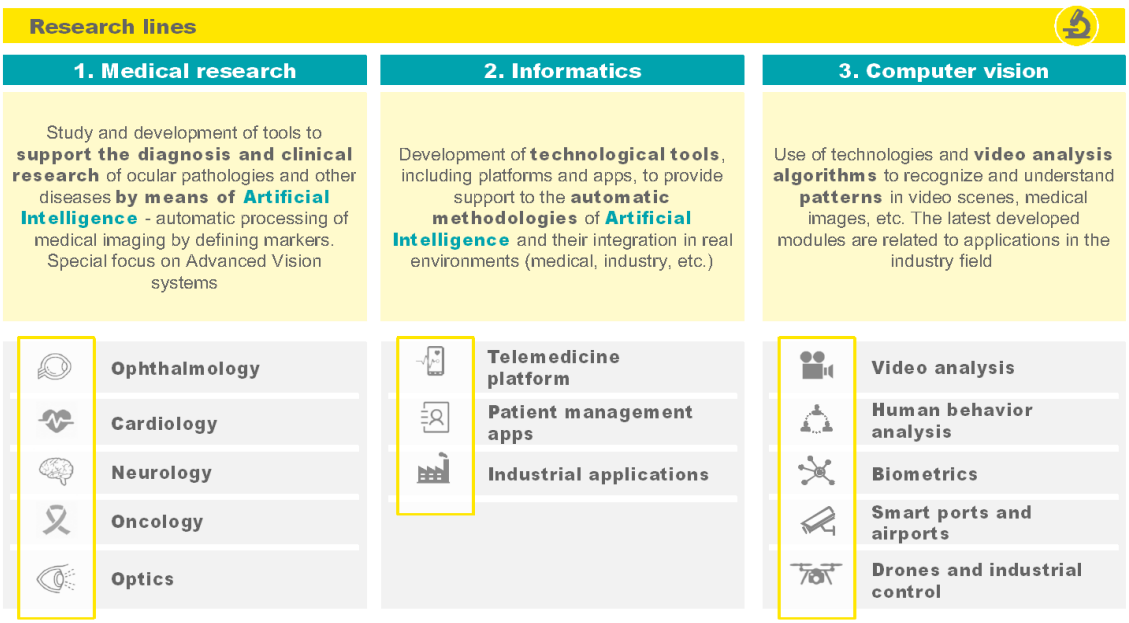
En los últimos 5 años ha participado en más de 50 proyectos y contratos con una financiación de más de 2.500.000 euros, así como en más de 20 patentes internacionales y registros de software en explotación. Durante el mismo periodo, publicó más de 130 publicaciones científicas indexadas y dirigió 6 tesis doctorales.

Es importante destacar que entre todas estas publicaciones se encuentra un elevado número de colaboraciones nacionales e internacionales con otros equipos de investigación, fomentando la presencia internacional del equipo en varios proyectos internacionales, incluso de la Comisión Europea, así como su reputación global. Estas colaboraciones, impulsadas también por estancias de investigación de estudiantes de doctorado y postdoctorales del equipo, incluyen a investigadores relevantes a lo largo de los años como Massimo Tistarelli, Theo Gevers, Aurelio Campilho, Shaogang Gong o Guang-Zhong Yang, por citar algunos. También en los últimos años se ha reforzado la participación conjunta en proyectos con diversas entidades internacionales: University College de Londres y Moorfields Eye Hospital de investigadores dirigidos por el profesor Pearse Keane. Respiratorio: Joseph Jacob, de la UCL. Ambos son líderes mundiales en la aplicación de técnicas de IA en la práctica clínica. Desde el punto de vista computacional, los Profs. Jaime S. Cardoso y Luis F. Teixeira de la Universidad de Oporto y la Prof. Clara I. Sánchez de la Universidad de Ámsterdam.

En cuanto a su estructura, cabe destacar que una de las mayores fortalezas como grupo y que da coherencia a sus líneas temáticas es la complementariedad de las áreas de conocimiento de los diferentes miembros. Los conocimientos matemáticos son esenciales en el planteamiento de nuevos procesos para el tratamiento de datos, lo que unido a los conocimientos de las

ciencias físicas en el proceso de análisis de los dispositivos de captación de imágenes y acompañado de los expertos informáticos en el diseño de metodologías algorítmicas dotan a este grupo de una gran capacidad en el campo en el que se ha especializado. También es importante destacar la fuerte presencia femenina en el liderazgo de proyectos y contratos de investigación durante los últimos años, tal y como reconocen sus respectivas evaluaciones por parte de la ANEP.

En cuanto a su línea de investigación, sus trabajos pueden organizarse del siguiente modo:



VARPA centra su actividad en el desarrollo de software de telemedicina para mejorar la prestación de cuidados facilitando la colaboración entre profesionales sanitarios y permitiendo el diagnóstico y la monitorización a distancia. Fruto de este trabajo, VARPA participa en grandes proyectos de colaboración con empresas del campo de la telemedicina multiespecialidad. También proporciona acceso remoto a herramientas de etiquetado por parte de expertos clínicos para facilitar la investigación multidisciplinar y multicéntrica. Todo ello se ha visto reflejado a través del liderazgo de proyectos del tipo de Desarrollo de Tecnología Sanitaria del ISCIII, Retos-Colaboración del Ministerio y con la obtención de registros de software en funcionamiento. Con todo ello, contribuimos a superar el estado del arte de las tecnologías a la vez que ofrecemos nuevas herramientas dinámicas y útiles para la prevención, diagnóstico no invasivo y mejor tratamiento de las enfermedades más prevalentes en la sociedad y en los servicios de salud de forma coste-eficiente, acercando el valor añadido de hacerlo a través de la plataforma de teleasistencia para mejorar la accesibilidad, la independencia geográfica de los

centros de especialidades y la reducción del coste de los servicios médicos. En el campo de la imagen médica debemos destacar las numerosas publicaciones científicas en revistas de primer cuartil así como en el principal congreso internacional en la materia (MICCAI) además de otras, de nuestros algoritmos de detección de anomalías en tomografía de coherencia óptica / anxiografía, detección y clasificación de micronódulos pulmonares, análisis de imagen carotídea y retinografía. Esto se traduce en una trayectoria de alto impacto científico en bioinformática que es fundamental para el avance y la innovación en este campo ya que la gran mayoría de estos desarrollos son licenciados por su utilidad en nuevas investigaciones por otras instituciones de investigación como Jordi Gol, Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla, IDIS y Fundación Española de Pulmón. Otra de las principales líneas de trabajo del grupo VARPA es el análisis de vídeo para la caracterización de escenas. En esta línea, están proliferando a nivel internacional iniciativas SMART y UAV, que suelen implicar el uso de infraestructuras de CCTV o de captura de vídeo/imagen para la obtención automática de información en las escenas. En este último nivel, más industrial, obtuvimos financiación a través de contratos directos por parte de la empresa concesionaria de Portos del Estado para implementar nuestras tecnologías aplicadas a la imagen de las videocámaras de los puertos de Coruña, Vigo y Avilés. También cabe destacar nuestra participación financiada en proyectos de análisis inteligente de imagen con otras empresas como Navantia en control de procesos, Drones a través de la empresa Avansig y detección de marcas y productos en supermercados con la empresa Servicios Reunidos, entre otros.

Por otro lado, para lograr la consolidación del conocimiento, el grupo realizó un esfuerzo en la participación de nuevas convocatorias europeas. En este campo, a través de la creación de importantes consorcios europeos de entidades tanto públicas como privadas, presentó diferentes propuestas en el marco del H2020 y Horizonte Europa.

En los últimos tiempos, VARPA ha incorporado a sus investigaciones la lucha contra el COVID-19 mediante el análisis de imágenes radiológicas y la Inteligencia Artificial. En este sentido, el grupo presentó al Instituto de Salud Carlos III su proyecto "Inteligencia Artificial vs COVID-19: Mejoras en la detección, evaluación y seguimiento personalizado de los afectados" a través de la Fundación Profesor Novoa Santos, con el fin de exponer el desarrollo de una herramienta web distribuida que permita gestionar datos heterogéneos de pacientes, inicialmente información procedente de pruebas RT-PCR y pruebas de imagen radiológica y que, mediante el uso de técnicas de deep learning, permita mejorar el diagnóstico de la enfermedad COVID-19, la estimación de su gravedad y la predicción de su evolución. Además, haciendo uso de la herramienta web, se incorporarán más variables de interés para permitir el seguimiento y

tratamiento personalizado del paciente, ya que incorporará el conocimiento adquirido mediante un estudio a 9 meses de la evolución de una cohorte de pacientes por correlación convariable, tanto clínica como de seroloxia, esencial como nos muestra la literatura clínica reciente, así como de patologías derivadas lo que permitirá conocer en detalle el comportamiento de la infección en los pacientes por tipología y características previas. Este proyecto fue evaluado positivamente por el ISCIII y es seleccionado para recibir financiación del GAIN por valor de algo más de 250.000 euros. Además, como resultado de este trabajo, el grupo recibió el reconocimiento oficial como uno de los grupos destacados de Galicia en la lucha contra el COVID-19, en un acto oficial de la Real Academia Gallega das Ciencias. Por otra parte, como ejemplo del compromiso del grupo con su deber de servicio público en la transferencia de conocimiento, los actuales desarrollos de sistemas automáticos de apoyo al diagnóstico del COVID-19 se están implantando en el hospital CHUAC como parte de un proyecto piloto con el que se había reforzado la capacidad de respuesta del sistema nacional de salud en la gestión de la pandemia.

Estos avances han permitido iniciar una línea de investigación en imagen radiológica pulmonar que será reforzada en los próximos años.

ESTRATEGIA DE INNOVACIÓN Y DIFUSIÓN

El método de difusión de los resultados es objeto de una serie de acciones complementarias. Por un lado, la difusión en actividades científicas como congresos internacionales: en este campo, el grupo dirigió en los últimos años sesiones especiales sobre análisis de imagen médica en relevantes congresos internacionales, y participó en la producción de libros internacionales especializados en oftalmología, así como en un gran número de publicaciones de gran impacto científico. En otro sentido, utilizará los servicios de documentación de su estructura organizativa también a nivel de Instituto¸ dando proyección en medios de prensa escrita locales y nacionales para difundir sus logros. Además, la pertenencia a la red nacional OFTARED le permite participar en actividades nacionales de comunicación dirigidas a expertos clínicos.

Asimismo, la contratación de un promotor de transferencia especializado en el sector clínico permite al grupo proyectar sus conocimientos en el ámbito empresarial y clínico, posibilitando el establecimiento de conexiones nacionales e internacionales, facilitando la transferencia de tecnología y las relaciones contractuales con entidades públicas y privadas.

En relación con la difusión internacional, cabe destacar su contribución como organizadores del evento internacional "Forum RIES 2019", que reunió a agentes sociales, empresas promotoras, startups, ponentes de referencia e importantes inversores en el ecosistema de la Silver

Economy. También participó en diferentes actividades de internacionalización organizadas por la Agrupación industrial Salud de Galicia y la Xunta de Galicia, enmarcadas en el proyecto CODIGOMAIS, que incrementaron su visibilidad en el exterior, así como la generación de contactos empresariales e identificación de socios estratégicos:

- Learning Expedition Israel: celebración de más de 15 encuentros en las ciudades de Jerusalén y Tel Aviv, descubriendo innovaciones y nuevas tendencias, estableciendo nuevas colaboraciones (por ejemplo con el Rabin Medical Center de Tel-Aviv ,o el Hadassah Medical Center de Jerusalén y la Agencia de Innovación Israelí).

- Learning Expedition Holland: organizado por ECHAlliance y la Agrupación industrial Salud de Galicia (CSG), el grupo se desplazó a Holanda, para visitar ecosistemas innovadores, proveedores de servicios sociales y sanitarios en Friesland, Groningen, Amsterdam, La Haya, Rotterdam y Brabant.

- HCP Conference (HCP' s Meetings with Health Innovation) B2 B Health Innovation Portugal 2019: dirigida a la búsqueda de socios y oportunidades de negocio y a la que asistieron cerca de 100 participantes de empresas del sector médico y sanitario de Portugal, Israel, España y otros países.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

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 sólo 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. **Avances en el desarrollo de metodologías de IA para el diagnóstico preventivo y precoz en el ámbito de neurooftalmología**

Las enfermedades neurológicas tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, afectando a todos los ámbitos de la vida del paciente. Existe una alta prevalencia de problemas psicológicos, como depresión y ansiedad, así como limitaciones en las capacidades funcionales. Algunas de las enfermedades más prevalentes son las neurovasculares, como el ictus isquémico, el deterioro cognitivo leve y el Alzheimer. El ictus isquémico, que afecta sobre todo a personas mayores de 65 años, es la enfermedad neurológica que causa más muertes en los países desarrollados. Asimismo, el deterioro cognitivo leve (DCL) es una de las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes y previa a la aparición de demencias más graves como la enfermedad de Alzheimer (EA).

Surgen algunas ineficiencias generales en el sistema sanitario que pueden apoyarse en una digitalización cuidadosamente planificada de algunos procedimientos. En este contexto, surgen dos grandes ineficiencias: (a) Infradiagnóstico; Elevada tasa de infradiagnóstico de las principales enfermedades neurodegenerativas. (b) Ausencia de prevención o evaluación precoz de los factores de riesgo; La SEN estima que alrededor del 90% de los ictus isquémicos podrían evitarse con una corrección y tratamiento. Por tanto, es necesaria una mejor estrategia de cribado poblacional (tanto en cobertura como en precocidad). De ello se deriva la necesidad de nuevos procedimientos de cribado no invasivos, capaces de detectar el riesgo o la presencia precoz de la enfermedad.

La propuesta principal de este objetivo es el desarrollo y validación de metodologías de IA en Deep Learning basadas en imagen multimodal de fondo de ojo para la detección precoz automatizada de riesgos asociados a enfermedades cerebrovasculares y neurodegenerativas. También se propone su integración en una herramienta de Apoyo a la Decisión Clínica, dando servicio a los clínicos para los procedimientos de cribado y detección precoz. La ambición de la propuesta es dirigir el desarrollo de una solución hacia las necesidades específicas de los pacientes y del sector público, teniendo al ciudadano y a los profesionales sanitarios en el centro. Esta propuesta consiste en una herramienta de diagnóstico digital rentable, precisa y no invasiva para la identificación precoz ambulatoria y hospitalaria de ciudadanos en riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas o cerebrovasculares.

Algunos subobjetivos específicos serían:

1. Identificar y analizar todas las estructuras vasculares características relevantes en la imagen multimodal de retina relacionadas con enfermedades cerebrales como el Deterioro Cognitivo Leve (DCL), la Enfermedad de Alzheimer (EA) y el Ictus Isquémico (IS).

2. Desarrollar metodologías automatizadas basadas en el análisis multimodal de imágenes para la estimación del riesgo y la detección precoz de las enfermedades mencionadas.

3. Integrar estas metodologías en un Sistema Digital de Ayuda a la Decisión Clínica (SADC) capaz de ser utilizado por profesionales sanitarios.

2. Avances en el desarrollo de tecnologías avanzadas de IA en imagen médica en aspectos de interpretabilidad y eficiencia del dato

En la actualidad, los avances en aprendizaje profundo son de gran interés en muchas áreas de aplicación. De entre todas ellas, el análisis de imagen médica constituye una de las áreas que mejor ofrece nuevas soluciones y avances en el desarrollo de sistemas inteligentes que involucren técnicas de aprendizaje profundo. En concreto, entre los avances, actualmente, la comunidad científica dedicada está prestando especial atención a la generación de conocimiento sobre IA fiable, tratando de ofrecer sistemas fiables y robustos, así como explicables. Fiables y robustos, identificando aquellas soluciones que ofrecen el mejor aprendizaje de análisis desde escenarios de escasez de datos y calidad de imagen imperfecta, características que son comunes en el desarrollo de sistemas de aprendizaje profundo en análisis de imagen médica. Además, sistemas lo más explicables posible, proporcionando a los clínicos expertos mayor información sobre la enfermedad concreta analizada.

En resumen, dada la actividad investigadora actual y la trayectoria del grupo, este objetivo pretende seguir avanzando en la generación de conocimiento sobre IA fiable para obtener sistemas basados en aprendizaje profundo fiables e interpretables en contextos de imagen médica en los que el grupo presenta dilatada experiencia. Estas metodologías, integradas en servicios sanitarios, aportarían claras ventajas en la gestión de las enfermedades.

Estas herramientas, más fiables e interpretables para los servicios sanitarios, aportarían claras ventajas en la gestión de las enfermedades. En primer lugar, permitiría realizar pruebas en el nivel de atención primaria, mejorando las tasas de detección y diagnóstico precoz de la patología, reduciendo el número de visitas a los especialistas, con un importante ahorro de tiempo y dinero. En segundo lugar, la labor del especialista será más adecuada y cómoda, dado que en lugar de tener que analizar las imágenes durante largos periodos de tiempo, los resultados estarán directamente disponibles para su valoración, necesitando únicamente una verificación, aumentando la productividad y facilitando la repetibilidad asociada a disponer de una herramienta informática objetiva y validada de diagnóstico asistido, disminuyendo enormemente los riesgos de errores en el procedimiento. En tercer lugar, pero no menos importante, se mejorará enormemente la calidad de vida de los ciudadanos, ya que algunas de las enfermedades neurodegenerativas más incapacitantes pueden prevenirse o retrasarse al predecirlas antes de su desarrollo. Además, cuando las enfermedades aparecen, los pacientes potenciales son conscientes de los futuros cambios en su estilo de vida y, en el momento del diagnóstico, tienen menos comorbilidades. De forma complementaria a lo anterior, el proyecto pretende el estudio de variables y biomarcadores analizando su relación con las enfermedades obteniendo resultados por imagen y pretendiendo también asentar la investigación clínica que pueda ayudar a caracterizar de forma más precisa las condiciones de los pacientes. En general, los tratamientos para los pacientes podrían ajustarse mejor optimizando los recursos sanitarios necesarios y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Además, muchos de estos avances en IA fiable tienen extrapolación directa a otras especialidades clínicas donde el análisis de imágenes y datos es una práctica habitual en la rutina clínica diaria. Así, estas herramientas avanzadas basadas en aprendizaje profundo fiable y explicable tendrán un impacto directo en el trabajo clínico, simplificando y facilitando los procesos diagnósticos.

Por último, también es destacable que muchos de los avances metodológicos tendrán potencial para ser extrapolados a otros ámbitos sociales y profesionales donde el análisis inteligente de

imágenes es una tarea habitual y donde también se requerirán sistemas fiables e interpretables para trabajar de la mejor manera posible con las limitadas fuentes de información disponibles.

Objetivos generales

1. La propuesta de nuevos avances para la obtención de sistemas de aprendizaje profundo más fiables y robustos para el análisis de imagen médica.

2. La propuesta de nuevos avances en la obtención de sistemas de aprendizaje profundo más explicables para el análisis de imagen médica.

3. El desarrollo de estos avances en Trustworthy AI en el análisis de aplicaciones oftalmológicas y neuro-oftalmológicas.

4. La extensión y aplicación de estos avances en otros escenarios médicos, como análisis de imagen multimodal o aplicaciones pulmonares.

3. Colaboraciones con otras disciplinas y extensión del análisis de imagen biomédica a otras modalidades y especialidades clínicas:

- En los últimos años, y asociado al trabajo de investigación llevado a cabo en el seno del Grupo VARPA, hemos observado que existen correlaciones entre las problemáticas abordadas y centradas en el campo oftalmológico y radiológico con otras que estudian y tratan otros servicios. Así, serían también objetivos específicos establecer colaboraciones con otros servicios hospitalarios y correlacionar los biomarcadores de fondo de ojo con otros de interés, como ya han demostrado su validez en múltiples patologías, como hipertensión, diabetes o alzheimer.

- Dicha trayectoria y conocimientos en el ámbito del análisis computacional de imagen biomédica puede ser extensible a muchas otras especialidades y modalidades de imagen. De esa manera, miembros del grupo VARPA constatan una dilatada trayectoria en otros ámbitos como el análisis de carótida por ultrasonido, cáncer de pulmón, cáncer de mama, entre muchos otros. Dicha experiencia puede servir como base de actuación en nuevas patologías y modalidades de imagen de interés.

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

Proyectos colaborativos con otros grupos de la propia área.

- ***Inteligencia Artificial vs COVID-19: Avances en la detección, evaluación y seguimiento***
    - Entidad financiadora: Xunta de Galicia - Axencia Galega de Innovación (GAIN)

- Referencia: IN845D 2020/38
- Importe: 254.400,00 €
- Duración: 2020/11/01 - 2022/12/31
- Investigador principal: M. Ortega; María del Mar Tomás Carmona.

Grupos INIBIC (además de VARPA):

- ATIS (Avances en Telemedicina e Informática Sanitaria)
- Investigación en Microbiología

La pandemia mundial de COVID-19 ha puesto de manifiesto la importancia del conocimiento y control de las enfermedades respiratorias debido a su impacto directo en la salud pública y la economía mundial. Con una tasa de contagio muy elevada, estas enfermedades pueden llevar al colapso de los servicios sanitarios y al agotamiento del personal médico, lo que destaca la importancia de disponer de herramientas tecnológicas adecuadas para el diagnóstico temprano y tratamiento personalizado.

En este contexto, las modalidades de imagen pulmonar, como la radiografía de tórax, son recursos comunes para explorar la posible zona afectada, pero la identificación y caracterización de estructuras patológicas en estas imágenes es un proceso laborioso que requiere de expertos con muchos años de experiencia. Por lo tanto, la necesidad de contar con un conjunto de metodologías computacionales capaces de analizar con detalle las imágenes radiográficas para realizar diagnósticos resulta crítica.

En este sentido, la IA puede desempeñar un papel importante en la lucha contra la pandemia, desde el análisis de grandes cantidades de datos hasta el diagnóstico temprano y la predicción de la evolución de la enfermedad. Por ejemplo, se han desarrollado algoritmos de aprendizaje automático capaces de analizar los síntomas del COVID-19 y detectar patrones en los datos clínicos y epidemiológicos para predecir la propagación de la enfermedad y la demanda de atención médica.

Además, la IA también ha sido utilizada para el desarrollo de herramientas de diagnóstico, como la tomografía computarizada (TC) de tórax automatizada, que utiliza la IA para identificar características específicas de las imágenes de TC y detectar la presencia del COVID-19 en el pulmón con alta precisión. Asimismo, se han desarrollado algoritmos de IA para analizar la radiografía de tórax y detectar la enfermedad de manera rápida y precisa.

La IA también ha sido utilizada para el seguimiento y monitoreo de la enfermedad, permitiendo la predicción de la necesidad de recursos de atención médica y la identificación temprana de posibles complicaciones. Por ejemplo, se han desarrollado modelos predictivos basados en la IA para predecir la necesidad de hospitalización y la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19, lo que puede ayudar a optimizar la asignación de recursos y mejorar la atención médica.

Proyectos colaborativos con grupos de otras áreas.

- ***Neuro-TIC. Diagnóstico digital: transformando la detección y manejo de pacientes en enfermedades neurovasculares***
    - Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación
    - Referencia: TED2021-131201B-I00
    - Importe: 221.605,00
    - Duración: 01/12/2022 - 30/11/2024
    - Investigadores principales: M. Ortega; J. Novo

  Grupos INIBIC (además de VARPA):

- Enfermedades Cerebrovasculares y Neurología clínica y traslacional

Este proyecto tiene como objetivo desarrollar y validar metodologías de inteligencia artificial para la detección temprana de enfermedades cerebrovasculares y neurodegenerativas mediante imágenes de fondo de ojo multimodales. La idea es integrar estas metodologías en una herramienta digital de Apoyo a la Toma de Decisiones Clínicas para ayudar a los profesionales de la salud a detectar y prevenir estas enfermedades de manera más efectiva.

Sabemos que enfermedades como el accidente cerebrovascular, la enfermedad de Alzheimer y el Parkinson tienen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y representan una alta carga socioeconómica para las autoridades de salud pública. Por eso, el proyecto se enfoca en el diagnóstico temprano y la prevención de enfermedades como el accidente cerebrovascular isquémico, el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer.

El equipo de investigación está compuesto por expertos en tecnología e investigación clínica, incluyendo investigadores experimentados, estudiantes de doctorado y clínicos de hospitales de referencia en España, así como líderes mundiales en Inteligencia Artificial Médica.

El proyecto se divide en cinco tareas principales: el estudio inicial y la creación de conjuntos de datos de imágenes, el desarrollo de un estimador de riesgos para el accidente cerebrovascular

basado en imágenes de fondo de ojo, la identificación de estructuras de interés en imágenes OCT y OCT-A para la caracterización de enfermedades como el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer, la metodología para identificar estas enfermedades en imágenes OCT y OCT-A y, finalmente, la implementación de una herramienta de diagnóstico digital para apoyo a la toma de decisiones clínicas.

En resumen, este proyecto busca desarrollar herramientas innovadoras de inteligencia artificial para la detección temprana de enfermedades cerebrovasculares y neurodegenerativas mediante imágenes de fondo de ojo multimodales. Con esto, se espera mejorar la eficacia y eficiencia de los servicios de salud, reducir la carga socioeconómica de estas enfermedades y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

- ***Ciencia e ingeniería de datos para la evaluación, predicción poblacional y personalizada de la evolución de la enfermedad COVID-19***
    - Entidad financiadora: Xunta de Galicia - Axencia Galega de Innovación GAIN
    - Referencia: IN845D 2020/26
    - Importe: 311.137,00 €
    - Duración: 2020/11/01 - 2022/12/31
    - Investigador principal: R. Cao, M. G. Penedo

Grupos INIBIC (además de VARPA):

- Investigación en Microbiología

La pandemia global de COVID-19 ha generado una gran cantidad de datos clínicos, epidemiológicos y de investigación que deben ser analizados y evaluados para comprender mejor la evolución de la enfermedad. La ciencia de datos y la ingeniería de datos son disciplinas que pueden contribuir significativamente a esta tarea, permitiendo la evaluación y predicción de la evolución de la enfermedad tanto a nivel poblacional como personalizado.

La ciencia de datos utiliza técnicas estadísticas y algoritmos de aprendizaje automático para analizar grandes conjuntos de datos y extraer información útil de ellos. En el contexto de la pandemia de COVID-19, esto puede implicar el análisis de datos epidemiológicos para identificar patrones en la propagación de la enfermedad, así como el análisis de datos clínicos para identificar factores de riesgo y predecir la evolución de la enfermedad en pacientes individuales.

Por otro lado, la ingeniería de datos se enfoca en la gestión y procesamiento de datos para asegurar que sean precisos, confiables y fáciles de utilizar. En el contexto de la pandemia de COVID-19, esto puede implicar la creación de bases de datos integradas que combinen datos

clínicos, epidemiológicos y de investigación para permitir una evaluación más completa y detallada de la evolución de la enfermedad.

La evaluación y predicción de la evolución de la enfermedad COVID-19 es de vital importancia para la toma de decisiones en el ámbito de la salud pública y la atención médica personalizada. Por ejemplo, los modelos predictivos basados en la ciencia de datos pueden ser utilizados para predecir la propagación de la enfermedad y la demanda de atención médica en una región determinada, lo que puede ayudar a optimizar la asignación de recursos y mejorar la atención médica. De manera similar, los modelos predictivos basados en datos clínicos pueden ser utilizados para predecir la evolución de la enfermedad en pacientes individuales y personalizar el tratamiento en consecuencia.

- ***Valor pronóstico de la microcirculación retiniana en la aparición de sangrado, recanalización fútil y deterioro cognitivo en ictus isquémico agudo: Estudio clínico y de biomarcadores de daño endotelial***
    - Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad)
    - Referencia: PI21/01567
    - Partida presupuestaria: 135.520,00 €
    - Duración: 2021 - 2023
    - Investigador principal: M. Castellanos
    - Colaboradores: J. de Moura

  Grupos INIBIC (además de VARPA):

- Enfermedades Cerebrovasculares y Neurología clínica y traslacional

El ictus isquémico agudo es una de las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo, con una alta incidencia y mortalidad en países desarrollados. A pesar de los avances en la investigación y el tratamiento, la tasa de mortalidad y discapacidad sigue siendo significativa. La identificación temprana de los factores de riesgo y la evaluación del pronóstico son fundamentales para mejorar la atención médica y los resultados para los pacientes.

En este contexto, el presente estudio se centra en el valor pronóstico de la microcirculación retiniana en la aparición de sangrado, recanalización fútil y deterioro cognitivo en pacientes con ictus isquémico agudo. La microcirculación retiniana es un factor crítico en la regulación del flujo sanguíneo y el intercambio de oxígeno y nutrientes en el sistema nervioso central. El análisis de

la microcirculación retiniana en pacientes con ictus isquémico agudo podría proporcionar información valiosa sobre la evolución de la enfermedad y el pronóstico.

Este estudio se basa en la utilización de biomarcadores de daño endotelial, una técnica que permite la detección de lesiones en el endotelio vascular. El endotelio es la capa más interna de los vasos sanguíneos y juega un papel crítico en la regulación del flujo sanguíneo, la permeabilidad vascular y la coagulación. El daño endotelial es una de las principales causas de enfermedades cardiovasculares, incluyendo el ictus isquémico agudo.

La evaluación de la microcirculación retiniana y los biomarcadores de daño endotelial en pacientes con ictus isquémico agudo permitirá una mejor comprensión de la patología, la identificación temprana de los pacientes con alto riesgo de complicaciones y la mejora de la atención médica y los resultados para los pacientes. Además, el estudio podría contribuir al desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos y preventivos para el ictus isquémico agudo, basados en el análisis de la microcirculación retiniana y los biomarcadores de daño endotelial.

Proyectos actualmente solicitados

- ***IA fiable y explicable para un diagnóstico por imagen médica asistido por ordenador mejorado y confiable: Nuevos avances y aplicaciones***
    - Investigador principal: M. Ortega, J. Novo.
    - Duración: 4 años.

  Grupos INIBIC (además de VARPA):

- Enfermedades Cerebrovasculares y Neurología clínica y traslacional

En toda Europa, la sanidad es el mayor gasto nacional después de las pensiones de jubilación, con un gasto sanitario medio por ciudadano en la UE de 2.700 euros y un presupuesto medio de la UE-28 para sanidad del 9% del Producto Interior Bruto (PIB). Es probable que los cambios demográficos y los hábitos poco saludables aumenten la prevalencia de enfermedades como la diabetes, el cáncer y la demencia.

En este contexto, el desarrollo de sistemas de ayuda al diagnóstico ha sido un campo en auge en los últimos años. En particular, los sistemas de análisis de imágenes médicas son frecuentes en el sector, ya que se utilizan como principal fuente de información en un amplio espectro de especialidades clínicas, como resonancias magnéticas, tomografías computerizadas, ecografías, etc.

Actualmente, la comunidad científica está especialmente interesada en los enfoques de aprendizaje profundo para el desarrollo de sistemas de apoyo al diagnóstico, ya que tienen un gran potencial para mejorar la precisión diagnóstica y reducir la carga de trabajo de los clínicos. Sin embargo, un reto importante en la implementación de estos sistemas es la limitada disponibilidad y calidad de los datos, que suelen ser escasos y difíciles de obtener debido a las normativas legales y de privacidad.

Este proyecto se centra en el desarrollo de avances en inteligencia artificial (IA) para obtener sistemas basados en aprendizaje profundo confiables e interpretables en un contexto médico. Se utilizarán imágenes y datos etiquetados disponibles, que representan información limitada e imperfecta comúnmente, para obtener el mejor rendimiento posible. Además, se prevé desarrollar avances en materia de interpretabilidad para obtener sistemas más informativos y fiables que mejoren y faciliten el trabajo de los clínicos expertos.

Este proyecto se centrará en campos médicos como la oftalmología/neuro-oftalmología y la radiología, sectores en los que el equipo participante cuenta con una dilatada y contrastada experiencia. El equipo está compuesto por investigadores con diferentes grados de experiencia en los campos computacional, oftalmológico, neuro-oftalmológico, neurológico y radiológico de España, Portugal, Holanda y Reino Unido.

Además, este proyecto reforzará una colaboración multidisciplinar nacional e internacional entre entidades clínicas y tecnológicas de referencia, lo que fortalecerá las relaciones y facilitará su movilidad, permitiendo su participación en solicitudes nacionales e internacionales de mayor envergadura. En resumen, este proyecto tiene como objetivo desarrollar avances en IA confiable e interpretable para mejorar el diagnóstico médico en campos como la oftalmología/neuro-oftalmología y la radiología, a través de la colaboración multidisciplinar nacional e internacional.

- Proyecto DALCaS (Development of Algorithms for Lung Cancer Screening)

  Existe además una colaboración con el grupo de Oncología, dirigido por la investigadora Rosario G. Campelo en el campo de Metodologías avanzadas de IA para el cribado de cáncer de pulmón con imagen médica.

Proyectos colaborativos con otras entidades.

- ***Desarrollo de tecnologías inteligentes para diagnóstico de la DMAE basadas en el análisis automático de nuevas modalidades heterogéneas de adquisición de imagen oftalmológica***
    - Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Plan Nacional de I+D+i
    - Referencia: RTI2018-095894-B-I00
    - Importe: 43.076,00 €
    - Duración: 2019/01/01 - 2022/12/31
    - Investigador principal: M. Ortega

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) es una enfermedad ocular que afecta a millones de personas en todo el mundo, especialmente a aquellos en edad avanzada. Debido al envejecimiento poblacional y el aumento de la esperanza de vida, se espera que la prevalencia de la DMAE siga aumentando en las próximas décadas, lo que la convierte en un problema sociosanitario de gran importancia.

La detección temprana y caracterización precisa de la DMAE es fundamental para evitar su progresión y consecuente pérdida de la visión. Sin embargo, la complejidad de la patología y el alto costo de las técnicas diagnósticas han dificultado esta tarea. Por ello, en este proyecto se propone el análisis automático de la DMAE utilizando técnicas de tomografía de coherencia óptica (OCT) y angio-OCT (OCTA), que permiten una evaluación más precisa y detallada de la patología.

El objetivo principal de este proyecto es el desarrollo de un sistema computacional para la detección y caracterización automática de la DMAE, utilizando las modalidades de imagen más novedosas y de mayor potencial para este proceso. Este sistema integrará herramientas para la detección de las anomalías asociadas a la DMAE en ambas modalidades de imagen, y utilizará esta información para realizar una caracterización precisa de la enfermedad. Además, se estudiará la correlación de diferentes variables clínicas con la patología, lo que permitirá afinar el proceso de análisis y diagnóstico.

Este sistema de apoyo al diagnóstico, una vez desarrollado y validado, será de gran utilidad para los clínicos, permitiendo una detección precoz de la DMAE y optimizando los tratamientos empleados. Además, permitirá un ahorro significativo en los sistemas de salud y una mejora en la calidad de vida de los pacientes afectados por esta enfermedad.

Para lograr estos objetivos, el proyecto cuenta con la colaboración de especialistas en dispositivos de captura de imágenes OCT y OCTA, ingenieros y doctores especializados en el análisis de imagen biomédica, y personal clínico de servicios oftalmológicos del Sistema Nacional de Salud. Juntos, trabajarán para desarrollar un sistema de apoyo al diagnóstico objetivo y repetible que ayudará a mejorar la atención de los pacientes con DMAE.

- ***Mejoras en el diagnóstico e investigación clínica mediante tecnologías inteligentes aplicadas a imagen oftalmológica***
    - Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación
    - Referencia: PDC2022-133132-I00
    - Importe: 126.500,00 €
    - Duración: 01/12/2022 - 30/11/2024
    - Investigador principal: M. Ortega

Las enfermedades oftalmológicas son una preocupación creciente en todo el mundo, y su prevalencia e incidencia están en constante aumento debido al envejecimiento de la población, los cambios en los estilos de vida y el acceso limitado a servicios sanitarios. Más de 2.200 millones de personas en todo el mundo sufren problemas de visión o ceguera, y las enfermedades oftalmológicas son una de las principales causas de esta discapacidad. Lo más alarmante es que la mitad de estos casos podrían haberse prevenido o aún no se han tratado.

Entre estas patologías, la Degeneración Macular Relacionada con la Edad (DMAE) es una de las más comunes. Se trata de una patología degenerativa de la retina que afecta especialmente a personas mayores de 50 años. La DMAE tiene un profundo impacto en la calidad de vida de los pacientes, ya que les impide realizar actividades diarias, les provoca problemas de movilidad y orientación, y puede afectar negativamente a su productividad laboral.

Además, estas enfermedades suponen una gran carga económica para los sistemas sanitarios, con un coste estimado de 24.000 millones de euros en once países de la UE. La ceguera y las principales enfermedades oculares, como las cataratas, la retinopatía diabética, el glaucoma y la DMAE, provocan una importante reducción del bienestar equivalente a 123 millones de jornadas laborales perdidas al año.

Es por eso que el proyecto RTI2018-95894 ha desarrollado metodologías para el diagnóstico y caracterización de patologías maculares basadas en el análisis automático de imágenes multimodales, con el objetivo de mejorar la detección temprana y el seguimiento de la evolución de la enfermedad. Estas metodologías han sido validadas en conjuntos de datos rigurosos y son

objeto de una propuesta de prueba de concepto para su transferencia al mercado y a la sociedad en una forma adecuada de uso y explotación.

Las ventajas de esta propuesta son numerosas, ya que el CDSS está enfocado en enfermedades oftalmológicas de alta prevalencia y afectación a otras enfermedades, como enfermedades cardiovasculares o neurodegenerativas. Además, las herramientas y metodologías desarrolladas se basan en las técnicas de diagnóstico más innovadoras y permiten obtener resultados fiables y objetivos para el diagnóstico. Todo ello contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes y a ahorrar costes en el sistema de salud público. En definitiva, se trata de una iniciativa innovadora y necesaria para hacer frente a un problema de salud creciente en todo el mundo.

- ***Cuantificación y caracterización computacional de imagen multimodal oftalmológica: Estudios en esclerosis múltiple***
    - Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación
    - Referencia: PID2019-108435RB-I00
    - Partida presupuestaria: 213.565 €
    - Duración: 2020/06/01 - 2023/12/31
    - Investigador principal: M. G. Penedo; J. Rouco

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica crónica que afecta a 2,5 millones de personas en todo el mundo. Esta enfermedad puede provocar una acumulación progresiva de discapacidad física y cognitiva, lo que la convierte en la principal causa de discapacidad neurológica no traumática en jóvenes adultos. Además, debido al elevado coste económico y social asociado a la EM, es fundamental investigar en su diagnóstico precoz y en un tratamiento efectivo y personalizado para mitigar sus efectos neurodegenerativos.

Para lograr estos objetivos, es necesario desarrollar herramientas computacionales de asistencia al diagnóstico, seguimiento y análisis de la EM, basadas en la cuantificación y caracterización objetiva de imagen médica, y orientadas a la medicina personalizada. En este contexto, la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) de la retina está cobrando cada vez más relevancia en el diagnóstico de la EM, debido a la gran cantidad de biomarcadores de interés que se pueden analizar mediante esta técnica.

En este proyecto se propone una investigación inter y multidisciplinar con el objetivo de desarrollar metodologías computacionales de cuantificación y caracterización de múltiples modalidades de imagen oftalmológica (incluyendo OCT y OCTA) en el contexto de la EM. Estas metodologías permitirán analizar tanto la estructura y morfología retiniana como la estructura vascular retiniana y el flujo sanguíneo, entre otros aspectos clínicos relevantes.

Para el desarrollo de estas metodologías se cuenta con investigadores especializados en el desarrollo de sistemas de apoyo al diagnóstico, y la aplicación de técnicas de aprendizaje profundo al análisis de imagen médica. Además, se cuenta con investigadores pertenecientes a tres hospitales del Sistema Nacional de Salud, especialistas líderes en los campos de la oftalmología y la neurología, que proporcionarán los bancos de imágenes multimodales, cohortes longitudinales de pacientes de EM, así como conocimientos y soporte fundamental para la validación de las metodologías y la evaluación de su potencial impacto en la investigación y la práctica clínica relacionada con la EM.

En resumen, este proyecto tiene como objetivo desarrollar herramientas computacionales de asistencia al diagnóstico, seguimiento y análisis de la EM, basadas en la cuantificación y caracterización objetiva de imagen médica, con el fin de mejorar el diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo y personalizado de esta enfermedad. De esta forma, se contribuirá a mejorar la calidad de vida de las personas que padecen EM y a reducir el coste económico y social asociado a esta enfermedad.

- ***Establecimiento de una cohorte poblacional para el conocimiento epidemiológico de los trastornos del equilibrio en gente mayor***
    - Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación
    - Referencia: PI20/00406
    - Partida presupuestaria: 171.820,00
    - Duración: 01/01/2021 - 31/12/23
    - Investigador principal: P. Montero
    - Colaboradores: L. Ramos

Los trastornos y tecnologías asociadas al envejecimiento, discapacidad, rehabilitación y desarrollo de entornos asistidos y orientados al abordaje de la fragilidad y dependencia.

Para mantener el equilibrio se necesita un buen funcionamiento en equipo de los órganos de la vista, de la musculatura, de la sensibilidad propioceptiva (aquélla que nos ayuda a saber la posición de nuestro cuerpo) y del sistema vestibular (relacionado con el equilibrio y el control espacial). El presbiequilibrio es la alteración de esta función de equipo por el simple hecho de envejecer y genera inestabilidad al caminar y mayor o menor limitación en función de la intensidad de los síntomas. Los trastornos de equilibrio generan pérdida de autonomía del individuo por miedo a caer, por caídas o por inestabilidad en la marcha. A pesar de ser un motivo frecuente en la consulta de atención primaria, no hay estudios epidemiológicos en nuestro país sobre presbiequilibrio y trastornos de equilibrio a nivel poblacional, y se desconocen los

parámetros de asociación e impacto del trastorno del equilibrio postural, medido mediante posturografía, en relación a las caídas y sus consecuencias. Hay indicios de que algunas alteraciones de la microcirculación cerebral puedan tener repercusión sobre el sistema del equilibrio y que sean objetivables en la microvasculatura retiniana a partir de imágenes del fondo de ojo capturadas con cámara amidriática. El envejecimiento heterogéneo de la población hace necesario disponer de instrumentos fáciles, como el Health Assessment Tool (HAT), de identificación de sujetos con riesgo precoz de deterioro de salud y de mayor consumo de recursos asistenciales.

El objetivo de este proyecto es generar una cohorte comunitaria donde cuantificar el trastorno de equilibrio mediante posturografía, establecer los parámetros epidemiológicos en nuestra población y su posible asociación con marcadores clínicos como la alteración de la microvasculatura retiniana observada por retinografía y analizada mediante métodos computacionales basados en técnicas avanzadas de procesado de imagen y aprendizaje automático. Determinar si otros parámetros clínicos accesibles en atención primaria como la velocidad del paso y la fuerza extensora de la rodilla se relacionan bien con la detección del presbiequilibrio y validar el HAT en nuestra población.

Es necesario aportar conocimiento en este campo para evitar la pérdida de autonomía del individuo y en última instancia las caídas, su consecuencia final y paliativa. De esta manera será posible ofrecer programas de rehabilitación del equilibrio y de prevención de caídas a la población de mayor riesgo.

Proyectos actualmente solicitados

- **Human-Centred Machine Learning: Lighter, Clearer, Safer (ACHILLES)**
    - Horizon Europe
    - IP Varpa: Marcos Ortega

El rápido desarrollo y adopción de tecnologías de Inteligencia Artificial (IA) y Aprendizaje Automático (AA) han traído consigo importantes oportunidades y desafíos. Mientras que la IA tiene el potencial de revolucionar industrias y mejorar vidas, también existen crecientes preocupaciones relacionadas con la privacidad, seguridad, equidad, transparencia y huella ambiental. Por lo tanto, proponemos ACHILLES, un proyecto innovador para desarrollar un ecosistema de IA eficiente y confiable.

ACHILLES se basa en un ciclo de desarrollo iterativo que abarca cuatro módulos. El ciclo comienza con metodologías centradas en el ser humano, seguidas por operaciones centradas

en los datos, estrategias centradas en el modelo y optimizaciones centradas en la implementación. Concluye con un regreso a enfoques centrados en el ser humano, enfocándose en la explicabilidad y monitoreo del modelo. Este ciclo iterativo tiene como objetivo mejorar el rendimiento, la robustez y la eficiencia de los sistemas de IA, al mismo tiempo que se asegura el cumplimiento de los más altos estándares éticos. Una innovación adicional es el desarrollo de un Entorno de Desarrollo Integrado (IDE) impulsado por el AA. El IDE de ACHILLES facilitará la integración sin problemas entre los módulos del ciclo iterativo, permitiendo a los usuarios desarrollar soluciones de IA eficientes y confiables de manera más efectiva y responsable.

El proyecto tiene como objetivo tener un impacto significativo en el desarrollo de IA europeo, alineándose con las directrices y valores de la región. A través de técnicas y metodologías innovadoras basadas en la colaboración de un equipo multidisciplinario de 14 socios de nueve países, ACHILLES fomentará un sólido ecosistema de IA que respete la privacidad, la seguridad y los principios éticos en varios sectores. Al validar los resultados en casos de uso reales (que incluyen atención médica, verificación de identidad y un motor ético para grupos de discusión curados), ACHILLES mostrará su aplicabilidad práctica y su potencial para una amplia adopción. En particular, el uso de la IA y el AA en el análisis de imágenes médicas tiene un gran potencial para mejorar la precisión diagnóstica y reducir la carga de trabajo de los clínicos. ACHILLES se enfoca en desarrollar un ecosistema de IA eficiente y confiable para abordar las preocupaciones relacionadas con la privacidad, seguridad, equidad, transparencia y huella ambiental en este campo y así, contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes y la eficacia y eficiencia de los servicios de salud.

- Desarrollo y evaluación de un algoritmo de detección de glaucoma a partir de un abordaje multimodal en pacientes con miopía magna (Convocatoria PI – AES 2023)
    - IP: J.M Martinez de la Casa (HC. San Carlos)

Objetivo principal: desarrollar y validar un algoritmo basado en inteligencia artificial que permita discriminar entre pacientes con y sin glaucoma a partir de un abordaje multimodal basado en retinografias y tomografías de coherencia optica en pacientes con miopía magna. Objetivo secundario: demostrar que el algoritmo es útil en poblaciones externas a las utilizadas para el desarrollo y la validación. Se incluirán pacientes con miopía magna definida como un equivalente esférico (SE) de -6 dioptrías (D) o mayor, o una longitud axial (AL) de 26.0 mm o mayor. Los pacientes se dividirán en dos grupos en función de si presentan o no signos de glaucoma. Los pacientes con dudas diagnósticas no se incluirán en el estudio para evitar sesgos. Utilizaremos inicialmente redes neuronales convolucionales con arquitectura análoga a la VGG

(reconocimiento visual de imágenes) y con procedimientos de aprendizaje supervisado para que aprendan a diagnosticar el glaucoma a partir de las retinografías y OCTs La segunda fase, destinada a mejorar el rendimiento diagnóstico, consistirá en utilizar las técnicas de aprendizaje semi-supervisado. La tercera fase consistirá en recurrir a las técnicas de transferencia de aprendizaje con el fin de aprovechar el aprendizaje realizado por otras redes neuronales en otros contextos. Por último, se utilizará la información extraída por las redes neuronales convolucionales en sus últimas capas y se combinará con variables cuya asociación con el glaucoma ya es conocida para, conjuntamente, entrenar algoritmos de naturaleza diferente.

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

Nuestro equipo de expertos en computación se centrará en revolucionar la atención médica aplicando Inteligencia Artificial a sistemas de apoyo al diagnóstico en los próximos cinco años. Con el objetivo de proporcionar una atención más personalizada y eficiente, nos esforzaremos por desarrollar soluciones innovadoras que permitan detectar enfermedades de manera temprana y adaptada a cada paciente, facilitando la toma de decisiones de los profesionales de la salud.

Para lograr nuestras metas, emplearemos técnicas avanzadas de aprendizaje profundo en el análisis y procesamiento de grandes volúmenes de datos clínicos e imágenes médicas. Esta estrategia nos permitirá crear sistemas de diagnóstico precisos y adaptados a las necesidades individuales. Además, daremos prioridad al desarrollo de sistemas de seguimiento y monitorización de pacientes, proporcionando una atención médica cercana y personalizada. También nos enfocaremos en crear sistemas predictivos de la evolución de enfermedades, lo que resultará en una atención médica más efectiva y adaptada a cada paciente.

Estamos convencidos de que la colaboración entre expertos clínicos e informáticos, tanto a nivel nacional como internacional, será clave para materializar nuestras innovaciones. Además, valoramos enormemente el apoyo de proyectos de investigación actuales y futuros, que nos ofrecerán la oportunidad de acceder a datos clínicos y médicos de alta calidad, mejorando así nuestros sistemas de análisis y diagnóstico.

Uno de nuestros principales objetivos es garantizar que las innovaciones y soluciones tecnológicas desarrolladas sean transferibles y accesibles para un amplio espectro de profesionales médicos y centros de salud. Para lograr esto, estableceremos acuerdos de colaboración y explotación con instituciones sanitarias, empresas del sector y otros agentes

relevantes. También buscaremos establecer convenios con organizaciones nacionales e internacionales, permitiendo el intercambio de conocimientos y tecnologías, y garantizando un impacto positivo en la atención médica a nivel global.

Entre nuestras innovaciones específicas, planeamos utilizar Inteligencia Artificial para optimizar la detección y el manejo de pacientes con enfermedades neurovasculares mediante diagnóstico digital. También nos enfocaremos en el análisis automático de nuevas modalidades heterogéneas de adquisición de imágenes oftalmológicas, lo que permitirá diagnosticar diversas patologías de manera eficiente. Nuestra visión se centra en transformar la atención médica mediante el diagnóstico temprano y personalizado de diversas patologías, empoderando a los profesionales de la salud para brindar una atención más eficaz y adaptada a cada paciente. La colaboración con expertos clínicos e informáticos, tanto nacionales como internacionales, así como el apoyo de proyectos de investigación y el establecimiento de acuerdos y convenios para la transferibilidad de nuestras innovaciones, serán fundamentales para alcanzar nuestras metas y mejorar la atención médica en los próximos cinco años.

La trayectoria científica e innovadora del grupo avala su capacidad de transferencia al sector productivo y a la sociedad los resultados de su actividad investigadora.

Así, el grupo presenta un registro de varias decenas de productos de propiedad intelectual e industrial actualmente en uso y explotación vinculados a las tecnologías inteligentes sanitarias, fruto de los desarrollos realizados en el seno de los proyectos de investigación llevados a cabo.

En los próximos años el grupo pretende continuar con esta línea presentando resultados directamente transferibles y de alto impacto para la sociedad. Se recoge aquí un resumen de los impactos principales que las innovaciones del grupo VARPA pretenden aportar.

El impacto científico-técnico esperado de este período puede abordarse desde dos perspectivas, teniendo en cuenta las áreas de investigación multidisciplinares implicadas en el mismo.

Desde el punto de vista computacional, los nuevos avances en IA fiable son de máximo interés en la actualidad a nivel mundial, tratando de ofrecer sistemas más fiables y robustos, bajo cualquier escenario complejo donde los datos recogidos presenten limitaciones, así como sistemas más informativos y explicables, ofreciendo un mejor análisis para los expertos. Este escenario es especialmente crucial en las áreas médicas, donde los datos y la recuperación y etiquetado de imágenes son comúnmente complicados, y donde las explicaciones y la información adicional son cruciales para facilitar y mejorar el trabajo de los clínicos.

Además, estos avances van a ser desarrollados y validados en áreas específicas de la imagen médica de extremo interés donde el equipo investigador presenta una actividad contrastada y activa, como son la oftalmología/neuro-oftalmología y el análisis de imagen pulmonar. Sin embargo, todos los avances alcanzados tienen el potencial de ser extrapolados a otras muchas áreas de análisis de imagen biomédica, así como a otras áreas de interés.

Desde un punto de vista clínico, cualquier avance en sistemas computacionales fiables y robustos que ofrezcan mejores cuantificaciones y caracterización de escenarios anatómicos y patológicos es de máximo interés, permitiendo estudiar mejor cualquier caso clínico. Además, la detección precoz de los casos presenta mayores oportunidades para la investigación de tratamientos, permitiendo una intervención más temprana y el adelanto de tratamientos que posteriormente pueden resultar menos eficaces. El prediagnóstico de enfermedades oftalmológicas, neurodegenerativas y pulmonares ofrece la oportunidad de probar la eficacia de intervenciones no farmacológicas.

En términos de impacto más ambicioso, se permitirá aplicar los conocimientos científicos y tecnológicos a nuevas dimensiones en las dos áreas implicadas. En resumen, además de seguir avanzando en un tema de máximo interés en la actualidad como es la IA de confianza, servirá para abordar nuevos retos dentro del estudio de enfermedades oftalmológicas/neuro-oftalmológicas y pulmonares, así como otras afecciones que puedan ser detectables de forma similar, proporcionando a los investigadores nuevas herramientas cuantitativas reproducibles e independientes en sus cálculos del error humano. Este proyecto tiene el potencial de impulsar avances significativos en el campo del diagnóstico digital de enfermedades oftalmológicas/neurooftalmológicas y pulmonares, y tendrá implicaciones de gran alcance tanto para la asistencia sanitaria como para la investigación científica.

Este impacto multidisciplinar está claramente vinculado a los Retos Globales y Competitividad Industrial Europea del Pilar II de Horizonte Europa, particularmente en el Reto "Salud", ya que la investigación propuesta no sólo permite el avance de las tecnologías basadas en la imagen médica y orientadas a la salud personalizada, sino que también permite avanzar en el diagnóstico precoz y mejorar el pronóstico de enfermedades con graves consecuencias sociales y económicas, y que afectan significativamente en mayor medida a las sociedades que envejecen.

El impacto social de soluciones como las aquí propuestas es incalculable. La implementación de sistemas de aprendizaje profundo más fiables y explicables facilitará mejor el diagnóstico precoz

y la estimación del riesgo en la práctica habitual de los clínicos, contribuyendo además a varios resultados beneficiosos, como la mejora de la calidad de vida en muchos sentidos:

Para el paciente y sus familiares, especialmente en aquellas enfermedades crónicas y degenerativas, es una oportunidad para ralentizar la evolución de la enfermedad. Además, el propio paciente estaría en condiciones de tomar decisiones sobre cómo afrontar y prepararse para la enfermedad. La oportunidad de compartir la resolución de dudas e incertidumbres entre profesional y paciente y familiares (pre-terapéutico). El afectado y la familia pueden tomar decisiones estratégicas relacionadas con dónde vivir, cómo afrontar los cambios laborales y económicos para ambos, y también aspectos legales. En pacientes "jóvenes" la detección precoz ayuda a evitar problemas derivados de la frustración de padecer síntomas leves no comprendidos que pueden asociarse a otras causas (estrés, depresión, ...) con perjuicio para la vida laboral y familiar. Puede ayudar a descartar casos con síntomas similares en personas jóvenes, pero posiblemente debidos a otras causas (pérdida de memoria o falta de concentración por estrés prolongado, etc.).

Desde el punto de vista económico, la herramienta permite una mejor previsión y dimensionamiento de los recursos que serán necesarios y de los costes que se derivarán de atender a la población con riesgo de desarrollar enfermedades crónicas y degenerativas en los próximos años, como por ejemplo, las enfermedades neurovasculares a las que habrá que hacer frente en el ámbito de la neurooftalmología. Otro impacto importante es evitar retrasos diagnósticos importantes en casos menores de 65 años, en edad laboral que pueden tener importantes implicaciones personales, laborales y económicas.

La detección precoz de la enfermedad y de las complicaciones asociadas supone una reducción drástica de los costes de tratamiento y de las comorbilidades. Dado el carácter no invasivo y accesible de la herramienta, los análisis clínicos son baratos y pueden sustituir a pruebas no asequibles e invasivas para los pacientes, ahorrando dinero al sistema público de salud y manteniendo la calidad del servicio ofrecido.

Como resultado de los distintos avances, la innovación se plasmará mediante la disposición de diferentes herramientas de apoyo al diagnóstico médico que integrarán los sistemas CAD derivados de los avances. De hecho, también las metodologías propuestas tienen un alto potencial para ser patentables. Además, las herramientas software podrían ser transferidas para su uso clínico. Por tanto, los resultados obtenidos en los próximos años son de gran interés para las empresas que desarrollan soluciones sanitarias, con las que ya colabora el equipo investigador, así como para los fabricantes de dispositivos oftalmológicos y radiológicos que

integran funcionalidades que acompañan a sus dispositivos fabricados. También en la industria farmacéutica, ya que la dotación de herramientas para el análisis de estas enfermedades puede ser de gran utilidad en el marco del estudio del impacto y evolución de pacientes con diferentes tratamientos farmacológicos.

La experiencia del grupo VARPA en la obtención de registros de software, patentes, así como la transferencia de conocimiento a través de contratos de I+D con instituciones públicas y privadas garantiza la viabilidad de estas actuaciones en ámbitos de transferencia de resultados.

Necesidades de formación

Para llevar a cabo las actuaciones planteadas y alcanzar los objetivos definidos en nuestras investigaciones, hemos identificado varias necesidades de formación y recursos adicionales que serán esenciales para el éxito de nuestro equipo. En nuestro ámbito específico de la Inteligencia Artificial aplicada a la atención médica, la necesidad de recursos hardware y software especializados es primordial, incluso más que otros recursos convencionales.

- Software y hardware especializados: Para llevar a cabo nuestras investigaciones de manera efectiva, necesitaremos acceso a recursos y software especializados, como plataformas de aprendizaje profundo, bases de datos clínicas y herramientas de procesamiento de imágenes médicas. La disponibilidad de estos recursos es fundamental para el avance y éxito de nuestras investigaciones y desarrollos. Asimismo, requeriremos infraestructuras de computación de alto rendimiento, como servidores con GPUs potentes y sistemas de almacenamiento de gran capacidad, para llevar a cabo cálculos complejos y manejar grandes volúmenes de datos e imágenes médicas. Además, será necesario contar con equipos y dispositivos médicos de última generación para la adquisición de imágenes y datos clínicos, garantizando la calidad y precisión de la información utilizada en nuestras investigaciones.

Al garantizar el acceso a estos recursos y hardware especializados, podremos optimizar nuestro trabajo y garantizar resultados más precisos y confiables en nuestras investigaciones sobre la aplicación de la Inteligencia Artificial en la atención médica. Esta inversión en recursos y hardware será crucial para alcanzar los objetivos planteados y mejorar la atención médica mediante el desarrollo de soluciones innovadoras y personalizadas.

Incorporación de la dimensión de género

Nuestro equipo entiende la relevancia de incorporar la dimensión de género en nuestras investigaciones y desarrollos en el campo de la Inteligencia Artificial aplicada a la atención médica. Para asegurar que nuestras soluciones sean inclusivas y se ajusten a las necesidades de todos los pacientes, integraremos el análisis diferencial por género en todos nuestros proyectos y líneas de investigación.

Al diseñar y desarrollar sistemas de apoyo al diagnóstico, seguimiento y monitorización de pacientes, y predicción de la evolución de enfermedades, nos comprometemos a tener en cuenta la variable de género en el análisis y procesamiento de datos clínicos e imágenes médicas. Este enfoque nos permitirá obtener resultados y modelos más precisos y adaptados a las necesidades particulares de hombres y mujeres.

A modo de referencia, en la actualidad, se ha demostrado que la inclusión de una perspectiva de género en la investigación de las enfermedades oculares y neurodegenerativas es esencial para comprender las diferencias de género en la incidencia, manifestación, tratamiento y prevención de estas enfermedades. La prevalencia de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en personas mayores de 50 años es del 9,6% en hombres y del 13,8% en mujeres.

Esto significa que, de media, las mujeres tienen un 44% más de riesgo de desarrollar DMAE que los hombres. Por otro lado, la prevalencia de la enfermedad de Parkinson (EP) en los hombres es del 1,5%, mientras que en las mujeres es del 1,2%. Esto indica que los hombres tienen un 25% más de riesgo de desarrollar EP que las mujeres. En cuanto a las patologías pulmonares, la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es del 7,5% en los hombres y del 5,5% en las mujeres, lo que indica que los hombres tienen un riesgo un 36% mayor de desarrollar EPOC que las mujeres. Es importante señalar que la COVID-19 y la neumonía también presentan diferencias notables en términos de prevalencia y factores de riesgo entre hombres y mujeres. En particular, los hombres presentan un mayor riesgo de COVID-19 grave en comparación con las mujeres, lo que se cree que se debe a una combinación de factores biológicos y de comportamiento.

Es importante señalar que estos datos son sólo un ejemplo de las diferencias de prevalencia entre hombres y mujeres en enfermedades oculares, neurodegenerativas y pulmonares, y pueden variar en función del tipo específico de población estudiada. No obstante, estos resultados sugieren que estas enfermedades pueden presentar diferencias notables entre hombres y mujeres, y que es importante tenerlas en cuenta en la investigación, el diagnóstico y el tratamiento de estas enfermedades. Así, las aplicaciones médicas concretas en las que se

desarrollarán las propuestas incluirán una revisión sistemática de la literatura existente sobre el tema, seguida de un estudio de casos y controles que incluirá la recopilación de datos clínicos y de imágenes médicas de pacientes con enfermedades oculares, neurodegenerativas y pulmonares. Por lo tanto, se tendrá en cuenta la dimensión de género en el protocolo de inclusión de pacientes para evitar sesgos en los sistemas desarrollados. Esto permitirá obtener resultados más fiables y clínicamente aplicables.

Ya hemos comenzado a aplicar esta idea en trabajos recientes, como en los siguientes estudios:

1. L. Álvarez-Rodríguez, J. de Moura, J. Novo, M. Ortega, "Does imbalance in chest X-ray datasets produce biased deep learning approaches for COVID-19 screening?", BMC Medical Research Methodology, 22 (125), 1-17, 2022.

2. L. Álvarez-Rodríguez, J. de Moura, L. Ramos, J. Novo, M. Ortega, "Analysis of Imbalanced Datasets in the Performance of Deep Learning Approaches for COVID-19 Screening from Chest X-ray Imaging: Impact of Sex and Age Factors", Kalpa Publications in Computing, 14, 174–177, A Coruña - Spain, 2023.

Además, nos esforzaremos por garantizar una representación equitativa y diversa en la recopilación y selección de datos, asegurando que nuestras investigaciones y desarrollos reflejen adecuadamente las diferencias y similitudes entre géneros. Fomentaremos la colaboración con expertos clínicos e informáticos especializados en cuestiones de género, enriqueciendo así nuestras investigaciones y desarrollos con conocimientos y perspectivas específicas en esta área.

RNASA - IMEDIR

Presentación del grupo

El grupo RNASA-IMEDIR surge en el año 1991 con el objetivo de llevar a cabo trabajos y proyectos de investigación relacionados con la Inteligencia Artificial, especialmente en el Área de Sistemas Adaptativos, aplicando las Redes de Neuronas Artificiales a la resolución de problemas complejos del mundo real, y abarcando, sobre todo, el área de la biomedicina.

Formado por alrededor de 45 miembros: 3 Catedráticos de Universidad, 11 Titulares de Universidad, 1 Contratado Doctor, 2 Profesores Ayudantes Doctor, 4 Profesores Interinos de Sustitución, 2 Profesores Colaboradores, 1 Contratado Pre-doctoral (FPI), 2 Contratados con cargo a proyecto, 14 Doctorandos, 7 Colaboradores de otras instituciones, etc.

El grupo es creado aprovechando la formación de su fundador y director, el Profesor Doctor Don Alejandro Celestino Pazos Sierra, 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 Medicina por la Universidad Complutense de Madrid y Doctor en Ingeniería Informática por la Universidad Politécnica de Madrid. Durante la trayectoria del grupo, varios de sus miembros han colaborado con distintos Laboratorios e Institutos de reconocido prestigio como GNU Lab de Georgia Tech de Atlanta (USA), Decisión System Group de Harvard Medical Scholl of Boston (USA), Collage of Computing of Georgia Institute of Technology, Laboratorio de Inteligencia Artificial de la UPM, Univ. Hull, etc.

Gracias a la obtención de fondos de las distintas administraciones públicas contratos convenciones con empresas para el desarrollo de diversos proyectos, el grupo experimenta un constante crecimiento, tanto en recursos humanos como materiales. Así, en 1998, gracias a la obtención de fondos por parte 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 que posteriormente sería "Laboratorio de Informática Médica y Diagnóstico Radiológico (IMEDIR), lo cual permite al grupo especializarse en el desarrollo de aplicaciones informáticas en Biomedicina. 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.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

El objetivo es consolidar la posición como grupo de referencia Internacional en la aplicación de técnicas y procedimientos de IA en distintos ámbitos como la biomedicina, la ingeniería civil, el sector de vehículos autónomos (aéreos, terrestres y acuáticos), el sector de e-health y envejecimiento …, el sector primario (animal y vegetal), el sector de la farmaindustria, etc.

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

1. Descripción de los proyectos colaborativos con otros grupos de LA PROPIA ÁREA.

En cuanto a la propia área se está trabajando en la obtención de un Proyecto Europeo cuyo objetivo es conseguir poner en marcha una Plataforma unificada de datos para el control y seguimiento de mujeres grávidas y neonatos en áreas transfronterizas.

Otra solicitud que se ha tramitado es la del Proyecto ERASMUS Plus para la Aplicación de Técnicas y Procedimientos de IA para deportes (fútbol, ciclismo, etc.)

2. Descripción de los proyectos colaborativos con grupos de OTRAS ÁREAS.

Título del proyecto: Tracking y análisis del comportamiento animal con técnicas de Visión

Artificial y Deep Learning

Referencia: PID2021-126289OA-I00

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación

Entidades participantes: Universidade da Coruña

Investigador responsable: Álvaro Rodríguez Tajes

Número de investigadores participantes: 3

Duración, desde: 01/09/2022 hasta: 31/08/2025

Cuantía de la subvención: 101.882,00 €

Con el motivo de la concesión del proyecto del Ministerio Animal tracking and behavior análisis with Computer Vision and Deep Learning techniques (DEEPTRACK), subvencionado con el programa Proyectos de Generación de Conocimiento 2021 Modalidad: Investigación Orientada Tipo A (ref. PID2021-126289OA-I00). Nos encontramos en desarrollo de esta nueva línea de investigación:

Se trata del Estudio animal con técnicas de Visión Artificial y Machine Learning, una investigación orientada al mundo animal en la que se pretende aplicar estar técnicas para la resolución de problemas de tracking, detección del comportamiento o supervisión del estado de los animales. Con el estudio del comportamiento individual y colectivo se pretende resolver las limitaciones hoy existentes del software actual.

Tendrá una aplicación directa en piscifactorías, ganadería y en cualquier sector en el que se existan animales vivos y se requiera supervisar su estado.

Título del proyecto: Planificación inteligente del transporte público mediante la explotación de series temporales de datos masivos geolocalizados

Referencia: PID2021-128255OB-I00

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación

Entidades participantes: Universidade da Coruña

Investigador responsable: Alfonso Orro Arcay (IP1) / Margarita Novales Ordax (IP2)

Número de investigadores participantes: 7

Duración, desde: 01/09/2022 hasta: 31/08/2025

Cuantía de la subvención: 114.950,00 €

En este caso se trata de la obtención de datos y estudio de los mismos para optimizar mobilidad urbana (buses...). Se trata de calcular tiempos de recorrido de los buses, necesidad de nuevas líneas, etc.

El transporte público es un pilar fundamental para alcanzar una movilidad sostenible y recuperar espacios urbanos para la ciudadanía. Ofrecer un transporte público eficiente, fiable, y ajustado a la demanda es clave para la captación de viajes del vehículo privado. El proyecto INTRABIGEO busca emplear la enorme cantidad de datos que se recogen de forma continua para diseñar metodologías que permitan la mejora del transporte público. Los datos a manejar se caracterizan por ser series temporales de grandes cantidades de datos geolocalizados, es decir, ubicados en un punto concreto del territorio y que se recogen de forma automática. Los sistemas de apoyo a la explotación ofrecen datos de los viajes a nivel de parada, con información, por ejemplo, del momento de paso por cada una de ellas y el instante de venta de cada tipo de billete. Los sistemas de posicionamiento permiten tener registros de la posición de una unidad de transporte público en intervalos de pocos segundos. El despliegue de diferentes tipos de sensores (espiras, sensores de bluetooth, lectores de matrículas, etc.) en numerosos puntos del territorio permite disponer de información recogida cada pocos minutos del tráfico general, tal como intensidades, densidades, velocidades instantáneas, velocidades en tramos de recorridos, así como cierta información sobre rutas empleadas. A ello puede unirse otra información, por ejemplo, la socioeconómica o la catastral, igualmente asociada a una ubicación y con series temporales. Este caudal de datos con estas características necesita metodologías específicas que permitan extraer información útil para la planificación del transporte público. El equipo multidisciplinar que participa en el proyecto reúne especialistas en ingeniería del transporte, en

sistemas de información geográfica, en técnicas de inteligencia artificial y en métodos estadísticos. Los modelos a desarrollar están orientados a los problemas específicos de planificación estratégica (cambios en líneas, diseño de la red, plataformas reservadas, etc.), planificación táctica (diseño de horarios, intervalos, unidades de transporte a utilizar) y, especialmente, a la planificación operativa (ajustes de horario, refuerzos, cortes...) a partir de las previsiones que las técnicas empleadas puedan hacer para anticiparse a problemas de operación. Los objetivos específicos del proyecto se centran en el desarrollo de técnicas basadas en: sistemas de información geográfica para la explotación de recorridos de GPS de sistemas de autobús, orientadas al análisis de las demoras en los recorridos y su modelización; el análisis comparativo de métodos estadísticos y técnicas de inteligencia artificial para la predicción de variables de operación (tiempos de viaje, hora prevista de llegada a parada) y demandas de sistemas de transporte público; y el desarrollo de técnicas para la previsión de flujos futuros de origen destino combinando estimaciones de matrices de viajes con datos de cancelaciones de tarjetas inteligentes con datos masivos. Las consecuencias de la pandemia de la COVID-19 para el transporte público también se tendrán en cuenta dentro del proyecto. El proyecto está específicamente orientado a la transferencia, por lo que se elaborará una síntesis de las técnicas desarrolladas con mayor potencial de transferencia al sector y se recogerán las aportaciones del mismo tanto en la caracterización de los problemas a estudiar como en el estudio de la transferencia de resultados.

Impacto científico técnico o internacional esperable:

Se espera que el proyecto INTRABIGEO genere metodologías novedosas desde el punto de vista científico, gracias a la combinación de disciplinas variadas como la infraestructura del transporte, los sistemas de información geográfica, las técnicas de inteligencia artificial y los métodos estadísticos. Estas metodologías se difundirán a la comunidad internacional mediante publicación de artículos y ponencias en congresos, así como un avance técnico susceptible de ser transferido a las empresas operadoras de sistemas de transporte público, a las empresas consultoras que se ocupan de la planificación y a los cuadros decisores de las administraciones titulares de los servicios. Las contribuciones planteadas, con avances en el conocimiento, se centran en los siguientes aspectos: - Nueva metodología basada en procesos de GIS para el ajuste de datos de recorridos en GPS de autobuses a la geometría teórica de los itinerarios y el análisis geográfico de las áreas de demora tanto previsibles y como no esperadas. - Cuantificación mediante técnicas estadísticas aplicadas a recorridos en GPS de las demoras provocadas por las diferentes fuentes (paradas, semáforos, otras intersecciones, etc.) y su variabilidad en sistemas de autobús. - Metodología para la explicación y predicción de demoras

y tiempos de recorrido mediante técnicas estadísticas y de aprendizaje automático a partir de datos de recorridos en GPS - Metodología para la determinación de tiempos de viaje en transporte público de aplicación general a la red, en función de las características específicas de los corredores por los que se circula, así como de las características de serie temporal (patrones semanales, horarios, estacionales), y de las variables de influencia (intensidad y densidad de tráfico, demanda de transporte público, meteorología, etc.). - Metodología de predicción de la demanda de una parada en función de las características de su entorno y de la oferta del sistema de transporte. Análisis comparativo de enfoques mediante técnicas estadísticas y de inteligencia artificial. - Aspectos prácticos para la estimación de matrices de origendestino en transporte público a partir de datos de cancelaciones en subidas. - Metodología para la determinación y contraste con datos de campo de matrices de origendestino en transporte público a partir de datos de cancelaciones en subidas elevadas a los viajes totales de la red. Esta metodología incluye la consideración simultánea de todas las líneas de la red (ya que es posible la ida en una línea y la vuelta en otra), la posibilidad de líneas circulares, de flujos a través de cabeceras, el tratamiento específico de viajes con transbordo, la actualización automática de datos de oferta, la validación individual de viajes y la selección estocástica de paradas de bajada. - Modelo predictivo de flujos origendestino futuros en una red de transporte público, tanto para anticiparse a incidencias como para predecir viajes ante modificaciones de la red.

Título del proyecto: Programa de Ciencias Marinas en Galicia - Mejora de la gestión de los embalses y realización de la estimación del acierto en el cálculo de la descarga de los embalses.

Entidad financiadora: CONSELLERÍA DO MAR - XUNTA DE GALICIA

Entidades participantes: Centro de Investigaciones Marinas (CIMA), Fundación Pública Centro Tecnológico del Mar (CETMAR), Instituto Español de Oceanografía (IEO CSIC), Instituto Español de Oceanografía (IEO - CSIC), Instituto Gallego de Formación en Acuicultura (IGAFA), Universidade da Coruña (UDC), Universidade de Santiago de Compostela (USC), Universidade de Vigo

Investigador responsable: Javier Cremades Ugarte / Juan Rabuñal Dopico

Número de investigadores participantes: 2

Duración, desde: 01/01/2022 hasta: 31/12/2025

Cuantía de la subvención: 25.000,00 €

La Aplicación de la Inteligencia Artificial y el modelado para la detección de patrones y mejora de la predicción de fenómenos extremos y sus efectos son unas de las características más importantes. En este proyecto se aplica, por un lado, para realizar modelos predictivos para detectar patrones hidrológicos, meteorológicos e hidrodinámicos y estimar la evolución del sistema atmósfera-océano-rios a escalas elevadas. Por otro, se modelizarán los efectos de los eventos meteorológicos ambientales en los ecosistemas marinos y fluviales. Acoplando diferentes modelos de simulación numérica con técnicas de IA, se mejorará la capacidad de reproducir estos fenómenos. El CITEEC participa en este proyecto desarrollando modelos de Inteligencia Artificial para el modelado de embalses, obteniendo predicciones de lluvia-escorrentía y la gestión del embalse para la estimación de la descarga del propio embalse. Se realizará sobre uno de los mayores embalses de la comunidad gallega.

Título del proyecto: Herramientas predictivas para la toma de decisiones en la gestión portuaria basada en Machine Learning. Inclusión de criterios de permanencia en atraque, onda larga y rebase

Referencia: PID2020-112794RB-I00

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación

Entidades participantes: Universidade da Coruña (UDC)

Investigador responsable: Peña González, Enrique- Rabuñal Dopico, Juan Ramón

Número de investigadores participantes: 8

Duración, desde: 01/09/2021 hasta: 31/08/2024

Cuantía de la subvención: 132.011,00 €

Los puertos constituyen polos de actividad económica estratégicos en el transporte marítimo internacional, siendo necesaria una creciente competitividad en emergencias sanitarias (Covid-19), nuevos tráficos y buques, o su transformación digital. El desarrollo de herramientas predictivas de seguridad y eficiencia es un aspecto clave. Los modelos de operatividad actuales no incluyen criterios específicos de onda larga y resonancia en las dársenas portuarias. Esto

incide en la aparición de incidencias por el comportamiento dinámico de buques atracados, un relevante reto científico con implicaciones técnicas y económicas. Otro ámbito relacionado es el rebase cuando afecta a puertos con zonas de servicio contiguas a sus diques de abrigo. En este caso las lagunas existentes son la falta de estudios con campañas de campo intensivas con condicionantes específicos, como la influencia escalar y direccional del viento, o el análisis tridimensional detallado de batimetría y asentamiento del dique.

El objetivo de este proyecto es desarrollar un paquete de herramientas de ayuda a la toma de decisiones en la gestión portuaria, orientadas a la eficiencia (modelos de predicción operativa) y la seguridad (sistema de alerta por rebase). En ambos casos se aplicarán técnicas propias de la Inteligencia Artificial (Machine Learning). La herramienta de operatividad discretizará de forma novedosa y conjunta la incidencia de la onda larga y los movimientos del buque, identificando las situaciones de acoplamiento, mediante la transformada Wavelet. De esta forma se podrán definir criterios diferenciados de entrada y permanencia en el atraque por onda corta, onda larga, viento y niebla. En el caso del rebase se añadirá un modelo novedoso por su aplicación a un puerto exterior con clima extremo y estudio detallado de efectos locales. El elevado volumen de datos necesario incluye información disponible, incrementada con nuevas campañas intensivas de monitorización del buque, eventos de rebase y parámetros océano-meteorológicos concomitantes. Para ello se aplicarán novedosas metodologías en los Puertos Exterior e Interior de A Coruña, con técnicas instrumentales para determinar la inferencia de la onda larga con registros de onda corta, o la medición de movimientos del buque atracado con un sistema de registro autónomo en continuo. Las técnicas numéricas incluirán aproximaciones diferentes de Machine Learning (DNN, SGB, RFR), aportando criterios y recomendaciones para la gestión de las instalaciones. La estructura principal de las herramientas será extrapolable a puertos con información predictiva similar, como parte de una transferencia de tecnología de amplio espectro. Además, estarán adaptadas para introducir escenarios de cambio climático como la subida nivel del mar y eventos extremos.

Título del proyecto: Predicción de la percepción estética humana mediante Inteligencia Artificial

Referencia: PID2020-118362RB-I00

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación

Entidades participantes: Universidade da Coruña (UDC)

Investigador responsable: Juan Jesús Romero Cardalda / Adrián Carballal

Número de investigadores participantes: 3

Duración, desde: 01/09/2021 hasta: 31/08/2024

Cuantía de la subvención: 60.500,00 €

Las imágenes son importantes. Si vendemos una casa o un coche a través de Internet, nos interesa que el anuncio contenga imágenes impactantes y de calidad. Muchas personas dedican horas a presentar una buena imagen en redes sociales, de ahí el éxito de Instagram. En un mundo en el que cada vez se realizan más relaciones y transacciones a través de aplicaciones informáticas (compras, comunicación entre personas), muchas decisiones se toman en función del valor estético, el atractivo o el impacto de imágenes digitales. Por ejemplo, disponer de la estimación del impacto de un anuncio de una vivienda, permite ordenar estas imágenes para emplear la mejor como primera imagen del anuncio.

La estimación del valor estético de una imagen constituye un desafío tecnológico que ha sido estudiado recientemente desde diferentes áreas como la Psicología y la Inteligencia Artificial. Existen numerosos artículos científicos y patentes comerciales relacionadas con estética computacional, si bien se trata de un área con enorme potencial de mejora. Sin embargo, no tenemos constancia de ningún sistema actual capaz de predecir el gusto estético de una persona o comunidad.

El grupo solicitante de este proyecto tiene una gran experiencia y publicaciones en Inteligencia Artificial aplicada a Estética y Arte. Ha publicado los primeros resultados en predicción de complejidad perceptual de imagen y disponen de resultados preliminares que justifican el previsible impacto comercial de este proyecto. Juan Romero ha dirigido proyectos anteriores del Ministerio de Ciencia e Innovación, participado en acciones COST, y dirigido contratos con empresas como Microsoft. Los dos IP son socios mayoritarios de una spin-off de la Universidade da Coruña centrada en este tema. El equipo de trabajo incluye a Helmut Leder, referente mundial en psicología de la Estética y Penousal Machado, galardonado con el EvoStar Award for outstanding Contribution to Evolutionary Computation in Europe. En este proyecto se aborda por primera vez, la creación de una huella estética personal (HEP). Una predicción de la valoración estética de imágenes según el gusto visual de una persona. El usuario podrá emplear esta HEP en búsquedas web o sistemas de e-commerce (como Ikea o Zara) para mostrar en primer lugar productos que respondan a la estética del individuo. Esto implicará una experiencia mejor del usuario y un ahorro importante de tiempo a la hora de buscar contenidos que tengan

relación con la estética del usuario. Se proponen dos soluciones para crear este sistema de huella estética personal. Por un lado, el uso de un CNN creado mediante técnicas de Computación Evolutiva. Por otro, el uso de transfer learning para alimentar un sistema de regresión genética masivamente paralelo basado en islas.

También se aborda la predicción de otros aspectos de la percepción estética como simetría, ritmo, complejidad, y un análisis de las relaciones entre estas entidades, basado en técnicas de ML. Además, se construirá un dataset público, que contenga las imágenes evaluadas en los diferentes aspectos de percepción estética.

3. Descripción de los proyectos colaborativos con OTRAS ENTIDADES (otros centros, empresas, etc.).

Título del contrato/proyecto: Adenda 2 de "Mantenimiento de modelos quimiométricos

usados para el control de calidad en coquización retardada"

Tipo de contrato: Contrato

Empresa o Administración financiadora: REPSOL (RTL)

Entidades participantes: UDC

Investigador responsable: José Manuel Andrade Garda

Número de investigadores participantes: 7

Duración, desde: 13/12/2022 hasta: 13/12/2023

Precio total del proyecto: 90.750,00 €

En Quimicoke lo que se hace es determinar modelos quimimétricos a partir de diferentes propiedades de los hidrocarburos que permiten determinar si el proceso de refinado se realiza o no correctamente. Esos modelos los obtienen los químicos y ahí lo que se hace desde nuestra parte es integrarlos dentro de una aplicación (a partir de matlab) que se ejecuta en cada una de las refinerías.

Título del contrato/proyecto: Nuevos conceptos para las 3 líneas E-CONFORT de emisores

Térmicos

Tipo de contrato: Contrato

Empresa o Administración financiadora: Electrodomésticos Vivero S.A.U.

Entidades participantes: UDC

Investigador responsable: José Ramón Méndez Salgueiro

Número de investigadores participantes: 11

Duración, desde: 16/09/2022 hasta: 16/08/2023

Precio total del proyecto:10.000,00 €

Consiste en la realización de un Asesoramiento o Asistencia Técnica sobre una investigación de opciones de Diseño Industrial centrada en la propuesta de nuevos conceptos para las 3 líneas E-CONFORT de emisores térmicos, que son:

1. Tecnología Fluido: Los emisores con tecnología fluido poseen en su interior un fluido térmico caloportador que proporciona un excelente rendimiento del equipo, gracias a sus características propias de alta inercia térmica. Obteniendo como resultado una agradable y homogénea temperatura superficial.

2. Tecnología Cerámica: Los emisores con tecnología cerámica poseen en su interior un elemento cerámico que potencia notablemente la inercia térmica del equipo.

3. Tecnología Seca: Los emisores con tecnologia seca cuentan con un elemento resistivo especialmente diseñado para transmitir la energía carlorífica al cuerpo del equipo y al ambiente. Con ello ofrecen una respuesta de calentamiento muy rápida.

La empresa expondrá las características de los sistemas actuales y de los requisitos de los nuevos ante el equipo investigador que trabajará mano a mano con los alumnos para la realización de las propuestas. Todas las propuestas serán presentadas ante la empresa que elegirá las más propicias para su puesta en marcha. la documentación deseada por la Empresa se entregará al final del proyecto tras la correspondiente presentación final.

Título del contrato/proyecto: Nuevos conceptos de módulos expositivos para circuito de

Ferias

Tipo de contrato: Contrato

Empresa o Administración financiadora: Asociación Galega de Artesáns

Entidades participantes: UDC

Investigador responsable: José Ramón Méndez Salgueiro

Número de investigadores participantes: 11

Duración, desde: 14/09/2022 hasta: 14/08/2023

Precio total del proyecto: 3.000,00 €

Consiste en la realización de un Asesoramiento o Asistencia Técnica sobre una investigación de opciones de Diseño Industrial centrada en la propuesta de nuevos conceptos de módulos expositivos para circuito de ferias.

La AGA expondrá las características de los módulos actuales y de los requisitos de los nuevos ante el equipo investigador que trabajará mano a mano con los alumnos para la realización de las propuestas. Todas las propuestas serán presentadas ante la empresa que elegirá las más propicias para su puesta en marcha. La documentación deseada por la Empresa se entregará al final del proyecto tras la correspondiente presentación final.

Título del contrato/proyecto: Contrato de colaboración para el desarrollo del proyecto "Start Up Radar"

Tipo de contrato: Contrato

Empresa o Administración financiadora: Asociación para la Digitalización de la Industria de Galicia

Entidades participantes: UDC Investigador responsable: Patricia Faraldo Cabana/ José Manuel Vázquez Naya

Número de investigadores participantes: 5

Duración, desde: 10/08/2022 hasta: 09/06/2023

Precio total del proyecto:7.962,92 €

En este proyecto, el equipo de trabajo compuesto por investigadores del grupo de investigación Redes de Neuronas Artificiales y Sistemas Adaptativos - Imagen Médica y Diagnostico

Radiológico (RNASA-IMEDIR) y del grupo de investigación Criminología, Psicología Jurídica y Justicia Penal en el siglo XXI (ECRIM), ambos de la UDC, realizaron un trabajo de asesoramiento técnico y legal para una empresa del ámbito tecnológico. Dicho trabajo consistió en comprobar que los sistemas y métodos de la empresa cumplen con la legislación vigente en materia de protección de datos. Para ello se realizó un análisis detallado de la arquitectura de sus sistemas, identificando aspectos que pudieran ser problemáticos y se propusieron acciones de mejora, tanto técnicas, como legales.

No podemos mencionar el nombre de la empresa por temas de privacidad. De hecho, no figura tampoco en el contrato. El contrato es entre la Asociación para la Digitalización de la Industria de Galicia (DIHGIGAL), que es quien pone el dinero y nosotros. Pero el trabajo no es para DIHGIGAL, sino para otra empresa.

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

Aunque no hay ningún resultado científico por el momento, tenemos una nueva línea de investigación, con el motivo de la concesión del proyecto del Ministerio Animal tracking and behavior análisis with Computer Vision and Deep Learning techniques (DEEPTRACK), subvencionado con el programa Proyectos de Generación de Conocimiento 2021 Modalidad: Investigación Orientada Tipo A (ref. PID2021-126289OA-I00).

Se trata del Estudio animal con técnicas de Visión Artificial y Machine Learning, una investigación orientada al mundo animal.

Estamos en fase inicial y el objetivo científico es la aplicación de estas técnicas para la resolución de problemas del mundo real como tracking, detección del comportamiento o supervisión del estado de los animales; estudiar animales de manera eficiente para reconocer comportamientos complejos en experimentos individuales y colectivos en laboratorio.

Se pretende resolver las limitaciones del software para el estudio del comportamiento animal. Tendrá una aplicación directa en piscifactorías, ganadería y en cualquier sector en el que se existan animales vivos y se requiera supervisar su estado.

Otro objetivo es el desarrollo de un nuevo algoritmo de Machine Learning, que permita realizar predicciones mediante el desenvolvimiento de ecuaciones matemáticas.

Esta línea, no financiada por ningún proyecto, está siendo llevada a cabo por el investigador Daniel Rivero Cebrián y pertenece al ámbito de la regresión simbólica. Se espera que pueda dedicarse también a problemas de clasificación.

En la actualidad, los algoritmos de Machine Learning desarrollan modelos en estructuras complejas (árboles, redes, etc.) que, aunque dan buenos resultados, presentan problemas como pueden ser que no son capaces de explicar su funcionamiento, o que son de difícil implementación. Si el modelo desarrollado es una ecuación, esto presenta una serie de ventajas, por ejemplo: - Es fácil incluirla en cualquier sistema, bien sea un sistema informático, o algo más sencillo como una hoja de cálculo. - La ecuación se puede analizar, es decir, el sistema es capaz de explicar su funcionamiento, y, además, se puede analizar el nivel de importancia de cada variable en la misma. Las ecuaciones que desarrollan tienen una estructura interna en forma de árbol, donde los nodos internos son operadores matemáticos, y el sistema realiza búsquedas locales en cada nodo para intentar sustituirlo por otros que mejoren la expresión. Para eso, cuenta con una serie de ecuaciones analíticas que permiten realizar este proceso. Los resultados están siendo muy prometedores. Se está probando en problemas de regresión, en una gran variedad de problemas, y comparados con una gran cantidad de métodos distintos. Este algoritmo es de los que mejores resultados está dando. Es importante tener en cuenta que no es posible que un algoritmo sea el mejor siempre. El inconveniente que tiene este método es que su tiempo de ejecución es más alto que los de otras técnicas.

Una nueva línea de investigación es la Aplicación de la inteligencia artificial para descubrimiento de nanoparticulas anticáncer diseñadas con métodos Green.

Esta nueva línea de investigación propone una colaboración de nuestro grupo con el grupo experimental del laboratorio de Cinética Química del Instituto de Química – Física “Ilie Murgulescu” – ICF (Academia Rumana), Bucarest, Rumania. La responsable del de ICF es la Dra. Adina-Magdalena Musuc. Los investigadores de ICF desarrollan, con métodos experimentales Green, nuevas nanoparticulas contra el cáncer. El grupo de ICF está caracterizando las propiedades físico químicas de las nanoparticulas con sus dispositivos experimentales. Nuestro grupo está desarrollando modelos de inteligencia artificial para predecir teoréticamente si las nuevas partículas pueden tener propiedades anti cáncer. Como etapa final, la Facultad de Biología de Bucarest, como colaboradores de ICF van a probar en cultivos de células si las nuevas nanoparticulas tienen actividad anti cáncer.

Después de dos estancias en ICF se convino hacer lo siguiente: Un convenio de colaboración científica entre ICF y UDC o nuestro grupo; una publicación sobre un modelo de screening de

nanoparticulas usando sus propiedades físico químicas con la ayuda de modelos de clasificación de inteligencia artificial. (El objetivo es predecir, según el modelo, si las nuevas nanoparticulas de ICF pueden tener actividad anticáncer); una publicación con la caracterización experimental de las nuevas nanoparticulas de ICF. Optar a financiación mediante proyectos nacionales en Rumania, España o internacionales en la UE para poner la base de una plataforma mixta experimental-inteligencia artificial para el desarrollo de nanoparticulas con las propiedades deseadas (extender el modelo anticancer para otras actividades biológicas contra enfermedades). En este momento, estamos trabajando en definir el convenio de colaboración por las dos partes y estamos calculando modelos de inteligencia artificial para lo screening de nanoparticulas anticancer. Actualmente, se ha firmado el convenio. La Facultad de Biología de Bucarest está comprobando la actividad de las nanoparticulas en células de cáncer y estamos obteniendo resultados. A continuación, vamos a publicar la caracterización de las nanoparticulas y aplicar a convocatorias de proyectos nacionales e internacionales.

Necesidades de formación

En el grupo se facilitan permanentemente las acciones de formación de los miembros y las asistencias a Congresos y Seminarios de formación específica. Preparamos varias jornadas de las distintas acciones de las líneas del grupo enfocándonos en la alfabetización, en Técnicas de composición avanzada e IA en los ámbitos de aplicación, como pueden ser el Personal clínico de los Hospitales, el Personal de la Armada y otros, etc.

Incorporación de la dimensión de género

En relación a esta cuestión, por supuesto, el objetivo es intentar llegar a la paridad. Debemos tener en cuenta que en la formación de la Ingeniería Informática menos del 20 % de los estudiantes son mujeres y, a su vez, no se les dan las facilidades para poder desarrollarse en este ámbito; por lo que tenemos dificultades en este campo

ÁREA 5. GENÉTICA, MICROBIOLOGÍA, MEDICINA MOLECULAR

Introducción

Actualmente, el área de Genética, Microbiología, Medicina Molecular está constituido por seis grupos, dicomosa, exprela, investigacion en microbiología, quimolmat, virologia clínica, microbiologia traslacional y multidisciplinar. Todos ellos son grupos multidisciplinares compuestos en su mayoría por investigadores clínicos y básicos y profesores de la Universidad de A Coruña de los Departamentos de Fisioterapia, Medicina y Ciencias Biomédicas, y Químicas, que cuentan con una experiencia de más de 25 años.

El área de Genética, Microbiología, Medicina Molecular tiene como objetivo común el estudio de diferentes patologías cuyo abordaje se puede abordar desde un punto de vista molecular (química biológica, biología molecular y supramolecular y/o compuestos bioactivos y biomateriales) y/o desde un punto de visto microbiológico, teniendo como base el estudio del impacto del uso de antibióticos y la aparición y tratamiento de bacterias multi resistentes, así como la generación de vacunas.

DIAGNOSTICO CONDUCTUAL Y MOLECULAR APLICADO A LA SALUD (DICOMOSA)

Presentación del grupo

El Grupo de Investigación DICOMOSA se encuadra en el área de Psicobiología del Departamento de Psicología de la Universidade da Coruña.

Los componentes del grupo tienen diferentes formaciones (Psicología, Biología, Farmacia, Medicina, así como varios Másteres y Cursos de Especialización). Con la colaboración de otros grupos de investigación nacionales e internacionales, y con un enfoque marcadamente multidisciplinar, venimos desarrollando, desde el año 1990, diversos proyectos y líneas de investigación. Nuestro interés se centra fundamentalmente en el conocimiento de los diferentes mecanismos que rigen el comportamiento humano, desde la escala molecular y celular hasta el estudio del fundamento de patologías que cursan con alteraciones de la conducta. Además, estamos abarcando el estudio de la fragilidad física y cognitiva en el envejecimiento, incidiendo

en los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a la fragilidad en adultos mayores, y desarrollamos biomarcadores que permitan su detección de forma precoz.

También abarcamos estudios sobre la exposición a diversos agentes, que las personas pueden experimentar en su actividad diaria y laboral, aspectos que afectan a la seguridad ambiental y ocupacional. En este mismo sentido estudiamos los posibles efectos celulares y moleculares de nanomateriales.

El grupo tiene su sede física en dos laboratorios: el laboratorio de Psicobiología en la Facultad de Ciencias de la Educación, y el laboratorio de Toxicología en el Edificio de Servicios Centrales de Investigación, ambos en el campus de Elviña.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

Caracterización de los cambios en las interacciones de la red cerebral asociados con el tratamiento hormonal cruzado (THC) en hombres y mujeres jóvenes y adolescentes transgénero desde un enfoque basado en datos de todo el cerebro.

- Investigación de los cambios funcionales espaciotemporales que subyacen al inicio del THC en la población transgénero.
- Caracterización de las diferencias del conectoma estructural de todo el cerebro en la población transgénero antes y después del inicio del THC, respecto a la población cisgénero.
- Investigación de las interacciones entre la metilación del ADN y la conectividad funcionan en la población transgénero.
- Estudio de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de fragilidad, física y cognitiva, en personas mayores, y desarrollo de biomarcadores que permitan su identificación temprana.
- Identificación de los factores de riesgo – a nivel genético, fisiológico y de estilo de vida para el desarrollo de fragilidad en el envejecimiento.
- Determinación de la toxicidad asociada a la exposición a nanomateriales, específicamente a aquellos diseñados para futuras aplicaciones biomédicas.
- Desarrollo, optimización y validación de nuevos biomarcadores moleculares y genéticos para ser utilizados en estudios de biomonitorización en poblaciones humanas expuestas a potenciales contaminantes ambientales u ocupacionales.

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

Línea de Investigación 1 – Estudio genético y epigenético de la Incongruencia de género.

La incongruencia de género (IG) se define como un convencimiento íntimo y profundo de discrepancia entre el sexo asignado al nacer y el género (ICD-11). Es un rasgo humano complejo asociado a factores sociales, hormonales, genéticos y epigenéticos, que originan a su vez un perfil neuropsicológico específico.

Desde el grupo DICOMOSA se analiza la integración de datos genéticos, epigenéticos, conductuales, neuropsicológicos y cerebrales en la población transgénero adulta y juvenil, antes y después del tratamiento hormonal cruzado.

Una de las hipótesis actuales de nuestro grupo sugiere que la IG podría estar relacionada con una diferenciación sexual diferente del cerebro, no concordante con el sexo asignado al nacer, como resultado de cambios en la secuencia de ADN de los genes de los receptores de estrógenos α-β y el gen del receptor de andrógenos, así como de la aromatasa, enzima responsable de la conversión de los andrógenos en estrógenos a nivel cerebral. Estos cambios en la secuencia del ADN implicarían una variabilidad en la sensibilidad de los receptores hormonales, provocando a su vez una vulnerabilidad genética.

Línea de Investigación 2 – Estudio citogenético y molecular en personas con alteraciones cromosómicas o génicas que afectan a la conducta.

Desde 1990 se han estudiado diferentes patologías, siendo el síndrome de Turner la mejor desarrollada. Se han determinado un gran número de mosaicos ocultos, presencia del cromosoma Y, alteraciones estructurales que afectan al centrómero de los cromosomas X e Y, y presencia de fragmentos no detectados mediante citogenética clásica. El estudio molecular ha permitido establecer una gran variabilidad en la dotación cromosómica de los individuos Turner que, en parte, permite explicar su alta variabilidad fenotípica, tanto morfológica como conductual.

Línea de Investigación 3 – Fragilidad física y cognitiva en el envejecimiento.

El rápido envejecimiento de la población mundial está causando un fuerte impacto sobre la sociedad y la salud. Una mayor esperanza de vida puede acompañarse de vivir más años con enfermedades neurocognitivas, lo que se traduce en una reducción de la calidad de vida y un mayor incremento en la demanda sociosanitaria. Dada la gran heterogeneidad del deterioro funcional en el envejecimiento, el concepto de fragilidad se ha introducido para representar de manera más adecuada la edad biológica frente a la cronológica. Además, la fragilidad física

puede acompañarse de un cierto grado de deterioro cognitivo. Dado que en sus fases iniciales la fragilidad puede ser revertida, su detección de forma temprana es crucial. En esta línea de investigación profundizamos en los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a la fragilidad en adultos mayores, y desarrollamos biomarcadores que permitan su detección de forma precoz.

Línea de Investigación 4 – Nanotoxicología.

La industria de la nanotecnología se encuentra en pleno desarrollo y la cantidad de productos de consumo que contienen nanomateriales (NM) crece exponencialmente. Los NM se utilizan para múltiples aplicaciones incluyendo, entre otras, en cosmética, higiene, alimentación, electrónica, energía, construcción, pinturas, textiles, y un creciente número de productos para uso biomédico. Por ello, resulta de crucial importancia determinar las consecuencias de la interacción de los NM con los sistemas biológicos, a fin de garantizar su uso de forma segura tanto para consumidores y pacientes como para trabajadores. En esta línea de investigación se determinan los efectos a nivel celular y molecular de la exposición a distintos NM, profundizando en sus mecanismos de acción y analizando los factores que influyen en su biocompatbilidad.

Línea de Investigación 5 – Seguridad ambiental y ocupacional.

Los seres humanos estamos expuestos a una gran variedad de agentes químicos, presentes en el medio ambiente que nos rodea, en los productos que utilizamos de forma habitual, y también en ocasiones como consecuencia de las labores ocupacionales. El análisis mediante biomarcadores de los efectos que estos agentes potencialmente puedan causar sobre la salud humana – específicamente sobre el desarrollo de patologías a medio o largo plazo, particularmente aquellas que implican al sistema nervioso – así como la determinación de los factores que determinan la susceptibilidad ante estos efectos, son el principal objetivo de esta línea de investigación.

Proyectos colaborativos

− Grupo de Investigación en Gerontología (área de envejecimiento, inflamación y medicina regenerativa): con este grupo trabajamos en estrecha colaboración en el desarrollo de una de nuestras líneas de investigación principales, centrada en el estudio del deterioro cognitivo y físico en el envejecimiento. En concreto,

estudiamos los factores de riesgo asociados con la fragilidad en personas mayores,

así como las relaciones temporales entre la función cognitiva y la fragilidad física.

− Grupo de Reumatología (área de envejecimiento, inflamación y medicina regenerativa): en el marco de la línea de investigación sobre deterioro cognitivo y físico en el envejecimiento, colaboramos con este grupo en el estudio de los factores de riesgo genético asociados al desarrollo de la fragilidad física en personas mayores.

- Proyectos colaborativos con otras entidades:

- Departamento de Psicobiología de la UNED (Madrid). Con este grupo trabajamos en estrecha colaboración en el desarrollo de la línea de investigación centrada en el estudio cerebral, genético y epigenético de la Incongruencia de género (IG), antes y después del tratamiento hormonal cruzado.

- Unidades de género de los Hospitales Clínic de Barcelona y Hospital Regional Universitario de Málaga. Con estas unidades trabajamos en estrecha colaboración en el desarrollo de la línea de investigación centrada en el estudio genético y epigenético de la IG en jóvenes adultos y adolescentes, antes y después del THC.

- Departamento de endocrinología de los Hospitales Clínic de Barcelona y el Hospital Universitario de Ghen (Bélgica). Con estos departamentos trabajamos en el desarrollo de la línea de investigación centrada en el estudio hormonal, cerebral, genético y epigenético de la IG en jóvenes adultos y adolescentes, antes y después del THC.

- Grupo del Dr. Lawrence Layman en el laboratorio Reproductive Endocrinology & Infertility en la Universidad de Augusta, USA. Con este grupo trabajamos en el desarrollo de la línea de investigación centrada en el estudio genético de la IG.

− Grupo Nanoself (CICA, Universidade da Coruña): este grupo se dedica a la síntesis de materiales nanoestructurados, abarcando tanto proyectos de ciencia básica como el desarrollo de biosensores para el diagnóstico temprano de patologías diversas. Nuestra colaboración se centra en el testado en líneas celulares establecidas de la biocompatibilidad de algunos de esos nanomateriales sintetizados, específicamente aquellos diseñados para finalidades biomédicas. Nos centramos en la determinación de la capacidad de los nanomateriales de penetrar en las células, así como en sus efectos tanto citotóxicos como genotóxicos.

− Grupo NEUROVER (CICA, Universidade da Coruña): este grupo estudia tanto la organización anatómica a nivel estructural y ultraestructural como el desarrollo del sistema nervioso central

de los peces. Estamos realizando estudios en colaboración en el campo de la nanotoxicología, en los que evaluamos los posibles efectos biológicos de los nanomateriales tanto in vitro en líneas celulares establecidas como in vivo en embriones de pez cebra, especialmente interesantes en la determinación de los efectos sobre el desarrollo y a nivel comportamental.

− Grupos participantes en la acción COST hComet (CA15132 "The comet assay as a human biomonitoring tool): la colaboración establecida gracias a la participación en la acción COST, junto con grupos de 30 países de todo el mundo, continúa tras la finalización de la acción. Nuestra colaboración está centrada en la realización de una serie de trabajos de cara a la estandarización de las distintas metodologías basadas en el ensayo del cometa, a fin de que reducir su variabilidad, aumentar su precisión y fiabilidad, para que puedan ser utilizadas como biomarcadores de distintos tipos de daño en el ADN y su reparación, tanto a nivel clínico como de salud ambiental y ocupacional. − Grupo del Departamento de Saúde Ambiental del Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (Oporto, Portugal): con este grupo colaboramos de forma ininterrumpida desde hace unas dos décadas. Realizamos trabajos conjuntos tanto en nuestra línea de investigación en nanotoxicología, llevando a cabo estudios complementarios sobre los riesgos asociados a la exposición a nanomateriales, como en la línea de deterioro cognitivo y físico en el envejecimiento, comparando posibles biomarcadores en poblaciones españolas y portuguesas.

− Grupo del Advanced Technology Center for Aging Research del IRCCS INRCA (Ancona, Italia): dentro de nuestra línea de investigación sobre el deterioro cognitivo y físico en el envejecimiento, colaboramos con este grupo abordando la posible relación existente entre la viremia por Torquetenovirus y la fragilidad física y el deterioro cognitivo en el envejecimiento.

− Grupo del Department of Psychiatry de la University of Maryland School of Medicine (Baltimore, MD, USA): asimismo en el contexto de la línea de investigación sobre el deterioro cognitivo y físico en el envejecimiento, estamos realizando con este grupo investigaciones sobre la posible asociación de la fragilidad, la disfunción cognitiva y la depresión en mayores con la infección con Toxoplasma gondii.

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

Mejora de los procesos asistenciales en las Unidades de género españolas. Nuestros datos de las interacciones de la red cerebral asociados con el tratamiento hormonal cruzado (THC) en hombres y mujeres jóvenes y adolescentes transgénero, así como la investigación de los cambios

funcionales espaciotemporales que subyacen al THC en la población transgénero, la investigación del conectoma estructural de todo el cerebro en la población transgénero antes y después del THC, y las posibles interacciones entre la metilación del ADN y la conectividad funcional cerebral, sin duda redundarán en un mejor conocimiento de los efectos del tratamiento hormonal cruzado en la población transgénero, y por lo tanto en los procesos asistenciales en la Unidades de género españolas.

- Mejora de la identificación de la fragilidad física y cognitiva en las personas mayores, mediante la aplicación de biomarcadores moleculares y neuropsicológicos que permitan su detección de forma temprana, de forma que sea posible la implementación de acciones preventivas que ayuden a ralentizar o incluso a revertir el deterioro, lo cual se ha demostrado posible en sus estadios iniciales.

- Determinación de la toxicidad/seguridad de nanomateriales diseñados para aplicaciones biomédicas, mediante estudios sobre su capacidad para penetrar en diferentes tipos de células y para ejercer efectos diversos a nivel molecular y genético.

Necesidades de formación

Cursos de formación en diversos procedimientos bioinformáticos serían recomendables para profundizar en el análisis de los datos obtenidos en las líneas de trabajo sobre el deterioro cognitivo y físico en el envejecimiento y sobre los determinantes genéticos y epigenéticos de la incongruencia de género.

La asistencia a congresos, tanto nacionales como internacionales, es necesaria para realizar la difusión de los resultados obtenidos en los distintos proyectos en marcha, así como para establecer contacto con expertos en las diferentes áreas con los que poder potencialmente establecer futuras colaboraciones.

Incorporación de la dimensión de género

En todas aquellas investigaciones que no se realicen con líneas celulares establecidas, se tendrá en cuenta el género como posible factor modificador de los resultados obtenidos en las distintas poblaciones (animales o humanas). Para ello, o bien se procurará una distribución equitativa de ambos sexos en los grupos a analizar o, si esto no es posible, se considerará esta variable en el análisis estadístico de los resultados.

INVESTIGACIÓN REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA Y APLICACIONES (EXPRELA)

Presentación del grupo

EXPRELA es un grupo de investigación con una larga trayectoria en Bioquímica y Biología Molecular. Los temas de investigación del grupo están relacionados con el control de la expresión génica a través de mecanismos diversos: factores de transcripción, lncRNAs, e interactomas, desarrollando proyectos orientados a la biomedicina con aplicaciones en diagnóstico y terapia. El grupo estudia también la estructura y función de proteínas y otras biomoléculas con aplicaciones biotecnológicas, biomédicas o nutricionales.

El grupo EXPRELA cuenta con espacios de laboratorio en la Facultad de Ciencias y en el Centro de Investigación Multidisciplinar en Química y Biología (CICA) de la Universidad de la Coruña. Está también integrado funcionalmente en el INIBIC dentro del área 5 (Genética, Microbiología, Medicina Molecular).

Línea de investigación 1 – Regulación de la expresión génica y cáncer.

En esta línea, los proyectos activos del grupo EXPRELA se centran en el cáncer de ovario, cuyo principal reto se orienta en conseguir un diagnóstico inicial antes de que la enfermedad alcance un estadio de peor pronóstico. EXPRELA investiga las interacciones lncRNA-HMGB que puedan ser detectadas en estadios tempranos de la enfermedad, así como profundiza en el conocimiento de las secuencias implicadas en la interacción entre ambos tipos de moléculas, buscando posibles dianas terapéuticas. También se buscan neoantígenos peptídicos derivados de lncRNAs de alta expresión en cáncer de ovario que puedan interacionar con los receptores de linfocitos B infiltrados en el tumor.

Línea de investigación 2 Sistemas de expresión y modificación de proteínas con aplicaciones industriales, sanitarias y nutricionales.

En esta línea, EXPRELA está trabajando en el escalado y valorización comercial de un proceso biotecnológico desarrollado en anteriores proyectos. El objetivo es la obtención de

xilooligosacáridos (XOS), de distintos pesos moleculares y propiedades funcionales y tecnológicas, para su incorporación final como ingredientes alimentarios. Para ello se parte de una generación enzimática (empleando endo-xilanasas fundamentalmente) y eficiente a partir de paja de trigo. A través de otro proyecto financiado se pretende adaptar este proceso a la utilización de las macroalgas marinas. Además, se estudia el efecto prebiótico de los XOS en células de mamíferos, principalmente evaluando la capacidad antiadipogénica y antiinflamatoria. También se estudia cómo la microbiota intestinal humana de individuos obesos es modificada por los XOS derivados de la paja de trigo y de las macroalgas.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

Con respecto a la Línea de investigación 1, el grupo pretende:

-Encontrar lncRNAs útiles para el diagnóstico precoz de cáncer de ovario mediante biopsia líquida.

- Encontrar neoantígenos derivados de lncRNAs que puedan utilizarse para mejorar la respuesta inmune contra el tumor.

Con respecto a la Línea de investigación 2, el grupo pretende:

- Elucidar el efecto prebiótico *in vitro* de XOS obtenidos de paja de trigo y macroalgas marinas y su efecto sobre el eje microbiota intestinal-obesidad.

- En función de los resultados obtenidos se pensaría en utilizar los XOS con pacientes sometidos a cirugía bariátrica, así como en ampliar estos estudios a otros prebióticos/productos nutracéuticos, derivados de proyectos del grupo, y a enfermedades oncológicas o autoinmunes.

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

Línea de investigación 1

La línea en cáncer de ovario mantiene desde el año 2015 una estrecha colaboración con la oncóloga María Quindós Varela (CHUAC) y con la investigadora Angélica Figueroa del grupo de Plasticidad Epitelial y Metástasis integrada en el área 3 (Neurociencias, Oncología y Hematología), así como con el grupo de la plataforma de proteómica, a través de dos proyectos FIS. El segundo titulado “Búsqueda de Interacciones HMGB-lncRNAs útiles en diagnóstico cáncer

de ovario (OVARNAPROMA)" finaliza en junio de 2023 tras haber pedido una prórroga debido a la interrupción por la pandemia COVID-19.

También mantenemos una colaboración con María Carmen Arufe Gonda y Juan Fafian Labora del grupo de Terapia Celular y Medicina regenerativa a través de un proyecto semilla disruptivo del Centro Interdisciplinar de Química y Biología de la Universidad de A Coruña (CICA) títulado "Discovering new therapeutic pathways involved in the paracrine ferrotosis mediated by small extraclelular vesicles in epithelial ovarian cancer (FERRSEV)".

En un proyecto recientemente iniciado y financiado por el Plan nacional del Ministerio titulado "Inmunointeractoma de receptores linfocíticos y pequeños péptidos derivados de lncRNAs específicos de Cáncer de Ovario (IMLONGOC)" colaboramos con el servicio de Ginecología, el Biobanco y el Servicio de Anatomia Patológica del CHUAC.

Estamos también desarrollando un proyecto Semilla "Identificación de biomoléculas funcionales asociadas aHMGB1 y HMGB2 que modulan la progresión del cáncer de ovario epiteliala través de vesículas extracelulares (VEKOHMGB)" financiado por la Fundación Novoa Santos en el que colaboramos con el servicio de proteómica del INIBIC.

Línea de investigación 2

Esta línea mantiene una colaboración entre el grupo EXPRELA (Área 5) y el grupo del Área 2 denominado "Enfermedades Endocrinas Nutricionales y Metabólicas" coordinado por el Dr. Fernando Cordido a través de un proyecto semilla disruptivo del Centro Interdisciplinar de Química y Biología de la Universida de A Coruña (CICA) tituladp "Variaciones del microbioma y los ácidos biliares gastrointestinales tras cirugía bariátrica en pacientes obesos y su relación con cambios metabólicos" iniciado en octubre de 2021. Este proyecto se está realizando en colaboración con la Dra. Susana Sangiao Alvarellos. Aunque su finalización estaba prevista para noviembre del 2022 se sigue trabajando y analizando las muestras debido a que la pandemia de COVID ha provocado una reducción considerable del número de cirugías bariátricas realizadas en el CHUAC durante el año 2022, lo que ha provocado un retraso en la recogida de muestras de los pacientes antes y tres meses después de la cirugía. Actualmente disponemos de muestras de pacientes sometidos tanto a baipás gástrico en Y de Roux como de pacientes sometidos a manga gástrica, además de individuos control. Se ha realizado la extracción de ADN a partir de las muestras fecales obtenidas de los pacientes y de los controles y se ha procedido a su envío a un servicio externo (Novogene) para realizar la secuenciación masiva mediante *shotgun*. Por el

momento, nos encontramos en fase de re-secuenciación, metagenómica con mayor profundidad de algunas de las muestras tomadas de pacientes antes y después de cirugía bariátrica, y faltaría el análisis final de estos resultados.

Se espera mantener la colaboración iniciada con la Dra. Susana Sangiao Alvarellos mediante la participación en próximos proyectos relacionados con la temática del proyecto cooperativo semilla para lo que se solicitará ayuda de financiación en convocatorias públicas y/o privadas.

- **Mantenemos abiertas colaboraciones internacionales con distintos grupos en la línea de investigación 1:**

Con el grupo del Dr Adnane Achour del Karolinska Institutet (Estocolmo, Suecia) para proyectos de biología estructural disruptivos para el estudio de proteínas multidominio relacionadas con enfermedades humanas de baja incidencia.

Con el grupo del Dr Fabrice Neiers de la Universidad de Burgundy, Dijon (Francia) para un proyecto de biología estructural relacionado con el origen y evolución de la resistencia a determinados insecticidas.

Con el grupo del Dr. Bruno Costa Silva en el Champalimaud Clininal Centre (Lisboa, Portugal) para estudios in vivo de biodistribución de vesículas extracelures de diferente naturaleza en ratones.

Mantenemos abiertas colaboraciones nacionales con distintos grupos:

Con la Dra. Ana Paula Vega Gliemmo (Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, IDIS) en proyectos relacionados con la evaluación bioquímica, biofísica, estructural y funcional de variantes de significado incierto para mejorar en el diagnóstico y manejo de pacientes con cáncer hereditario.

Con el Dr. Jose M. Perez-Victoria del Instituto de Parasitologia y Biomedicina "Lopez-Neyra" (Granada) para el desarrollo de cepas de levadura multi-sensible que sirvan como herramienta en diversos proyectos basados en cribados de alto rendimiento (HTS).

Con el Dr. Rafael Fernández Leiro, del CNIO para colaboraciones en el campo de la Biología Estructural.

- **También mantenemos diferentes colaboraciones cojn respecto a la Línea de investigación 2**

✓ Proyecto del MICIN coordinado con un grupo de la Universidad de Vigo (Dra. María Luisa Rúa). Título: LAS MACROALGAS MARINAS COMO FUENTES EMERGENTES DE XILOOLIGOSACARIDOS Y ESTUDIO DE SUS EFECTOS PREBIÓTICOS. Acrónimo: BLUE-XOS. Referencia: PID2021-126194OB-C22. Duración: 01/09/2022 hasta 31/08/2025. En fase inicial de puesta a punto metodológica.

✓ Proyecto del MICIN DE «PRUEBA DE CONCEPTO» en colaboración con un grupo de la Universidad de Vigo (Dra. María Luisa Rúa). Título: ESCALADO Y VALORIZACION DEL PROCESO DESARROLLADO DENTRO DEL PROYECTO PRODIXOS PARA LA GENERACION ENZIMATICA DE XOS A PARTIR DE PAJA DE TRIGO PARA APLICACIONES ALIMENTARIAS. Acrónimo: BIG-PRODIXOS. Referencia: PDC2022-133820-I00. Duración: anualidades 2022-23 y 2023-2024. En fase inicial de preparación de las muestras y las enzimas para el escalado.

✓ Proyecto de la Axencia Galega da Calidade Alimentaria (Código de procedimiento MR331A; Ayudas para el apoyo de proyectos piloto, desarrollo de nuevos productos, prácticas, procesos y tecnologías en el ámbito agroforestal) con la Estación Fitopatológica de Areeiro y las empresas Lúpulo, S. C. G; Glecex S. L y Orballo, S. L. Número de expediente: EXP nº FEADER 2021/026ª. Título: EMPLEO DE MODELOS MATEMÁTICOS EN PRODUCTOS NUTRACÉUTICOS A BASE DE TÉ Y LÚPULO. Duración: desde 1-4-2021 hasta 31-7-2023. En las anualidades previas se ha conseguido una bebida fermentada en base al té y al lúpulo novedosa, con presencia de probióticos (*Saccharomyces boulardii* y *Lactiplantibacillus plantarum*), con mayor capacidad antioxidante, antiinflamatoria y con mayor contenido en compuestos bioactivos que el propio té y la bebida fermentada tradicional en base al té, la kombucha. Actualmente se está optimizando el proceso aplicando métodos estadísticos consistentes en el diseño de planes factoriales completos y el estudio de la influencia de diferentes variables sobre la concentración final de compuestos bioactivos y la capacidad antioxidante y antiinflamatoria. Además, se ha planificado un escalado del proceso.

De cara a la finalización de un proyecto anterior de la Diputación de A Coruña titulado “Proteína GALGOS: Estudos de cristalización e produción de oligosacáridos fucosilados” (convocatoria 2021) se ha establecido recientemente una colaboración con un grupo de Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Santiago de Compostela (Dr. José Blanco), para estudiar la

inmovilización de una nueva beta-galactosidasa termoestable (en trámite de patente) para su uso en la producción de otros prebióticos a partir de lactosuero, como GOS (galacto-oligosacáridos) y FucOS (oligosacáridos fucosilados presentes en la leche materna). El cierre del proyecto está pendiente de la obtención de los resultados de estos experimentos.

Por otra parte, se ha establecido una colaboración con la profesora Dra. Sara Isabel Da Cruz Silvério del Centro de Engenharia Biológica de la Universidade do Minho (Portugal) para el estudio de una beta-galactosidasa del hongo *Penicillium brevicompactum*. Actualmente la profesora está realizando una estancia de tres meses en nuestro laboratorio (de marzo a mayo del 2023) dentro del Programa Iacobus para realizar la purificación y caracterización bioquímica de la enzima así como para determinar su potencial en la producción de prebióticos.

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

Línea de investigación 1

Los resultados derivados del proyecto IMLONGOC permitirían el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas en el cáncer de ovario, lo que supondría un enorme avance en aquellas patologías oncológicas con baja respuesta inmunológica. En este sentido, una de las aplicaciones más relevantes de los nuevos antígenos descubiertos sería el desarrollo de vacunas que estimulasen una respuesta inmunitaria cómo tratamiento único que actuara como refuerzo de respuestas inmunitarias antitumorales preexistentes, o tratamiento combinado con agentes antineoplásicos alternativos (anticuerpos monoclonales, fármacos quimioterapéuticos, entre otros).

Los resultados derivados del proyecto IMLONGOC son también de particular interés para aquellos tumores con baja tasa de mutaciones (TMB, Tumour Mutational Burden), y el concepto podría extenderse a otros cánceres de TMB que no respondan a la inmunoterapia. Como consecuencia de ello, el grupo EXPRELA abordará en el futuro la búsqueda de neo-péptidos derivados de lncRNA en otros tipos de cáncer susceptibles de obtener financiación para su estudio.

Línea de investigación 2

A partir de los proyectos del MICIN, en el caso de que se demostrase el efecto prebiótico, antiadipogénico y/o antiinflamatorio de los XOS estudiados, el siguiente paso sería dar el salto

a la investigación con modelos animales (ratones humanizados) y a continuación a los ensayos clínicos con humanos, con la idea final de comercializar un nuevo suplemento nutricional con acciones beneficiosas sobre la salud demostradas (nutracéutico).

Necesidades de formación

Sugerimos de acuerdo a nuestras necesidades y propósitos las siguientes temáticas de formación:

- Herramientas bioinformáticas para el análisis de genomas, transcriptomas e interactomas
- Manejo y capacitación de equipamientos disponibles en el INIBIC y que no estén atendidos por personal técnico especializado.
- Acceso a la realización de horas prácticas en el animalario del INIBIC para conseguir las horas necesarias para la capacitación y licencia en la utilización de animales de laboratorio.
- Cell-sorting (prestaciones asimilables al ejemplo descrito: SONY MA900 Multi-application Cell Sorter)
- Citometría de flujo (prestaciones asimilables al ejemplo descrito: CCD based flow cytometry Luminex)
- Digital-PCR
- Realización y cuantificación de inmunohistoquímica en cortes de tejido

Incorporación de la dimensión de género

Línea de investigación 1

La dimensión de género está incorporada en la propia temática de la línea, ya que se centra en cáncer de ovario que afecta a mujeres y recientemente se ha hecho público que el número de estudios sobre cáncer en hombres es superior al de mujeres. Por otra parte, si en los próximos años extendemos el estudio de biomarcadores o la búsqueda de neoantígenos a otros tipos de cáncer propiciaremos en los reclutamientos de pacientes para la toma de muestras una equidad de género.

Línea de investigación 2

La obesidad es una patología que afecta a más mujeres que hombres, lo que será tenido en cuenta de forma que al menos el 50% de las muestras de heces sean tomadas de mujeres, y los resultados serán analizados y presentados en función de este parámetro.

INVESTIGACION EN MICROBIOLOGIA

Presentación 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.

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).

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.

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.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo y Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

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.

Línea de investigación 1: BAC-Vaccines . IP: Germán Bou

Esta línea de investigación comparte objetivos comunes con la línea 3. Como objetivos propios está el desarrollo de vacunas bacterianas que puedan hacer frente a las bacterias resistentes o multirresistentes. Se va a proceder a un cambio de diseño en las mismas para soslayar los potenciales problemas de toxicidad en las mismas respecto al diseño anterior. Se va a solicitar financiación a la AES para lograr estos desarrollos. Se va a focalizar en el desarrollo de una vacuna basada en ARNm frente a *Pseudomonas aeruginosa.*

Línea de investigación 2: Microbioma y Salud. IP: Margarita Poza.

Recientemente, la IP de esta línea ha recibido financiación del ISCIII (PI23/00696, 2024-2026) para el desarrollo de un proyecto de microbioma y cáncer colorrectal. Se trata de un proyecto multicéntrico y multidisciplinar en el que participan biólogos moleculares, microbiólogos, oncólogos, cirujanos y patólogos de los 7 hospitales públicos gallegos, además de estadísticos y bioinformáticos, en el que se plantean los siguientes objetivos:

1**.** Diseño de un kit de diagnóstico temprano y no invasivo de cáncer colorrectal (CCR) basado en microbioma. Para ello, se usará la información genética de una colección de aproximadamente 10 bacterias anaerobias (Patente en marcha) descritas en nuestro proyecto anterior sobre Microbioma y CCR (PI20/00413), todavía vigente en 2023. Se emplearán muestras de heces de una cohorte de 500 pacientes de CCR procedentes de los 7 hospitales públicos gallegos y de sus convivientes sanos. Los resultados serán validados y los datos sometidos a análisis estadístico para conocer su valor predictivo, de cada una de las bacterias por separado y en diferentes combinaciones, como biomarcadores de CCR. Además, se prevé probar nuevos métodos diagnósticos empleando tecnologías novedosas. Se ha hecho una solicitud de patente (CRC-biomarks, No. 243820784) y se espera transferencia y explotación y la posibilidad de montar una *spin-off*.

2. Estudio del papel de las bacterias anaerobias orales en la carcinogénesis. Para ello, se recogerán muestras orales e intestinales, incluyendo tejidos tumorales de una cohorte de 100 pacientes de CCR de nuestra área sanitaria (CHUAC). Sobre esas muestras se contempla realizar estudios metatranscriptómicos que nos permitan comparar los perfiles de expresión génica de bacterias anaerobias descritas en el proyecto anterior PI20/00413 (Patente en marcha) y arrojar luz sobre su posible translocación desde la región oral hacia el colon mediante estudios filogenéticos y de genómica comparativa. Además, se propone realizar una amplia batería de experimentos de infección y co-infección de líneas celulares de colon, acompañada de un análisis posterior de marcadores tumorales, de inflamación y de proliferación. Por último, se prevé el diseño de un "colon en un chip", esto es, un dispositivo en el que se simule el microambiente del colon mediante tecnología de microfluídica y que permita la realización de ensayos de infección y análisis.

Asimismo, al ser el estudio del microbioma transversal, el equipo colabora en otros proyectos con servicios de neumología, cardiología, odontología y endocrinología, entre otros. En la actualidad, se ha solicitado financiación para llevar a cabo algunos de estos proyectos, que se prevé se continúen en los próximos 4 años.

Línea de investigación 3: Nuevas estrategias antimicrobianas. IPs: Alejandro Beceiro, Jorge Arca e Isaac Alonso.

La lucha frente a bacterias patógenas ha llegado a un punto de inflexión en el que es necesario el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas, principalmente debido a la creciente resistencia a los antibióticos actuales. En los últimos años la OMS ha establecido un Plan de Acción Mundial para hacer frente a la resistencia a los antibióticos. El mal uso de los antibióticos y la escasa inversión en el desarrollo de nuevos medicamentos en este campo han hecho que en las dos últimas décadas se hayan comercializado muy pocas alternativas reales para el tratamiento de las infecciones causadas por estos patógenos multirresistentes. Las limitaciones impuestas al desarrollo de nuevos antibióticos por consideraciones éticas y reglamentarias, junto con el modesto rendimiento de las inversiones, hacen que la investigación en esta área sea poco atractiva. En este contexto, es necesario y urgente el diseño y la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas antimicrobianas. Aquí proponemos una línea con el objetivo principal de estudiar los mecanismos de resistencia, avaluar nuevas dianas terapéuticas y desarrollar nuevas alternativas antimicrobianas frente a los patógenos con interés CRÍTICO en la lucha

contra la resistencia a los antibióticos. Tres proyectos nacionales, varios autonómicos y privados, permitirán desarrollar los objetivos planteados en esta linea.

Linea de investigacion 4: Técnicas rápidas espectrométricas para el diagnóstico microbiológico. IP: Marina Oviaño

Las tecnologías OMICs, son un nuevo campo de investigación en el que todos los datos biológicos obtenidos a partir de distintos estudios, incluyendo la genómica, transcriptómica, proteómica, lipidómica y otras espectroscopías como el IR están ampliamente recogidos, integrados y analizados para descifrar la naturaleza biológica de los organismos vivos. En concreto la espectrometría de masas MALDI-TOF es una técnica que permite obtener espectros de masas de compuestos biológicos de forma rápida y sencilla. Esto le ha llevado a ser una herramienta muy útil dentro de la microbiología clínica. Las posibilidades de expansión de esta tecnología son múltiples, desde identificación de microorganismos, detección de resistencias antimicrobianas, tipado epidemiológico. En esta línea trabajaremos en colaboración con la línea 3 y con otros grupos para buscar soluciones rápidas de diagnóstico y detección de resistencias junto con el tratamiento masivo de los datos generados con herramientas de inteligencia artificial de forma que podamos abordar los problemas asistenciales desde un punto de vista global y dinámico.

Línea de investigación 5: Epidemiología Basada en Aguas Residuales. IP: Margarita Poza.

El equipo de esta línea ha estado trabajando en el proyecto COVIDBENS de epidemiología de SARS-CoV-2 en agua residual del área metropolitana de A Coruña. En los próximos años, el equipo seguirá rastreando muestras de agua residual en busca de posibles patógenos, pero centrará sus próximos esfuerzos en el estudio de bacterias resistentes en el agua residual, algo que ya ha venido haciendo en los últimos años. El equipo estará alerta ante la posibilidad de que se den brotes epidémicos, servirá como sistema de alerta temprana.

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

Durante los próximos años el equipo seguirá intentando trasladar al SNS diversos desarrollos referentes a los mecanismos de Resistencia y Estudio de los Mecanismos de Acción, así como el diseño de estrategias para erradicar las bacterias multirresistentes no basadas en antimicrobianos: diseño y desarrollo de vacunas bacterianas o el uso del microbioma y su interacción con patologías y farmacomicrobiómica.

QUIMICA MOLECULAR Y DE MATERIALES (QUIMOLMAT)

Presentación del grupo

El grupo QUIMOLMAT está integrado en el Departamento de Química de la Universidade da Coruña, también está adscrito al Centro Interdisciplinar de Química e Bioloxía (CICA) de la misma universidad, siendo integrante también de la Agrupación Estratégica CICA-INIBIC hasta su extinción en 2020. Está formado por 19 miembros PDI (8 catedráticos de universidad, 7 profesores titulares de universidad,1 profesor emérito, 1 profesor contratado doctor y 2 contratados postdoctorales) y un número variable de investigadores predoctorales (18 en la actualidad). Todos los miembros son químicos con experiencia en síntesis, caracterización y estudio de propiedades y comportamiento de sustancias tanto moleculares como no-moleculares, englobándose su know-how en las áreas de Química Orgánica y de Química Inorgánica, si bien cada uno se ha especializado en diferentes ámbitos: química de estado sólido, química biológica y supramolecular, química de productos naturales, química orgánica sintética, química organometálica y catálisis.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

Nuestras líneas científicas más importantes son:
L1. Nanomateriales y química biológica y supramolecular
L2. Compuestos bioactivos y biomateriales

En cada línea están directamente implicados investigadores con distintos perfiles, que sustentan la interdisciplinariedad de cada línea: L1: estado sólido, química supramolecular, química biológica y nanomateriales; L2: síntesis orgánica, productos naturales, complejos organometálicos y catálisis. Es importante mencionar que se trata de una organización dinámica, con investigadores que pueden desarrollar sus investigaciones en ambas líneas

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

Propuestas a desarrollar con grupos del INIBIC:

- Desarrollo mediante química covalente dinámica de nuevos receptores macrocíclicos con respuesta (supra) molecular a estímulos externos y el estudio de complejación con sustratos de interés farmacológico.
- Estudio de la interacción de nuevas moléculas con ADN de doble hebra y con diferentes tipos de G4. Estudios de citotoxicidad y localización intracelular.
- Desarrollo de compuestos cabezas de series sintetizados por el grupo: algunos ejemplos son neomarinona (actividad antibiótica), barrenazinas, hirtinadina (antitumorales), neurodazina (Alzheimer), ircinialactama J y K (antivirales).
- Aislamiento de los compuestos responsables de actividad antifúngica y antimicrobiana procedentes de extractos naturales.
- Utilización de derivados de BODIPY para aplicaciones en biomedicina. El BODIPY es un compuesto heterocíclico con elevada estabilidad química, alta lipofilia y fluorescencia modulable y derivados tienen utilidad como agentes citotóxicos, sondas de imagen, sensibilizadores de terapia fotodinámica (PDT), agentes teranósticos y sondas para monitorizar y diagnosticar la enfermedad de Alzheimer.
- Desarrollo de nuevas herramientas capaces de monitorizar y modificar los procesos biológicos. Especialmente interesante sería el desarrollo de sensores inteligentes que cambien sus propiedades espectroscópicas en respuesta a las biomoléculas implicadas en enfermedades.

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

Posible desarrollo de las siguientes tecnologías:

- "Furanoditerpenos para su uso en la prevención y/o en el tratamiento de enfermedades". P202230149. Fecha de concesión: 08/02/2023. Reg. de explotación: España.
- "*Furan, thiophene or gamma-lactam, sesterterpene tetronic acids useful, as antiviral compounds against infections caused by human adenovirus*" PCT/EP2020/071980. Fecha de concesión: 05/08/2020.

- "Fragmentos peptídicos de CX43 para su uso como agentes senolíticos". (ES2804039A1, WO2021018879A1). Fecha de concesión: 30/07/2019. Reg. De explotación: España e Internacional.

Necesidades de formación

Realización de Seminarios entre el CICA y el INIBIC

Programa de proyectos colaborativos entre el CICA y el INIBIC

Incorporación de la dimensión de género

Estas son pequeñas acciones con las que pretendemos que el equilibrio de género sea importante en el grupo como la utilización de lenguaje inclusivo en las comunicaciones, así como la participación en iniciativas dirigidas al fomento de las vocaciones científicas entre las niñas.

VIROLOGIA CLINICA

Presentación 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.

Las infecciones virales representan una de las mayores causas de morbi-mortalidad en la población a nivel mundial. Aunque los programas masivos de vacunación han mejorado significativamente estos procesos infecciosos, existen infecciones virales crónicas, altamente prevalentes, frente a las que no se han desarrollado vacunas efectivas y/o son de difícil tratamiento. Tal es el caso de la infección por el VIH y las hepatitis víricas B (VHB), C (VHC) y delta (VHD). El diagnóstico precoz de estas infecciones es crucial para instaurar tratamientos eficaces que mejoren la morbilidad de los pacientes e incidir de forma significativa en la reducción de nuevas infecciones a nivel comunitario. Sin embargo, en la medicina del siglo XXI, las estrategias terapéuticas deben estar acompañadas de herramientas moleculares que faciliten la monitorización de estos procesos y así optimizar el manejo clínico de estos pacientes.

Durante estos 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 autofinanciado (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), de capital privado (industrias farmacéuticas).

El Grupo de Investigación de Virología Clínica desarrolla proyectos de investigación que aúnan aspectos epidemiológicos, clínicos y moleculares relacionados con las infecciones por VIH, VHB, VHC y VHD. La puesta en marcha de estos proyectos incluye el diseño e implementación de herramientas moleculares necesarias para un óptimo diagnóstico y monitorización de estos pacientes.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

Los principales objetivos del grupo 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”. 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:

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

   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.

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.

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

Las principales líneas de investigación son:

- Infección por VIH/SIDA: el grupo desarrolla su actividad investigadora en distintos aspectos epidemiológicos, clínicos, virológicos y moleculares de esta infección. Participa activamente en el desarrollo de programas de cribado y diagnóstico precoz de la infección y en la búsqueda de factores asociados al diagnóstico tardío y la evolución de la inmunosupresión. tiene amplia experiencia en el seguimiento clínico de pacientes infectados por el VIH desde el comienzo de la infección. Participa de manera activa en diferentes de ensayos clínicos internacionales fase II, III y IV para el desarrollo de muchos de los fármacos antivirales en uso y futuros.

- Infección por hepatitis B: el grupo dirige su actividad investigadora en aspectos de gran relevancia clínica como son la búsqueda de factores predictores de respuesta a los fármacos actuales o el estudio del desarrollo de fibrosis en poblaciones específicas como son los portadores inactivos. Además, desarrollan estudios en pacientes coinfectados con VIH y/o el virus de la hepatitis delta.

- Infección por hepatitis C: el grupo desarrolla su actividad investigadora en distintos aspectos diagnósticos, epidemiológicos, clínicos, virológicos y moleculares de esta infección. Actualmente, sus principales proyectos de investigación son:
    - Diseño de una plataforma molecular para la caracterización de factores genéticos del virus y del huésped asociados con respuesta al tratamiento (interferón pegilado/RBV y/o nuevos antivirales de acción directa) y progresión de la enfermedad hepática.
    - Coordinación de un proyecto multicéntrico para el registro de los nuevos diagnósticos por el virus de la hepatitis C en Galicia para su caracterización

desde el punto de vista epidemiológico, clínico y virológico. El listado de centros participantes se muestra en el apartado de colaboraciones.

- Desarrollo de un programa de cribado pro-activo de la infección por el virus de la hepatitis en atención primaria. o Participación en ensayos clínicos internacionales para el desarrollo de nuevos antivirales frente a la infección por VHC.

- Infección por el Virus del Papiloma Humano (VHP): desde el Grupo de Virología Clínica se está iniciando una nueva línea de investigación para el estudio de diferentes aspectos diagnósticos, clínicos, virológicos y patológicos relacionados con el VHP. Es un tema que está adquiriendo gran relevancia en el seguimiento clínico de los pacientes con infección con VIH tanto en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) como en mujeres con relaciones sexuales anales (Plan Nacional sobre el SIDA, Centers for Disease Control and Prevention, USA). El VHP está involucrado en el desarrollo de neoplasias en cervix, ano, cavidad oral o pene.

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

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.

MICROBIOLOGIA TRASLACIONAL Y MULTIDISCIPLINAR (MicroTM)

Presentación del grupo

a.1) Lider de Grupo:

MD PhD María del Mar Tomás Carmona (DNI: 74645550Q)

Especialista en Microbiologia Clinica (SERGAS)

Programa Miguel Servet

(https://mariatomas.me/)

a.2) Investigadores post-doctorales:

-***PhD Lucia Blasco*** (DNI:32834111R) contratada a traves del Proyecto PMP_MePRAM

-***PhD Laura Fernández*** (DNI:71669835H) contratada por la Axencia Galega de Innovacion GAIN (2022-2024).

a.3) Investigadores pre-doctorales:

-***Dña. Ines Bleriot*** (DNI: 49667954Y), contratada a traves del contrato predoctoral p-FIS (ISCIII, Ministerio de Ciencia e Innovacion, 2021-2024).

-***Dña. Olga Pacios*** (DNI: 71531589W), contratada a través de proyecto de innovación en Áreas Clínicas.

-***Dña. Concha Ortiz-Cartagena*** (DNI: 09214347H), investigadora contratada a traves del proyecto de excelencia GAIN IN607D (2023-2024).

-***D. Antonio Barrio-Pujante*** (DNI: 23957369V), contratado a través de contrato predoctoral de la Axencia Galega de Innovacion GAIN.

a.4) Tecnico de laboratorio

-***Dña. Patricia Fernández Grela*** (DNI:34990088G), Tecnico de Laboratorio contratada a traves del Proyecto GAIN, COVILED (2023-2024).

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

El grupo se encuentra desarrollando diferentes proyectos como son:

- Proyecto CIBER «La medicina de precisión contra la resistencia a antimicrobianos: Proyecto MePRAM»
- Proyecto FIS (AES-ISCIII) «Evolución, diagnóstico y tratamiento de patógenos multirresistentes a los antimicrobianos (RAM): Revolución CRISPR-Cas (RAM-CRISPR)»
- Proyecto Grupo Emergente FPNS: «Uso combinado de la terapia con fagos e inhibidores de Quorum Sensing»
- Proyecto de Excelencia GAIN: «CRISPR-Cas: Innovación en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas»
- Proyecto COVID-GAIN: «Inteligencia Artificial vs. Covid-19: mejoras en la detección, evaluación y segumiento de los afectados»
- Proyecto FIS (AES-ISCIII): «Tratamientos anti-tolerancia y/o antipersistencia bacteriana: Claves para la lucha contra las bacterias resistentes»
- Proyecto SEIMC: «Terapia Fágica para la descolonización de portadores de Enterobacterias BLEEs en la comunidad»

- Proyecto FIS (AES-ISCIII): «Phage Therapy: New Challenges»
- Project. FIPSE/ISCIII: «Development of molecular kits: Genomic Diagnostic»
- Project. PRIS-II: «Phage Endolysins: Clinical Application»
- Project. PRIS-II: «Plataforma de Diagnóstico Molecular en Microbiología»
- EIMC, Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Proyecto FIS «Evolución, diagnóstico y tratamiento de patógenos multirresistentes a los antimicrobianos (RAM): Revolución CRISPR-Cas (RAM-CRISPR)»

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

La resistencia antimicrobiana requiere desarrollar innovación tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. Se necesitan técnicas de diagnóstico rápido para detección de patógenos resistentes, tanto en el ámbito sanitario como veterinario y ambiental (Estrategia One Health). Por otro lado, se requieren nuevos tratamientos frente a dichas bacterias. Una de las líneas más esperanzadoras es la fagoterapia, por su amplio campo de estudio. Los fagos son virus que lisan las bacterias y que podrían potenciar el uso de los antimicrobianos. Su interés radica en la posibilidad para utilizar fagos naturales o ambientales, así como diseñados por ingeniería e incluso proteínas derivadas de los mismos como lisinas y/o depolimerasas con actividad frente a las bacterias. Finalmente, el conocimiento de los mecanismos bacterianos asociados a la superviviencia de las bacterias ante condiciones de estrés como mecanismos moleculares de tolerancia y/o persistencia bacteriana, son claves para la lucha frente las resistencias antimicrobianas.

Por todo ello, nuestras líneas de investigación son:

- Desarrollo de técnicas moleculares innovadoras ultrarrápidas para el diagnóstico microbiológico con carácter de patentabilidad.
- Estudio de terapias innovadoras frente a bacterias resistentes a los antimicrobianos: FAGOTERAPIA y TERAPIAS ANTIVIRULENTAS.
- Análisis de mecanismos moleculares de persistencia y tolerancia bacteriana.

Estas líneas dan lugar a diferentes desarrollos o estrategias como:

A. **Evolución RAM y CRISPR-Cas:** Se han encontrado multiples y abundantes sistemas CRISPR-Cas tanto en bacterias como en arqueas, jugando un papel clave en la defensa viral y en la evolución bacteriana actuando contra elementos geneticos moviles como plasmidos y bacteriofagos. Multiples trabajos publicados en 2020 analizan la

importancia de estas proteinas en la difusión de elementos moviles, asi como en sus propiedades biotecnologicas. Los objetivos a llevar a cabo: a.1) Secuenciacion y analisis genomico de cepas clinicas de *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* y *E.coli*; a.2) Analisis bioinformaticos para la localizacion de plasmidos y bacteriofagos; a.3) Caracterizacion molecular y funcinal de dianas de interes. Colaboraciones con el Centro Nacional de Microbiologia (CNM-ISCIII), Hospital Ramon y Cajal (IRYCIS).

B. **Diagnóstico RAM y CRISPR-Cas:** Es de suma importancia el desarrollo de nuevas tecnicas que permitan la deteccion de la infeccion de forma robusta, sensible y rapida de las infecciones provocadas por bacterias resistentes a los antimicrobianos (RAM), sin necesidad de utilizar dispositivos costosos que requieran una alta especializacion. El sistema CRISPR-Cas13 (para la deteccion de ARN) y el sistema CRISPR-Cas12 (para la deteccion de ADN). Los objetivos a realizar: b.1) Tecnica LAMP-CRISPR/Cas 13 para la deteccion de ARN a partir de muestras clinicas; b.2) Tecnica LAMP-CRISPR/Cas 13 para la deteccion de ADN a partir de muestras clinicas. Colaboraciones con Hospital Ramon y Cajal (IRYCIS) y Hospital Virgen Macarena (IBIS).

C. **Tratamiento RAM y CRISPR-Cas**: Moduladores bacterianos de los sistemas CRISPR-Cas y Moleculas moduladoras de los sistemas CRISPR-Cas. Los objetivos son: c.1) Moduladores bacterianos como *Quorum Sensing* (QS), modulos Toxina-Antitoxina (TA) y proteinas anti- CRISPR; c.2) Moleculas moduladoras destacando antimicrobianos e inhibidores de mucina. Colaboraciones con Hospital Virgen del Rocio (IMIBIC).

Varias son las colaboraciones internacionales que han dado lugar a publicaciones y estancias predoctorales para la obtencion de la Tesis doctoral con mencion internacional:

- Thomas Keith Wood. Department of Chemical Engineering, Pennsylvania State University, University Park, Pennsylvania, USA. Estancia post-doctoral GAIN Laura Fernández-Garcia (2021-2023).
- Rodolfo Garcia-Contreras. Department of Microbiology and Parasitology, Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico, Mexico City, Mexico.
- María Alejandra Mussi. Centro de Estudios Fotosintéticos y Bioquímicos (CEFOBI-CONICET), 2000, Rosario, Argentina.
- Mohammad Hamidian. The iThree Institute, University of Technology Sydney, Ultimo 2007, NSW, Australia.

- Jean Paul Pirnay. Laboratory for Molecular and Cellular Technology, Queen Astrid Military Hospital, Neder-over-Heembeek, Belgium. Estancia pre-doctoral pFIS (ISCIII) Ines Bleriot Santamaría (2022)

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

En los proximos 5 anos, las lineas centrales del grupo "Microbiología Traslacional y Multidisciplinar-MicroTM" tanto en investigacion como innovacion, dirigido por la Dra. Maria Tomas, Investigadora Senior del Instituto de Investigacion Biomedica (INIBIC) y Medico Especialista en el Servicio de Microbiologia (Hospital A Coruña, CHUAC) seran:

- Técnicas moleculares innovadoras ultrarápidas en el diagnostico microbiologico con caracter de patentabilidad.
- Desarrollo de una transcripcion inversa mediada por bucle metodo de amplificacion isotérmica (RT-LAMP)-CRISPR-Cas13a para la detección del SARS-CoV-2 en muestras nasofaringeas sin usar extraccion de ARN.
- Terapias innovadoras frente a bacterias resistentes a los antimicrobianos:

FAGOTERAPIA. Trabajare como Coordinadora en la aplicacion de la fagoterapia (WP3) a través del proyecto CIBER de Medicina Personalizada «La medicina de precisión contra la resistencia a antimicrobianos: Proyecto MePRAM» cuyo IP es el Dr. Jesus Oteo Iglesias. Ademas, nos centraremos en la mejora de dicha terapia gracias al proyecto financiado en la ultima convocatoria de proyectos de investigacion en Salud (AES-ISCIII), «Evolución, diagnóstico y tratamiento de patógenos multirresistentes a los antimicrobianos (RAM): Revolución CRISPRCas (RAM-CRISPR)» basado en:

Moduladores bacterianos de los sistemas CRISPR-Cas mediante la regulacion de tres mecanismos que permitan una mejora de los tratamientos: i) Red de deteccion de quorum (QS).Proponemos que los inhibidores de deteccion de quorum podrian usarse para suprimir el sistema inmunitario adaptativo CRISPR-Cas para mejorar las aplicaciones medicas, incluidas las terapias con fagos; ii) Modulos Toxina-Antitoxina (TA). Los modulos de toxina-antitoxina pueden mantener la inmunidad CRISPR al hacer que las celulas se vuelvan adictas a CRISPR-Cas, lo que destaca la multifuncionalidad de las proteinas Cas y los intrincados mecanismos reguladores de CRISPR-Cas. iii) Proteinas anti-CRISPR: Las proteinas anti-CRISPR (Acr) son inhibidores naturales de los sistemas inmunitarios CRISPR-Cas. Hasta la fecha, se han caracterizado los sistemas CRISPR-Cas de tipo I, II, III, V y VI que inhiben Acrs. Si bien la mayoria de los Acr conocidos se derivan de fagos y profagos bacterianos, muy pocos se han caracterizado en el dominio Archaea,

a pesar de la presencia casi omnipresente de CRISPR-Cas en celulas arqueas. Acrs en la inactivacion de los sistemas CRISPR-Cas tipo II y V para la edicion y modulacion de genes, y proporciona una perspectiva sobre el desarrollo de importantes herramientas biotecnológicas para la ingenieria genetica utilizando Acrs en el tratamiento.

- Moleculas moduladoras de los sistemas CRISPR-Cas: A) Inhibidores del metabolismo de la mucina que condujo a un aumento dramatico en la adquisicion de espaciadores CRISPR, especialmente en condiciones de bajos nutrientes donde se habian obtenido mas del 60% de las colonias en al menos un nuevo espaciador. Estos resultados sugieren que los factores ecológicos son importantes para determinar las estrategias de defensa de los fagos; B) Antibioticos bacteriostaticos pueden aumentar la adquisicion del espaciador CRISPR produciendo un mecanismo de defensa de fagos.
- Mecanismos moleculares de persistencia y tolerancia bacteriana, financiacion obtenida en la convocatoria del ISCIII 2019 a traves del proyecto PI19/00878. El proyecto itulado ≪Antibacteria treatments against tolerance and/or persistence: Keys to the fight against multi-drug resistant bacteria (MDR)≫

Necesidades de formación

Asistencia a congresos y talleres cientificos para difusion de resultados

Incorporación de la dimensión de género

El grupo de Microbiología MicroTM está liderado por una mujer y constituido por 7 mujeres y un hombre

ÁREA 6. SALUD POBLACIONAL Y CUIDADOS SANITARIOS

Introducción

Esta área estaba anteriormente formada por el grupo de investigación en enfermería y cuidados de la salud: enfermería y cuidados salud que había nacido 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.

Recientemente se han incorporado a esta área 4 nuevos grupos emergentes

1. ALERGIAS: liderado por Antonio Parra Arrondo.

2. FARMACIA HOSPITALARIA: liderado por Luis Margusino Framiñan.
3. GRUPO DE INVESTIGACION EN REHABILITACIÓN: Liderado por Jacobo Formigo Couceiro.
4. PSICOPATOLOGÍA INFANTO-JUVENIL: Liderado por Raquel Seijas Gómez.

GRUPO DE INVESTIGACION EN ENFERMERÍA Y CUIDADOS DE LA SALUD: ENFERMERIA Y CUIDADOS SALUD

Presentación del grupo

El grupo está formado por profesionales de enfermería, con actividad asistencial y/o académica en la Universidad de A Coruña y Ferrol, y personal de apoyo a la investigación de las instituciones de la Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña (10 doctores y 2 doctorandos). Su actividad investigadora se desarrolla 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.

La responsable/coordinadora es Rocío Seijo Bestilleiro. El Grupo Investigación en enfermería y cuidados en salud: metodología y aplicaciones es el que compone esta Área.

Resulta imprescindible desarrollar la base científica en la que se fundamentan los cuidados de enfermería. 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.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

Desarrollo y defensa de 10 tesis doctorales con la publicación de artículos correspondientes

Realizar proyectos colaborativos con otras áreas y grupos externos

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

Línea 1: Investigación clínica cuantitativa en cuidados en salud

Enfocada al 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 dos tesis doctorales, desarrolladas por profesionales de enfermería, bajo la dirección de investigadoras del grupo:

- Análisis de la ansiedad y satisfacción con los cuidados durante el parto y el puerperio en gestantes del Hospital Lucus Augusti.
- Cobertura vacunal de la población adulta del Área Sanitaria da Coruña e Cee y factores relacionados con la no inmunización.

En esta línea se encuentra el proyecto: Innovación asistencial del cuidado y mantenimiento de los accesos vasculares mediante la utilización de códigos QR de seguimiento.

Se realizan además estudios de seguimiento en la población trasplantada renal en colaboración con la unidad de Nefrología.

Línea 2: Investigación cualitativa en cuidados en salud

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 paliativos.
- Práctica asistencial.
- Necesidades y cuidados de salud.
- Calidad de vida en personas con cáncer.

Línea 3: Metodología de la investigación y bases del conocimiento científico

Esta línea se centra en la aplicación de la metodología científica y bioestadística para el análisis de los diferentes procesos asistenciales y sus resultados, con el objetivo de apoyar la toma de

decisiones para mejorar la efectividad, eficiencia y seguridad en la gestión y ejecución del cuidado al paciente.

Los **proyectos colaborativos con otras investigadoras del área y grupos de otras áreas** desarrollados en la actualidad y que se prevé finalizar en los próximos años se encuentran los asociados a las líneas que se mencionan a continuación, todos ellos ligados al desarrollo de tesis doctorales bajo la dirección de investigadoras del grupo:

- Aplicación de modelos estadísticos avanzados de supervivencia (modelos de curación, modelos de riesgos competitivos, modelos multiestado) al análisis del pronóstico y evolución de procesos de salud:
    - Caracterización de grandes supervivientes en cáncer colorrectal: aplicación de modelos de curación para la estimación de la supervivencia a largo plazo (proyecto FIS PI18/01676)
    - Utilización de los modelos multiestado en biomedicina: aplicaciones en cáncer colorrectal, trasplante renal y artrosis
    - Modelos clínicos predictores de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros
- Pronóstico y resultados de salud en el paciente oncológico:
    - Resultados en salud de los inhibidores de los puntos de control inmunológico
    - Pronóstico de pacientes con cáncer de pulmón y carcinoma renal tras cirugía
    - Salud del pie y calidad de vida en personas que reciben terapias para el cáncer. (Sistema Universitario de Galicia, Fondo Social Europeo 2014-2020, referencia ED481A-2020/034).
- Envejecimiento poblacional:
    - Características clínicas y demográficas de los centenarios hospitalizados en España en el periodo 2004-2016
    - Evolución de la enfermedad arterial periférica en los miembros inferiores mediante el uso terapéutico del calor proporcionado por plantillas calefactables.
    - Relación entre malnutrición y la prevalencia de lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia en pacientes de Atención Domiciliaria.
- Epidemiología clínica e investigación en servicios sanitarios:
    - Efectividad y seguridad de la optimización del tratamiento con ustekinumab en enfermedad de Crohn

- Caracterización acústica de los pacientes laringuectomizados usuarios de prótesis fonatorias

Proyectos con grupos externos

- Agrupación temporal de enfermedades crónicas en pacientes con multimorbilidad: Modelización y pronóstico en Insuficiencia cardíaca y Diabetes Mellitus (Proyecto de investigación financiado por la Sociedad Española de Medicina Interna SEMI 2023-2025)

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

Las principales innovaciones en esta área se centrarán en la mejora de los procesos asistenciales, modificación de protocolos o elaboración de guías clínicas con la evidencia científica obtenida en los diferentes estudios y proyectos.

Incorporación de la dimensión de género

En la línea 1 de investigación cuantitativa en cuidados de salud, se llevará a cabo la evaluación del trasplante renal desde la perspectiva de género

ALERGIAS

Presentación del grupo

El Servicio de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) es un servicio médico consolidado en su especialidad. Está constituido por profesionales, con dedicación completa, y atienden a una población de referencia que supera actualmente los 550.000 habitantes.

El Servicio de Alergología cuenta con dos sedes diferentes, una ubicada en el Hospital de A Coruña y otra ubicada en el Hospital de Abente y Lago.

En el Hospital de A Coruña se encuentran los servicios dedicados a la dispensación de medicamentos, hospital de día, consultas externas (consulta de medicamentos) y pruebas diagnósticas y están ubicados en la planta baja del Hospital.

Por otra parte, en el Hospital de Abente y Lago, disponen de la consulta de Alergología General, las consultas externas del servicio de Alergia (consultas generales) y una zona para la realización de pruebas diagnósticas, instalaciones que se ubican en la cuarta planta de este hospital.

Desde el Servicio de Alergología, se fomenta la consulta de alta resolución, con la realización de pruebas diagnósticas y tratamiento en una única sesión.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo y Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

A continuación, se describen las principales **líneas estratégicas a desarrollar durante los próximos en materia de I+D+i** y vinculadas con los ejes de actuación definidos por parte del Servicio de Alergología.

1. **<u>Investigación básica</u>. Desarrollo de una línea de trabajo propia en inmunología y asma.**

2. **<u>Investigación clínica</u>. Puesta en marcha de una Unidad de Ensayos Clínicos en alergias.**

3. **<u>Innovación asistencial</u>. Diseño y desarrollo de una herramienta asistencial para el control y seguimiento óptimo de los pacientes de asma y otras enfermedades alérgicas.**

Se explica en detalle cada una de las líneas de investigación que se llevarán a cabo y ejemplos de proyectos que se van a implementar en los próximos años.

<u>DESARROLLO DE UNA LÍNEA DE TRABAJO PROPIA EN INMUNOLOGÍA Y ASMA</u>

Para el desarrollo de una línea de trabajo propia en Inmunología y Asma se plantea la contratación de un RR.HH. compartido con el Servicio de Oncología, para lo cual se solicitará una ayuda Río Hortega en la convocatoria de la Acción Estratégica en Salud del Instituto de Salud Carlos III.

Por otra parte, se llevarán a cabo proyectos de investigación centrados en el desarrollo de nuevos biomarcadores de respuesta terapéuticos a fármacos biológicos en asma grave y otros proyectos relacionados con inmunología y alergia en general.

Uno de los proyectos que se desarrollarán en los próximos años se centra en los miRNAs como biomarcadores de respuesta terapéutica a fármacos biológicos en asma grave con poliposis nasosinusal.

La hipótesis del grupo de investigación sostiene que perfiles alterados de miRNAs están implicados en el mantenimiento de la inflamación asmática y polipoidea y que por lo tanto una anormal "firma de miRNAs" puede existir en los diferentes fenotipos de la enfermedad y por lo tanto tener un valor como biomarcador no solo de diagnóstico, sino también de pronóstico y que además puede servir para identificar respuesta a tratamientos.

Además, el estudio mecanístico y funcional de los miRNAS permitirá evaluar si mediante la modulación de su actividad se pueden conseguir efectos terapéuticos.

El objetivo principal del proyecto es la caracterización de perfiles de miRNAs circulantes y en tejido polipoideo como biomarcadores de respuesta terapéutica a fármacos biológicos en asma grave no controlada, con poliposis nasosinusal asociada, así como los mecanismos que estos miRNAS desencadenan en la respuesta inmune y así acercarnos para conseguir una Medicina de Precisión para los pacientes.

Para conseguir dicho objetivo se plantean los siguientes objetivos parciales secundarios:

1. Caracterización y validación clínica de un perfil diferencial de miRNAs como biomarcador diagnóstico, pre y post tratamiento biológico.

2. Búsqueda y validación de perfiles diferenciales de miRNAs circulantes y en tejido polipoideo que permitan identificar susceptibilidad y/o respuesta a tratamientos.

3. Búsqueda y validación de perfiles diferenciales de miRNAs circulantes y en tejido polipoideo que permitan tener un valor predictivo de respuesta terapéutica.

4. Estudios funcionales con miRNAS: Modelo celular "in vitro", estudiando el efecto del bloqueo y/o estimulación de los miRNAs que se hayan seleccionado como resultado de los objetivos anteriores. Se realizarán en cultivos de diferentes tipos de células de pulmón y de

pólipos nasales, observando qué funciones se ven alteradas, para poder modularlos posteriormente y permitir desarrollar una aproximación terapéutica.

Con esta propuesta, se abre la posibilidad de aplicar el conocimiento que se obtenga en el diagnóstico y tratamiento del asma y de la poliposis, bajo un nuevo paradigma en la práctica clínica: la medicina personalizada o de precisión cuya meta no es otra que brindar a los clínicos herramientas diagnósticas más poderosas y tratamientos dirigidos y específicos, que mejoren la atención médica, haciéndola más segura y eficiente.

El proyecto además aporta un alto grado de innovación científica y tecnológica ya que se trata de encontrar firmas que permitan una mejor clasificación de los pacientes y así ofrecerles una mejor opción pronóstica de las que existen actualmente. Además, busca nuevas herramientas terapéuticas basadas en los miRNAs.

En caso de encontrarse un biomarcador de respuesta temprana esto ayudaría a identificar fracasos terapéuticos antes de que se produzcan, con el consiguiente ahorro del fármaco para el paciente y el sistema sanitario.

PUESTA EN MARCHA DE UNA UNIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS EN ALERGIAS

La creación de una Unidad de Ensayos Clínicos en Alergias y Asma permitirá potenciar la capacidad investigadora de la Sección de Alergología, facilitando el acceso de los pacientes además a tratamientos experimentales.

Destacar también que, a la vista de los datos sobre ensayos clínicos desarrollados en España en el ámbito de las enfermedades alérgicas y el asma, recabada en el Registro Español y Europeo de Ensayos Clínicos, el Servicio de Alergología del CHUAC participará en al menos 12 ensayos clínicos durante los próximos años.

Dicha estimación tiene en cuenta que la Sección de Alergia del CHUAC es referencia a nivel nacional en el tratamiento del asma grave, patología en la que se desarrollaron un total de 27 estudios en España en los últimos años y que en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago con una población de referencia menor (en torno a 460.000 habitantes), inició durante los últimos años la participación en hasta 19 estudios, lo que hace una media de 6,3 al año.

Los espacios se consideran un factor limitante por parte del Servicio de Alergología para el desarrollo de la actividad investigadora clínica, por lo cual se plantea el desarrollo de un espacio específico que permita potenciar esta actividad. De forma tentativa se plantean las siguientes características para la Unidad de Ensayos Clínicos de Alergia y Asma:

- Zona de consultas y despachos.
- Sala de espera para los sujetos participantes en investigación clínica dotada de un puesto de recepción y aseos.
- Sala de reuniones.
- Zona de pruebas de provocación / tolerancia u otras complementarias con lavabo y una zona de atención a reacciones con carro de parada completo, dos neveras y un congelador y puestos de trabajo para personal de enfermería, auxiliar y facultativos.
- Zona de pruebas funcionales respiratorias, con lavabo y equipada del material necesario.
- Sala de procesamiento y conservación de muestras biológicas.
- Zona de almacén dotada de archivos ignífugos para la documentación.
- Zona de administración de vacunas y terapias, incluyendo desensibilización con alimentos, medicamentos u otras, por vía inhalada. Incluye zona de atención a reacciones con carro de parada y puesto de observación.

DISEÑO Y DESARROLLO DE UNA HERRAMIENTA ASISTENCIAL PARA EL CONTROL Y SEGUIMIENTO ÓPTIMO DE LOS PACIENTES CON ASMA Y OTRAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

La línea de innovación de la Sección de Alergias del CHUAC se centrará principalmente en el desarrollo de herramientas asistenciales que resuelvan las necesidades sentidas de los profesionales sanitarios y de las personas con patologías alérgicas y asma, con la intención además de que su uso pueda ser extrapolado a otras enfermedades pulmonares.

Se han desarrollado las principales líneas sobre las cuales versará la primera aplicación que se implementará y que estará centrada en el seguimiento y control de pacientes asmáticos a través de una app sanitaria.

El objetivo principal es garantizar el seguimiento en la práctica clínica, recogiendo a través de una app un conjunto de variables que capturen deterioros del asma clínicamente relevantes (eventos diarios) que cuando se combinan con exacerbaciones graves, crean un resultado compuesto. Con esta información, se espera poder predecir el efecto de los tratamientos sobre

las exacerbaciones graves, con un tamaño de muestra y una duración de los ensayos reducidos, facilitando el desarrollo y aprobación de fármacos más eficientes, acortando el tiempo en que llegan al mercado para los pacientes asmáticos que los necesitan.

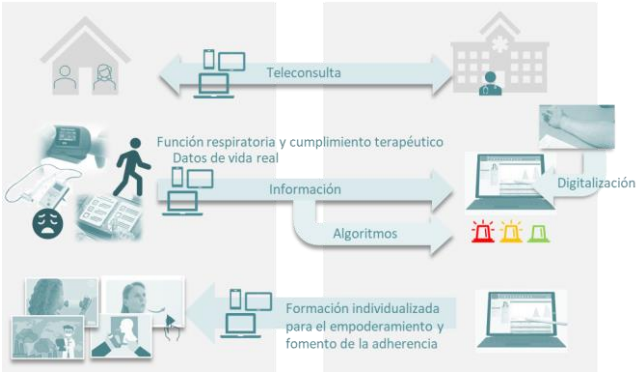
Entre las principales variables que se recogerán se encuentran: escala visual analógica (EVA), uso de medicación de rescate diarios, despertares nocturnos por asma (semanal), calidad de vida, control del asma, uso de corticoides orales y medida de flujo espiratorio máximo.

La adecuada formación del paciente y su entrenamiento es un factor clave tanto para la correcta administración de determinados fármacos y la mejora de su calidad de vida, por ello la aplicación incorporará un módulo formativo con pequeñas píldoras ajustadas a cada paciente centradas en el curso de su enfermedad, en el correcto uso de los fármacos que cada paciente tiene pautados, y en ejercicios específicos de fisioterapia respiratoria.

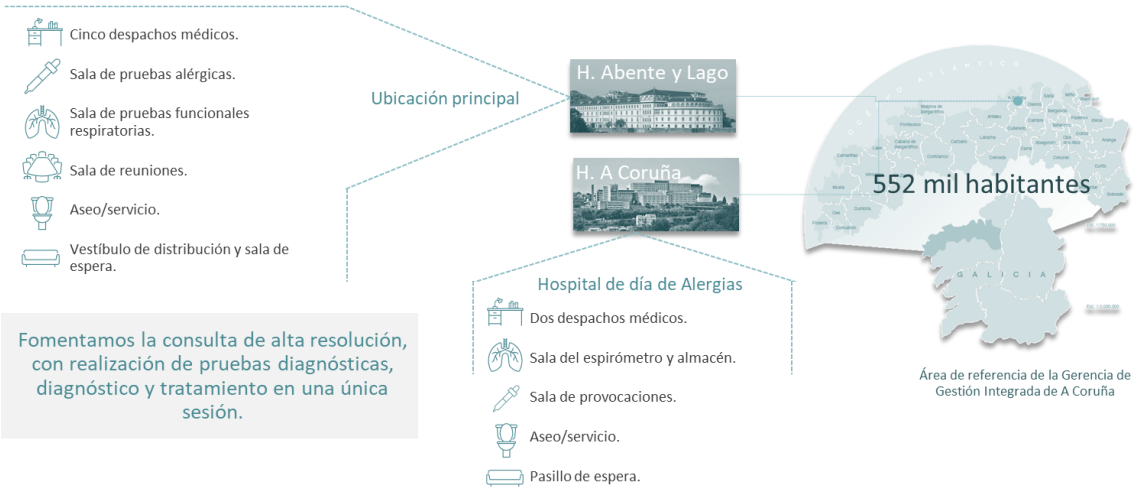
La aplicación permitirá incorporar digitalmente y de forma sencilla los resultados del test Prick a la historia clínica del paciente.

Por último, se explorará la posibilidad de incorporar un módulo de análisis de las pápulas de estos test mediante técnicas de imagen artificial.

Ilustrativo de los contenidos de la app.

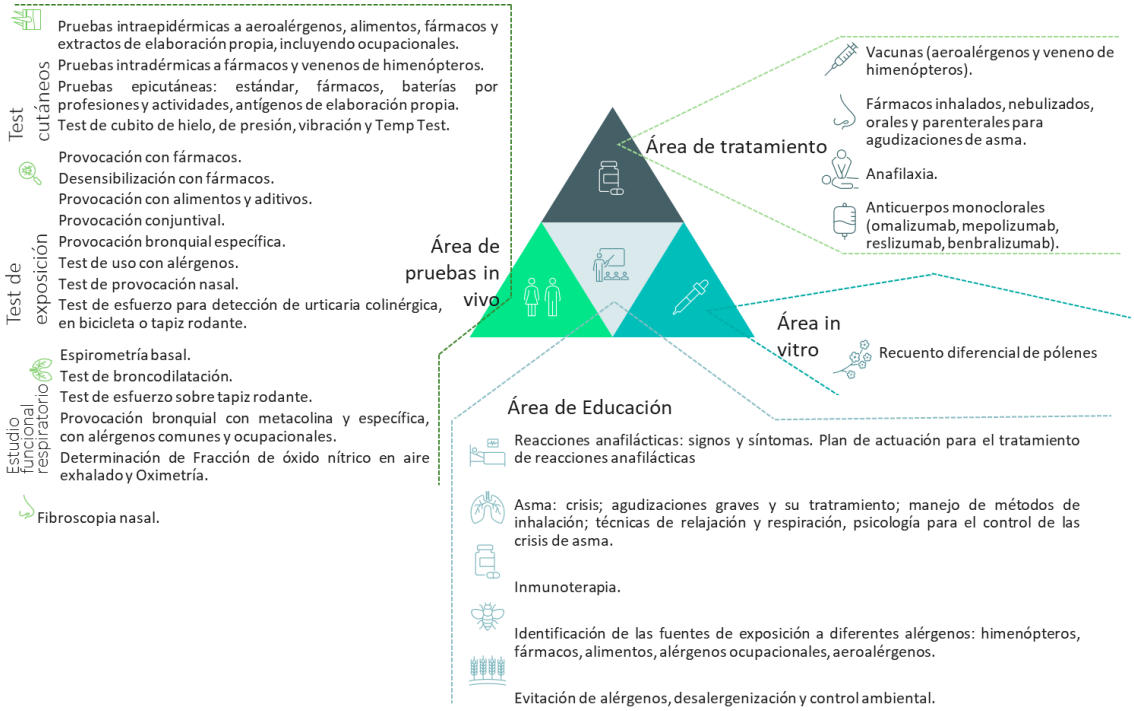


Recursos del Servicio de Alergología del CHUAC



La cartera de servicios de la Sección de Alergología incluye como procedimiento la realización de test cutáneos y de provocación, el estudio funcional respiratorio, la fibroscopia nasal, la administración de fármacos incluyendo anticuerpos monoclonales, recuento diferencial de pólenes y un área de educación sanitaria a pacientes y familiares, entre otros.

Cartera de servicios de Alergología



En el aspecto asistencial, se trata de un servicio hospitalario con una actividad creciente referente principalmente a las urticarias graves, las alergias a medicamentos y a himenópteros. El Servicio de Alergología ha visto incrementada su actividad de forma significativa durante los últimos años, con un crecimiento sostenido en la demanda sanitaria. Cabe destacar, que cerca del 10% de las hojas de consulta corresponden actualmente a pacientes de otras Áreas Sanitarias diferentes a la de A Coruña y Cee donde se ubica el Servicio de Alergología.

La Sección dispone de la acreditación para la atención de la urticaria grave, siendo referencia nacional en este ámbito.

En el año 2019, más del 40% de las distintas consultas realizadas se correspondieron con alergias relacionadas con medicamentos. Resulta significativo el crecimiento de la actividad de desensibilización con medicamentos, que pasó de 45 en el año 2014 a más de 70 en el año 2019. Estos procedimientos se realizan fundamentalmente en pacientes oncológicos o pertenecientes a los servicios de Medicina Interna e Infecciosos. También cabe destacar que se ha doblado el número de pacientes atendidos en los últimos años por picadura de insectos (117 en el año 2019) con un día de consulta específica habilitado para tal efecto en la Sección de Alergología.

También se cuenta con la acreditación por parte de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica para el tratamiento del asma grave.

Figura 2. Asistencia sanitaria realizada

(*) Vía rápida de alergia al veneno de himenópteros

Figura 1. Demanda sanitaria de Alergología

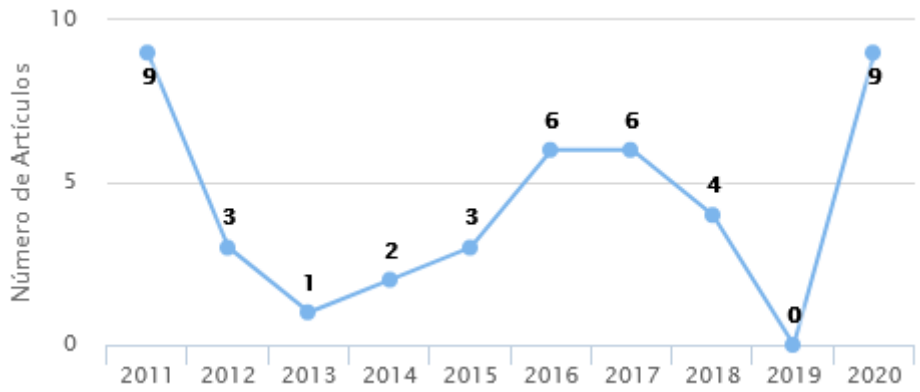
Por otra parte, en relación con la actividad investigadora por parte del Servicio de Alergología, a continuación, se detallan las principales cifras en materia de I+D+i, del periodo comprendido entre 2011-2020. A nivel de producción científica, se han publicado un total de 43 artículos durante este periodo con un factor de impacto ponderado de 143.

Tabla 1. Resumen con los principales indicadores de producción científica

Indicador	Valor
Número de artículos publicados	43
Factor de Impacto Ponderado (4xQ1+3xQ2+2xQ3+Q4)	143
Nº de artículos en Q1	27
Nº de artículos en Q2	8
Nº de artículos en Q3	5
Nº de artículos en Q4	1

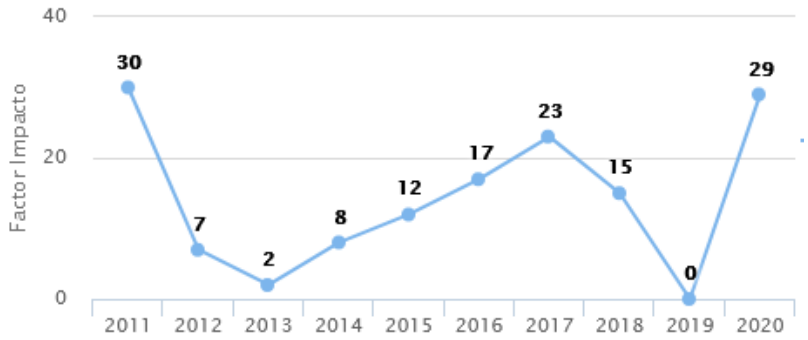
Con respecto a los artículos publicados, cabe destacar que en los últimos años durante el periodo 2016-2020, el Servicio de Alergología ha ido incrementado la producción científica, tal y como se puede observar en la siguiente figura.

Figura 3. Evolución del número de artículos publicados



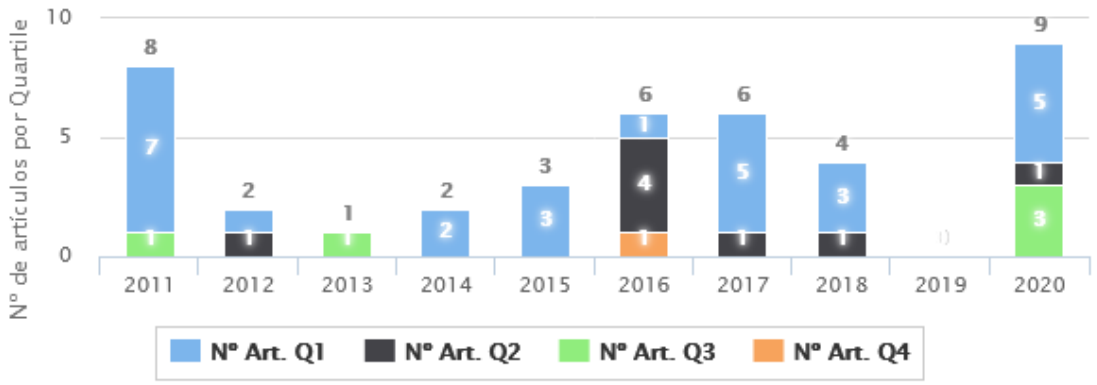
También se aprecia durante este último periodo, de 2016 a 2020 un incremento en el factor de impacto ponderado obtenido en las publicaciones científicas realizadas.

Figura 4. Evolución del factor de impacto ponderado.



A continuación, se muestra también el número de artículos publicados por cuartiles (Q1, Q2, Q3, Q4) en los últimos años, observándose una mayor actividad durante el periodo 2016-2020.

Figura 5. Distribución por cuartiles de los artículos publicados



Con respecto a las revistas científicas en las que mayor número de artículos se han publicado, destacan las revistas Allergy (18 publicaciones), Journal of Investigational Allergology and Clinical Inmunology (7 publicaciones), Journal of Allergy and Clinical Inmunology in Practice (3 artículos) y Annals of Allergy Asthma & Inmunology (2 publicaciones).

Tabla 2. Principales revistas donde se ha publicado.

ISSN	Revista	Nº Art.
0105-4538	Allergy	18
1018-9068	JOURNAL OF INVESTIGATIONAL ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY	7
2213-2198	Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice	3
1081-1206	ANNALS OF ALLERGY ASTHMA & IMMUNOLOGY	2
1750-743X	Immunotherapy	2
1465-9921	RESPIRATORY RESEARCH	1
1070-5287	CURRENT OPINION IN PULMONARY MEDICINE	1
0211-6995	Nefrología	1
0190-9622	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY	1

ISSN	Revista	Nº Art.
0105-1873	CONTACT DERMATITIS	1
1137-6627	Anales del Sistema Sanitario De Navarra	1
0040-6376	THORAX	1
1556-0864	Journal of Thoracic Oncology	1
0091-6749	JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY	1
0304-4866	Galicia Clínica	1
0300-2896	Archivos de Bronconeumología	1

Por otra parte, en relación con las colaboraciones internas del Servicio de Alergología con otros servicios del CHUAC, cabe mencionar que la mayor colaboración se ha producido con los Servicios de Pediatría, Farmacia y Epidemiología.

Servicio/Departamento	Servicio/Departamento	Nº Art.
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Alergoloxía	Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Pediatría	3
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Alergoloxía	Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Farmacia	2
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Alergoloxía	Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Epidemioloxía	2
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Alergoloxía	Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Neumoloxía	1
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Alergoloxía	Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Dermatoloxía	1
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Alergoloxía	Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Nefroloxía	1

Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Alergoloxía	Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Anatomía Patolóxica	1

Tabla 3. Colaboraciones internas del Servicio de Alergología

Por último, en relación con las colaboraciones externas del Servicio de Alergología, la mayor colaboración se ha producido con los Servicios de Alergología del Área Sanitaria de Ferrol.

Tabla 4. Colaboraciones externas del Servicio de Alergología

Servicio/Departamento	**Servicio/Departamento**	**Nº Art.**
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Alergoloxía	Xerencia da Área de Ferrol / Alergoloxía	2
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Alergoloxía	Complexo Hospitalario Universitario de Santiago / Alergoloxía	1
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Alergoloxía	Complexo Hospitalario Universitario de Santiago / Neumoloxía	1
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Alergoloxía	Hospital Universitario Lucus Augusti / Alergoloxía	1
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Alergoloxía	Complexo Hospitalario Universitario de Ourense / Alergoloxía	1
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Alergoloxía	Hospital Universitario Lucus Augusti / Neumoloxía	1
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Alergoloxía	Hospital Universitario Lucus Augusti / Oncoloxía médica	1
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Alergoloxía	Hospital Virxe da Xunqueira / Alergoloxía	1
Complexo Hospitalario Universitario A Coruña / Alergoloxía	Complexo Hospitalario Universitario de Vigo / Alergoloxía	1
Complexo Hospitalario Universitario A	Complexo Hospitalario Universitario de Vigo	1

Servicio/Departamento	**Servicio/Departamento**	**Nº Art.**
Coruña / Alergoloxía	/ Neumoloxía	

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

El Servicio de Alergología ha elaborado recientemente un Plan Estratégico específico en I+D+i que permitirá desarrollar esta área en el Servicio, y aprovechará las tendencias en investigación e innovación analizadas para los nuevos retos y realidades a los que se enfrenta. Dicho documento se adjunta a la presente solicitud.

A continuación, se resumen los principales puntos incluidos en este Plan Estratégico y las líneas de investigación prioritarias en las cuales se pretenden llevar a cabo distintos proyectos de investigación durante los próximos años.

Las alergias suponen un problema creciente en nuestro país, situación que se repite en la Comunidad Autónoma de Galicia[1]. Como datos a destacar, indicar que el 30% de la población española es alérgica según datos de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica[2]. Por otra parte, la polinosis afecta aproximadamente al 15% de la población española y alcanza hasta a un 30% de la población joven en España[3], y el asma es el problema de salud alérgico que más afecta a la población gallega, mientras que a nivel estatal el primer puesto lo ocupa la dermatitis de contacto/alérgica.

Estas alergias supusieron un total de 127 millones de casos atendidos en Atención Primaria a nivel estatal durante el año 2017, de los cuales el 17% correspondieron a niños entre 0 y 14 años y los mayores de 65 años supusieron un 27% de los casos. En concreto, en Galicia las alergias supusieron un total de cuatro millones de casos atendidos en Atención Primaria, de los cuales 704.000 correspondieron a niños de 0 a 14 años y el 30% se correspondió con personas mayores de 65 años.[4]

---

1 Elaboración propia a partir de datos de la Base de Datos de Clínicos de Atención Primaria del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. El porcentaje ha sido estimado en base a los datos poblacionales de INE de enero de 2017.

2 https://www.diariofarma.com/2016/04/13/un-30-de-la-poblacion-espanola-es-alergica-y-su-prevalencia-aumenta#:~:text=Cada%20vez%20es%20 mayor %20la,ve%%2020afectada%20por%20alguna%20%20alergia

3 https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/alergias.htm

4 Elaboración propia a partir de datos de la Base de Datos de Clínicos de Atención Primaria del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

Destacar también que el número de contactos en atención especializada por reacciones alérgicas, asma y otras afecciones inflamatorias de la piel viene mostrando una tendencia creciente en los últimos años (2016-2018). En particular en Galicia el mayor porcentaje de contactos se corresponde con el asma.

En relación con las tendencias en I+D+i en el ámbito de la Alergología, también se realiza en este Plan Estratégico un análisis de las principales sociedades científicas y entidades que se dedican a la investigación. En Europa, la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica focaliza sus esfuerzos desde 1.956 en la mejora de la salud de las personas afectadas por enfermedades alérgicas y cuenta con dos comités implicados en la I+D+i. A nivel nacional, destaca la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) creada con el objetivo de estimular la investigación en Alergología e Inmunología clínica, que dispone de un plan propio de fomento de la investigación.

También cabe mencionar la existencia de la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP) que convoca anualmente distintas ayudas a la I+D+i en su área de actuación. Además, dispone de un mapa de unidades de alergia pediátrica a nivel estatal, que incluye la información de un total de 63 unidades censadas.

Por último, la Sociedad Gallega de Alergología e Inmunología Clínica contribuye a la divulgación de actividades de I+D+i en el ámbito de la Alergología y ofrece actividades formativas a los profesionales de la especialidad.

Con respecto a las principales tendencias en I+D+i en las cuales se sustentan nuestros ejes estratégicos para los próximos años destacan las siguientes:

1. **El exposoma durante el desarrollo.** Uno de los aspectos que se deben de tener en cuenta es el estudio del exposoma. Hay informes recientes sobre el exposoma durante la vida intrauterina y la primera infancia que revelan los factores que son más críticos para definir el estado de enfermedad o disfunción, así como su correlación con los factores de exposición.

2. **Enfermedades alérgicas y asma en el contexto de la salud ambiental y poblacional.** Los factores ambientales, biológicos y sociales tienen una influencia capital en el control y severidad de las enfermedades alérgicas y el asma.

3. **Desarrollo de fármacos e ingeniería biomédica.** Los nuevos fármacos biológicos y biosimilares, las terapias avanzadas y la introducción de dispositivos y nuevos productos de ingeniería biomédica hacen necesario disponer de un nuevo enfoque en el desarrollo de medicamentos, su evaluación y seguimiento.

4. **Big data y tecnologías de la información.** La disponibilidad de tecnologías para recoger, analizar y relacionar la información obtenida de la vida real supone una fuente fundamental y una oportunidad para generar nuevos conocimientos.

5. **Investigación traslacional y aplicada.** La integración multidireccional y multidisciplinar de la investigación básica, clínica y poblacional, con el objetivo de mejorar la salud de la población permite el desarrollo de nuevas estrategias de prevención y tratamiento.

En relación con estas tendencias y en línea con la pandemia derivada de la COVID-19 se hace más necesario aún el desarrollo de nuevos protocolos que soportados por tecnología, permitan evitar la frecuentación de los pacientes de asma y enfermedades alérgicas al sistema de salud, sin empeorar su estado y calidad de vida.

Por otra parte, también se hace mención a innovaciones desarrolladas en el campo de las alergias y el asma llevadas a cabo en otros hospitales y centros de I+D+i a nivel estatal, europeo e internacional.

FARMACIA HOSPITALARIA

Presentación del grupo

El Servicio de Farmacia Hospitalaria (FH) tiene la oportunidad de generar un importante fondo de conocimiento científico ya que desarrolla una intensa actividad asistencial relacionada fundamentalmente con actividades clínicas, lo que proporciona un marco ideal para el planteamiento de interrogantes y preguntas cuya solución se alcance a través de la investigación. Asimismo, la FH desarrolla una intensa actividad logística y de preparación de medicamentos que requiera cada vez mas de innovación tecnológica en aras de la eficiencia y

sostenibilidad. Asimismo, los nuevos tratamientos basados en terapias avanzadas y personalizadas generan nuevos retos de investigación sobre sus resultados en salud en vida real.

El área sanitaria de A Coruña y Cee, su cobertura poblacional, el modelo asistencial de coordinación y atención integrada en la misma y la cartera de servicios del centro asi como de la Farmacia Hospitalaria ha posibilitado disponer de cierta especialización en áreas terapéuticas y de actividad asistencial que pueden generar líneas de investigación estables y sostenidas en el tiempo. Por otra parte, el Area Sanitaria de A Coruña e Cee tiene como fortaleza disponer de estructura y soporte adecuado para el desarrollo de investigación en el centro.

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

Los objetivos científicos a alcanzar se basan en la obtención y análisis de resultados de los proyectos de investigación que se están llevando a cabo. El grupo de investigación tratará de consolidar la consecución de proyectos (listado adjunto) para poder seguir con los objetivos del grupo.

Se han conseguido al menos 12 proyectos, 5 tesis doctorales y multitud de premios.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- Implementación y evaluación del rendimiento diagnóstico del cribado genético de la deficiencia de DPD para la reducción de reacciones adversas por fluoropirimidinas
- Desarrollo de un sistema de información farmacogenética intrahospitalario integrado con el sistema de prescripción
- Identificación y validación de biomarcadores farmacocinéticos y farmacogenéticios predictivos de la neuropatía por taxanos.
- ESTUDIO OptiCloPre. Optimización del tratamiento con clozapina mediante técnicas de medicina de precisión.
- ESTUDIO ML-TOILT. Optimización del Tacrolimus en Transplante de Hígado mediante Machine Learning (Machine Learning-Tacrolimus Optimization in Liver Transplant).
- Estudio observacional de comparación de técnicas de cuantificación de concentración de medicamentos biológicos e inmunogenicidad en pacientes con enfermedades inmunomediadas (TECOMID).

- Desarrollo de un registro centralizado nacional de extravasaciones de antineoplásicos.
- Análisis de efectividad y seguridad de olaparib en cáncer de páncreas BRCA mutado en vida real.
- Estudio de dalbavancina en el tratamiento de consolidación de endocarditis infecciosa. DALBA-EI.
- Estudio observacional para evaluar la adherencia a TREMFYA® (Guselkumab) en la práctica clínica en pacientes con psoriasis moderada a grave. Estudio Adherence.
- Resultados en la salud de los inhibidores de los puntos de control inmunológico en el Área Sanitaria de La Coruña: Tasa de respuesta, análisis de supervivencia y seguridad.
- Evolución en la prescripción del tratamiento frente a la infección por VIH: Impacto en el perfil de eficacia, seguridad y calidad de vida.

TESIS DOCTORALES

- Luis Ramudo Cela. Título de Tesis: Desarrollo de un servicio avanzado de la farmacogenética clínica: integración de abordajes genómicos y de tecnologías de la información. Directores: Lorenzo Monserrat Iglesias y Francisco Javier Blanco García.
- Laida Elberdín Pazos. Título de Tesis: Terapia biológica en la psoriasis moderada y grave. Estudios en práctica real de tratamientos a largo plazo y utilidad de la monitorización farmacocinética. Director: Eduardo Fonseca Capdevilla.
- Margusino-Framiñán L. "Efectividad y seguridad de los antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C. Foco en subpoblaciones especiales". UDC, 2 Octubre 2020.
- Cristina Mondelo. Auditar y mejorar la profilaxis antibiótica quirúrgica. Universidad de Granada. Directora: Cristina Pérez Sanz. Defensa Tesis: enero 2019.
- Purificación Cid. Inhibidores de la integrasa: efectividad y seguridad en el tratamiento de pacientes con infección por VIH. Directoras de tesis: Ángeles Castro y Eva Poveda. Defensa Tesis: junio 2019.

PREMIOS

- Farmacocinética y farmacogenética para la optimización del tratamiento de la leucemia linfocítica crónica con venetoclax. .
- VI Premio Redacción Médica Visibilidad del FH en el ámbito hospitalario en el IX Encuentro Global de Farmacia Hospitalaria :
- Pharma Challenge 3.0 Construyendo FH (Bayer)
- Desarrollo e implementación de un sistema de información y prescripción farmacogenética (PERGEFARH). Primer Premio Octubre 2023
- Mejor trabajo científico publicado en 2019 en el campo del VIH y otras enfermedades transmisibles (primer premio):
- 2º Premio SEFH-Vifor Pharma de "VI Premios Sefh-Vifor Pharma Sobre La Calidad De Los Servicios De Farmacia Y Seguridad En El Uso De Los Medicamentos". 2020.
- 2º accésit del Premio JR Ferrándiz: "Encuesta de situación de la Telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la covid-19" (Begoña Tortajada Goitia, Ramón Morillo Verdugo, Luis Margusino Framiñan,
- Mejor iniciativa hospitalaria: más protección en el uso de medicamentos IV. Control de la profilaxis antibiótica en cirugía mediante la preparación de kits utilizando suero con adaptador de vial. Premio otorgado por baxter.
- Premio Best in Class al mejor Servicio de Farmacia Hospitalario. Premios BIC 2019. Gaceta Médica.

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

El Grupo de Investigación en Farmacia Hospitalaria ha planteado 3 líneas estratégicas de investigación:

1. Farmacoterapia personalizada.
2. Resultados en salud.
3. Innovación asistencial, tecnológica y terapéutica.

Principales proyectos colaborativos:

- Implementación y evaluación del rendimiento diagnóstico del cribado genético de la deficiencia de DPD para la reducción de reacciones adversas por fluoropirimidinas
- Identificación y validación de biomarcadores farmacocinéticos y farmacogenéticios predictivos de la neuropatía por taxanos.
- ESTUDIO OptiCloPre. Optimización del tratamiento con clozapina mediante técnicas de medicina de precisión.
- ESTUDIO ML-TOILT. Optimización del Tacrolimus en Transplante de Hígado mediante Machine Learning (Machine Learning-Tacrolimus Optimization in Liver Transplant).
- Estudio observacional de comparación de técnicas de cuantificación de concentración de medicamentos biológicos e inmunogenicidad en pacientes
- Resultados en la salud de los inhibidores de los puntos de control inmunológico en el Área Sanitaria de La Coruña: Tasa de respuesta, análisis de supervivencia y seguridad.
- Evolución en la prescripción del tratamiento frente a la infección por VIH: Impacto en el perfil de eficacia, seguridad y calidad de vida.

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

Se centrarán en trasladar el conocimiento generado a la práctica clínica asistencial:

- Modelos de atención farmacéutica al paciente basado en digitalización nuevas tecnologías.
- Modelos de dosificación de medicamentos basados en farmacogenética y farmacocinética.
- Farmacoterapia personalizada basada en la incorporación de inteligencia artificial.

Necesidades de formación

Consideramos oportuno centrar las necesidades de formación en las herramientas de inteligencia artificial tanto en el proceso de investigación, como en el de escritura científica.

Incorporación de la dimensión de género

Todos los proyectos del grupo incorporarán la dimensión de género a través de la valoración de esta variable demográfica en los pacientes reclutados en cada investigación.

GRUPO DE INVESTIGACION EN REHABILITACIÓN

Presentación del grupo

La **Medicina Física y Rehabilitación** (MFR), es una especialidad de la Medicina, que se encarga de mejorar el funcionamiento a través del diagnóstico y tratamiento de aquellas patologías que condicionan limitación funcional, reduciendo el déficit y actuando en la prevención y tratamiento de la discapacidad, para lograr que las personas afectadas alcancen una óptima integración social.

En palabras sencilla, la rehabilitación se define como: "un conjunto de intervenciones encaminadas a optimizar el funcionamiento y reducir la discapacidad en personas con afecciones de salud en la interacción con su entorno".

Según las OMS, la rehabilitación es un componente importante de la cobertura sanitaria universal y una estrategia crucial para alcanzar el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3: "Garantizar una vida sana y promover el bienestar de todos a todas las edades".

La misma OMS dentro de la descripción de las necesidades no satisfechas de rehabilitación en el mundo, especifica la necesidad de más investigación y datos sobre la rehabilitación.

La iniciativa Rehabilitación 2030, del organismo internacional promueve el fortalecimiento de los sistemas de salud para la rehabilitación mediante:

- La prestación de apoyo técnico y la creación de capacidad en los países.
- El fortalecimiento del liderazgo, el establecimiento de prioridades políticas y la movilización de recursos.
- La elaboración de normas, criterios y orientaciones técnicas.

- **La formulación de programas de investigación** y el seguimiento de los progresos.

Además, como figura en el **proyecto técnico de gestión** del Servicio del año 2021, una de sus principales misiones es estimular y fomentar el desarrollo de la actividad investigadora en el campo de la Rehabilitación.

Este **grupo de investigación en Rehabilitación** podría encuadrarse dentro de las necesidades y misiones descritas.

En los procesos de Rehabilitación participan **diversos profesionales** de la salud, hecho que queda reflejado en la figura 1.

En relación a la **ACTIVIDAD ASISTENCIAL** el Servicio de Medicina Física y Rehabilitación (MFR) del Área de La Coruña y Cee es uno de los Servicios Hospitalarios disponibles en dicha Área Sanitaria.

Da cobertura a alrededor de 500.000 ciudadanos correspondientes a todos los del área sanitaria salvo los dependientes del hospital de Cee. En patologías específicas como el daño cerebral adquirido es unidad de referencia como se describirá a continuación.

Sus instalaciones se distribuyen entre el Hospital Marítimo de Oza (donde dispone de una planta de Hospitalización) y el Hospital Materno-Infantil Teresa Herrera (donde dispone de la Unidad de Rehabilitación Infantil y Atención Temprana), ambos Hospitales con zona de consultas externas, así como de diversas Áreas de tratamiento: fisioterapia, terapia ocupacional, logopedia, estimulación global en Atención Temprana y psicomotricidad.

REHABILITACIÓN

Recursos

HUMANOS

XEFE SERVIZO	D. Miguel Alonso Bidegain	ÁREA FISIOTERAPIA****	
SUPERVISORA	Dna. Bibiana Noya Blanco	Fisioterapeutas	41
SUPERV. FISIOTERAPIA	D. Manuel Carreira Parrado	Terapeutas ocupacionais	10
Facultativos*	13	Logopedas	5
Psicólogo**	1	Aux. enfermaría	7
Residentes	5		
Enfermeiras	11		
Aux Enfermería*	17		
Terapeutas de estimulación precoz**	3		
Psicomotricista**	1		
Traballador social**	1		
Aux Administrativos***	3		
Celadores***	2		

Figura 1. Recursos humanos Servicio de MRF, CHUAC (fuente: memoria área sanitaria 2022).

En cuanto a la **cartera de servicios**, la cobertura incluye todos los procesos habituales de los Servicios de Rehabilitación. Cómo unidades especialmente reseñables por ser de referencia regional/nacional Internacional desde el punto de vista asistencial y/o docente:

- Unidad de Neurorrehabilitación. Se trata de una unidad con 36 camas de ingreso para procesos neurológicos. Desde el año 2021, según la orden específica del Sergas es área de referencia como se especifica en la figura 2.

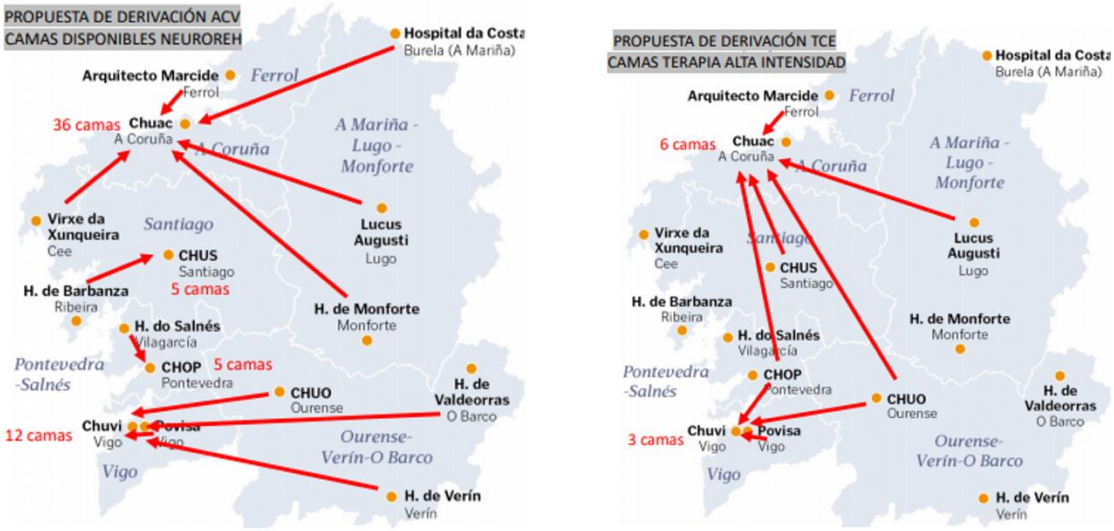


Figura 2. Áreas de referencias en Ictus y traumatismo craneoencefálico (TCE).

- Unidad de Rehabilitación Intervencionista. Referencia internacional reciente, habiendo recibido en los últimos años especialistas para completar su formación es esta área de España, Portugal y américa latina.
- Unidad de Atención Temprana. Modelo asistencial colaborativo y de integración entre atención hospitalaria y servicios sociales. Premio Reina Sofía.
-

Reflejar asimismo por su aspecto novedoso e innovador el desarrollo en los últimos años de la unidad de Rehabilitación Oncológica con un claro afán innovador e investigador, así como de cooperación entre servicios/unidades.

En este mismo sentido, el Servicio participa como parte activa en las Unidades multidisciplinares de algias musculoesqueléticas (DOEME), esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y esclerosis múltiple (EM).

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

En base a los análisis tanto externos (recomendaciones de la OMS en la iniciativa Rehabilitación 2030) como internos (situación de la investigación en el servicio y alianza con la universidad) comentados en el apartado anterior, creemos se cumplen las bases necesarias para completar, crecer y consolidar la investigación en nuestra área.

Además, en el año 2021 se aprobó por parte del CEIC la línea de investigación en Rehabilitación (código de registro:2021/155) con la que se inició la recogida de datos y una colección de muestras en ingresados en neurorrehabilitación y pacientes a los que se le realiza la técnica de plasma rico en plaquetas (PRP). En las últimas fechas, se nos ha solicitado por parte del Biobanco del Chuac que nuestras muestras pasen a ser el grupo del control del mismo.

Para ello se trabajará en tres ejes de actuación principales:

- **Investigación básica.**
- **Innovación.**
- **Investigación clínica.**

A continuación, se describen las principales líneas estratégicas a desarrollar durante los próximos tres años en materia de I+D+i y vinculadas con los ejes de actuación definidos por parte del Servicio de Rehabilitación.

1. Investigación básica. Continuar con el desarrollo y trabajo colaborativo entre el servicio de Rehabilitación y la USC (Terapia Ocupacional). Coordinadora: Adriana Ávila.

2. Innovación. Desarrollo de tecnologías en impresión 3D y aplicaciones en inteligencia artificial (IA). Coordinador: Miguel Alonso.

3. Investigación clínica. Promocionar publicaciones, proyectos de investigación, tesis doctorales y premios en el ámbito de la investigación clínica. Coordinador: Jacobo Formigo.

Se explica en detalle cada una de las líneas de investigación que se llevarán a cabo y ejemplos de proyectos que se van a implementar en los próximos años.

INVESTIGACIÓN BÁSICA

La investigación básica. Específicamente el estudio con animales ha supuesto en los últimos años una parte fundamental de nuestra actividad investigadora, gracias a la colaboración con la universidad, específicamente, la facultad de terapia ocupacional.

Se continuará con el trabajo en esta línea que está dando grandes frutos en proyectos de investigación y publicaciones. Terapias con animales. Responsable: Adriana Ávila.

INNOVACIÓN

Se pretende desarrollar los usos de la impresión 3D en la clínica y/o en la formación además de la IA en el reconocimiento de imágenes ecográficas.

- Desarrollo de fantomas eco-compatibles. Responsable: Miguel Alonso.
- Empleo de la IA en la detección ecográfica del grado de espasticidad. Responsable: Jacobo Formigo.
- Machine learning. Proyectos destinados a mejorar la gestión de las interconsultas hospitalarias con el desarrollo de procesos informáticos específicos (en colaboración con los grupos del área 4 del Inibic: tecnologías de la salud, informática, biomédica , telemedicina).

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Los principales focos en los que se trabajará son: neurorrehabilitación (efecto tDCS, validación de escalas y predictores de función), intervencionismo/dolor (efectos de la radiofrecuencia en espasticidad, nuevas aplicaciones en dolor y guía ecográfica), rehabilitación oncológica (impacto del ejercicio), linfedema (valoración instrumental 3D) y cuidados en enfermería.

- Neurorrehabilitación.
  Responsable: Rosa Martín.
  - Espasticidad precoz de miembro superior post ictus: predictores para la intervención terapéutica temprana.
  - Traducción al castellano y validación del cuestionario de evaluación de sincinesias (SAQ) en la parálisis facial (ya concedido permiso de la autora).
  - Traducción al castellano y validación del cuestionario de evaluación de calidad de vida (SQuol-6D) en espasticidad (ya concedido permiso de la autora).

- Usos del tDCS en Neurorrehabilitación.

Responsable: Jacobo Formigo.

- Papel de la actividad física en la capacidad funcional en pacientes con esclerosis múltiple. Innovar para mejorar. Aprobación CEIC: 2021/489. Proyecto para tesis doctoral.
- Eficacia de la estimulación eléctrica transcraneal (tDCS) como tratamiento de la fatiga en pacientes con EM. Aprobación CEIC: 2023/09. Proyecto para tesis doctoral.
- Eficacia de un programa de ejercicio terapéutico domiciliario y estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) como tratamiento de la fatiga en pacientes con esclerosis múltiple. Aprobación CEIC 2024/103. Proyecto para tesis doctoral.
- Valoración y tratamiento de las alteraciones del equilibrio en los pacientes con EM. Proyecto para tesis doctoral.

- Rehabilitación Intervencionista/dolor. Responsable: Sergio Otero.
  - Efectividad de la radiofrecuencia aplicada en el Sistema Nervioso Periférico para el tratamiento de la espasticidad de pacientes con daño en el Sistema Nervioso Central. Aprobación CEIC: 2023/153.
  - Elaboración de un mapa/atlas de guía ecográfica para la infiltración de toxina botulínica en la parálisis facial.

- Rehabilitación Oncológica. Responsable: Juan No.
  - Creación e implantación progresiva de una App para dispositivos móviles. App “Móvome” creada para dispositivos con sistemas operativos IOS y Android.
    Dicha App está destinada a la creación de programas de ejercicio terapéutico para pacientes con cáncer que prefieran realizar los programas de ejercicio de forma telemática, bien por preferencia individual del paciente o bien por dificultades para desplazamiento al hospital desde áreas más remotas del Área Sanitaria.
  - Estudio del impacto del ejercicio en la reducción del tamaño tumoral en pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante previo a cirugía.

- Estudio comparativo de ejercicio para la prevención de linfedema posmastectomía a través de aplicación móvil versus ejercicio presencial.

- Linfedema/mama. Responsable: Álvaro Barca.
  - "Evaluación automática con escáner 3D para la valoración y seguimiento del linfedema de miembro superior tras cáncer de mama".

- Cuidados en enfermería: Responsable: Bibiana Noya.
  - Papel de la enfermera en la gestión y cuidados en pacientes de Rehabilitación.

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

En sintonía con nuestra actividad asistencial mediante un modelo integrador y con la atención de aportar valorar a nuestros pacientes y centrada en los mismos. Planteamos el desarrollo y potenciación de la **ACTIVIDAD INVESTIGADORA** a través de una **alianza con la universidad**.

Esta alianza se materializa con la integración en el grupo de la coordinadora de la Unidad de Investigación en Terapia Ocupacional en intervenciones no farmacológicas.

Mención aparte merece la inclusión de la enfermería dentro del grupo de investigación como puntal para mejorar la investigación en cuidados.

Esta actividad investigadora por parte del Servicio de Rehabilitación, además de los integrantes de la facultad de Terapia Ocupacional, a continuación, se detallan las principales cifras en materia de I+D+I, del periodo comprendido entre 2019-2023. A nivel de producción científica, se han publicado un total de 28 artículos durante este periodo con un factor de impacto ponderado de 49 con la distribución que se puede observar en la tabla 1.

Indicador	**Valor**
Número de artículos publicados	28
Factor de Impacto Ponderado (4xQ1+3xQ2+2xQ3+Q4)	49
Nº de artículos en Q1	7
Nº de artículos en Q2	0

Indicador	**Valor**
Nº de artículos en Q3	0
Nº de artículos en Q4	21

Tabla 1. Proción científica de los miembros del grupo.

En los últimos años el Servicio de Rehabilitación ha incrementado de modo exponencial su actividad investigadora, partiendo desde prácticamente 0 a la situación reflejada en la tabla 1, como se puede observar en la figura 3 con los datos de los que hay registro en el sistema actual obtenidos en Sophos. Se aprecia durante este periodo, un incremento en el factor de impacto ponderado obtenido en las publicaciones científicas realizadas (figura 3). Con respecto a las revistas científicas en las que mayor número de artículos se han publicado, destacan las revistas Rehabilitación, Medicina Interna o la revista de Neurología (figura 4)..

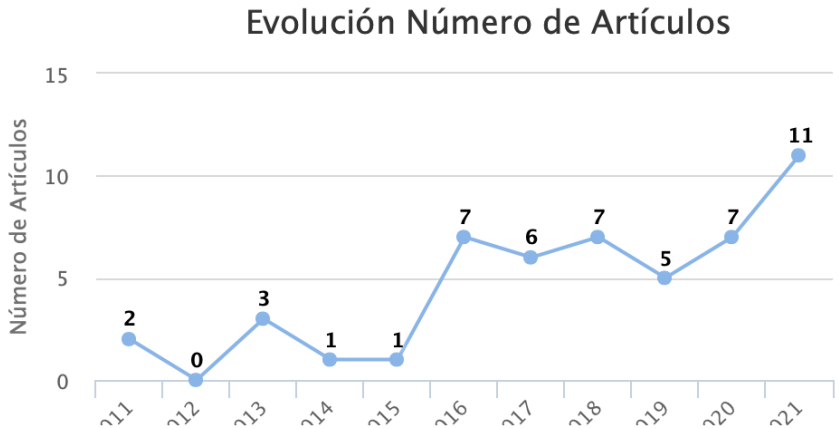


Figura 3. Evolución del número de artículos publicados (registro Sophos, servicio de Rehabilitación).

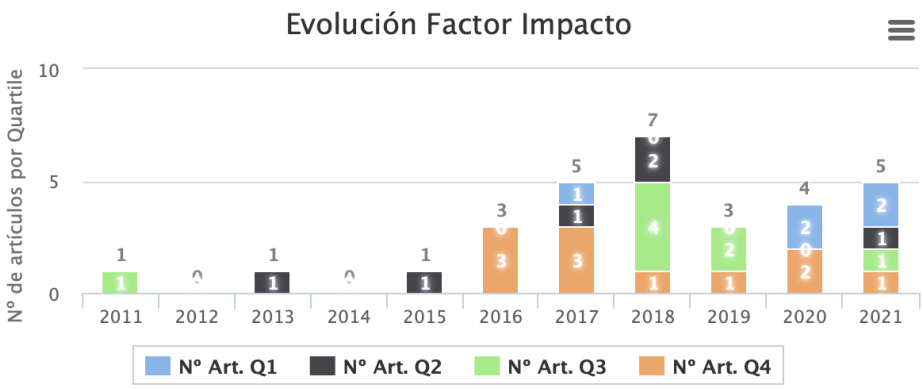


Figura 4. Distribución por cuartiles de los artículos publicados (registro Sophos, servicio de Rehabilitación).

Se muestra el número de artículos publicados por cuartiles (Q1, Q2, Q3, Q4) en los últimos años, observándose una mayor actividad durante el periodo final.

ISSN	Revista	Nº Art.
0048-7120	Rehabilitación	10
0210-5691	Medicina Intensiva	5
1878-8750	World Neurosurgery	3
1362-4393	SPINAL CORD	3
0210-0010	REVISTA DE NEUROLOGIA	3
0903-1936	EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL	2
0004-0614	Archivos Españoles de Urología	2
1079-0268	JOURNAL OF SPINAL CORD MEDICINE	2
0003-3170	Angiologia	1
0972-5229	INDIAN JOURNAL OF CRITICAL CARE MEDICINE	1
1134-8046	Revista de la Sociedad Española del Dolor	1
0211-139X	Revista Española de Geriatría y Gerontología	1
1660-4601	International Journal of Environmental Research and Public Health	1
0966-0410	HEALTH & SOCIAL CARE IN THE COMMUNITY	1
23146133	Biomed Research International	1
1137-6627	Anales del Sistema Sanitario De Navarra	1

Figura 5. Principales revistas en las que se ha publicado.

En relación con las colaboraciones internas del Servicio de Rehabilitación con otros servicios del CHUAC, cabe mencionar que la mayor colaboración se ha producido con los Servicios de Neurología y Epidemiología. En las colaboraciones externas, destaca el la Facultad de Terapia Ocupacional y el Servicio de Rehabilitación de Vigo.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN COMPETITIVOS

Los proyectos de investigación competitivos desde el año 2019 se agrupan en investigación básica mediante los proyectos de colaboración con el área de terapia ocupacional de la USC, e investigación clínica, principalmente el área de neurorrehabilitación (espasticidad), los cuidados de enfermería y la rehabilitación oncológica.

Los fondos obtenidos han ascendido a los 240.962 € en proyectos como investigadores principales y 458.050 € como investigadores colaboradores, detallados a continuación:

PROYECTOS CON UN INVESTIGADOR PRINCIPAL MIEMBRO DEL GRUPO

2019.

- Proyecto piloto: los perros de terapia como facilitadores terapéuticos en la Unidad de Rehabilitación Infantil y Atención Temprana del Hospital Teresa Herrera – Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Entidad financiadora: Fundación María José Jove. Financiación: 21.000 €.
- Los perros de terapia como facilitadores terapéuticos en la Unidad de Rehabilitación Infantil y Atención Temprana del Hospital Teresa Herrera – Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Entidad financiadora: Fundación María José Jove. Financiación: 43.680 €.
- Los perros de terapia como colaboradores en el bienestar y satisfacción de los niños en el Hospital de Día del Servicio de Pediatría del Hospital Teresa Herrera – Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Entidad financiadora: Fundación María José Jove. Financiación: 9.000 €.
- Ocupando la tarde, ocio saludable a través de los perros. Referencia: INV10019. Entidad financiadora: Fundación María José Jove. Financiación: 2541 €.
- Ocupando la tarde, ocio saludable a través de los perros. Referencia: INV02619. Entidad financiadora: Fundación María José Jove. Financiación: 2541 €.

2020.

- An integrated phase I/II, multicenter, double blind, randomized, Dysport and placebo controlled, dose escalation and dose finding study to evaluate the safety and efficacy of IPN10200 in the treatment of adult upper limb spasticity.
- Ocupando la tarde, ocio saludable a través de los perros. Referencia: INV10420. Entidad financiadora: Fundación María José Jove. Financiación: 1694 €.

- Ocupando la tarde, ocio saludable a través de los perros. Referencia: INV01820. Entidad financiadora: Fundación María José Jove. Financiación: 1.270,5 €.

2021

- Papel de la enfermera en la evaluación de los pacientes con desacondicionamiento mediante el laboratorio de valoración funcional. Programa de Apoyo a la Investigación en Áreas Clínicas Patronato Fundación Novoa Santos (A Coruña), 10.000 €.
- Ensayo clínico piloto comparativo sobre los efectos de dos enfoques de intervención asistida por perros en la Unidad de Rehabilitación Infantil y Atención Temprana del Hospital Teresa Herrera – Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Entidad financiadora: Fundación María José Jove. Financiación: 87.383,80 €.
- Los perros de terapia como colaboradores en el bienestar y satisfacción de los niños en el Hospital de Día del Servicio de Pediatría del Hospital Teresa Herrera – Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Entidad financiadora: Fundación María José Jove. Financiación: 17.300 €.
- Ocupando la tarde, ocio saludable a través de los perros. Referencia: INV10421. Entidad financiadora: Fundación María José Jove. Financiación: 1.694 €.
- Ocupando la tarde, ocio saludable a través de los perros. Referencia: INV01621. Entidad financiadora: Fundación María José Jove. Financiación: 1694 €.

2022

- Eficacia de la intervención asistida por perros en la promoción del bienestar de los niños atendidos en el Hospital de Día del Servicio de Pediatría del Hospital Teresa Herrera – Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Entidad financiadora: Fundación María José Jove. Financiación:17.696 €.
- Ocupando la tarde, ocio saludable a través de los perros. Referencia: INV12422. Entidad financiadora: Fundación María José Jove. Financiación: 2.964,5 €.
- Ocupando la tarde, ocio saludable a través de los perros. Referencia: INV01722. Entidad financiadora: Fundación María José Jove. Financiación: 2.964,5 €.

2023

- Evaluación automática con escáner 3D para la valoración y seguimiento del linfedema de miembro superior tras cáncer de mama. Seleccionado en la convocatoria de ayudas para “PROGRAMA DE APOYO A LA INNOVACIÓN EN ÁREAS CLÍNICAS 2023” convocadas por la Fundación Profesor Novoa Santos. Financiación: 15.000 €.

PROYECTOS CON UN INVESTIGADOR COLABORADOR MIEMBRO DEL GRUPO

2020

- Proyecto del desarrollo del programa Erasmus en Terapia Ocupacional. Entidad financiadora: Agência Nacional Erasmus+ Educação e Formação (Agencia Erasmus+ Portugal). Referencia: 2020-1-PT01-KA203-078360. Financiación: 256.455 €
- Composición Automática de Narrativas personales como apoyo a Terapia Ocupacional basada en Reminiscencia (CANTOR). Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología. Ayudas a «Proyectos de I+D+i», en el marco del Programa Estatal de Generación de Conocimiento y Fortalecimiento Científico y Tecnológico del Sistema de I+D+i y del Programa Estatal de I+D+i Orientada a los Retos de la Sociedad, del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2017-2020. Referencia: PID2019-108927RB-I00. Financiación: 112.651 €.

2022

- App "Móvome" creada para dispositivos con sistemas operativos IOS y Android. Destinada a la promoción del ejercicio en los pacientes oncológicos. Beca para programas de innovación en el Área Sanitaria de A coruña y Cee otorgada por la Fundación Novoa Santos. Financiación 20.000 €.

2023

- Programa de instrucción a la actividad física en el paciente oncológico. Beca otorgada por la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) destinada a la contratación profesional titulado en fisioterapia. Financiación 20.000 €.

2016-2024

- Cátedra animales y sociedad. Entidad financiadora: Universidad Rey Juan Carlos. Entidades participantes: Universidade da Coruña (UDC), Universidad Rey Juan Carlos. Cuantía de la subvención: 48.944,73 €.

TESIS DOCTORALES

Las tesis en desarrollo y depósito entre los integrantes del grupo son:

- Jacobo Formigo Couceiro. Clasificación ecográfica de la tendinopatía calcificada del manguito de los rotadores del hombro (ecoclaf). Como guía de actuación terapéutica. En depósito. USC. Medicina.
- Sergio Otero Villaverde. Efectividad de la radiofrecuencia aplicada en el Sistema Nervioso Periférico para el tratamiento de la espasticidad de pacientes con daño en el Sistema Nervioso Central. UDC. Ciencias de la Salud.
- Juan No Sánchez. Rehabilitación en pacientes oncológicos hospitalizados: características clínico-funcionales. UDC. Ciencias de la Salud.

Dos se desarrollan en el ámbito de la Rehabilitación intervencionista y otra en el ámbito de la Rehabilitación Oncológica.

PREMIOS

Los premios obtenidos en el periodo a evaluar se pueden incluir dentro de la investigación clínica. Específicamente en las áreas del intervencionismo/dolor, neurorrehabilitación, espasticidad, toxina botulínica, estimulación eléctrica transcraneal y ondas de choque.

2019

- Premio a la mejor comunicación oral Sogarmef: organización asistencial en la atención al ictus: la inclusión del médico rehabilitador en la unidad de ictus, ¿hay o habrá diferencias?
- Premio a la mejor comunicación póster Sogarmef: ¿1,25ui de onabotulinum toxina pueden cambiar los resultados de las sincinesias de la parálisis facial periférica? Nuestra experiencia en el buccinador.

2021

- Primer premio al mejor proyecto científico de investigación Sogarmef: Toxina botulínica y estimulación craneal por corriente eléctrica (tDCS) en pacientes con hombro doloroso de origen espástico.
- Segundo premio al mejor proyecto científico de investigación Sogarmef: Tratamiento de la sialorrea en la esclerosis lateral amiotrófica: escopolamina transdérmica e incobotulnumtoxinA. Propuesta de ensayo clínico.

2022

- Primer premio, mejor trabajo presentado con toxina botulínica Ipsen - Sogarmef: Título: Altas dosis de abobotulinumtoxina A en espasticidad por DCA: Estudio retrospectivo.
- Primer premio a mejor comunicación oral Sogarmef: radiofrecuencia térmica del nervio musculocutáneo para el abordaje de la espasticidad en el paciente neurológico. Serie de casos.
- Primer premio a mejor proyecto científico de investigación Sogarmef: Efectos de la toxina botulínica tipo A y estimulación craneal por corriente eléctrica (tDCS) en la espasticidad flexora distal de la extremidad superior en el ictus.
- Primer premio proyecto de investigación en Neurorrehabilitación Sermef-Ipsen. Efectividad de la radiofrecuencia aplicada en el Sistema Nervioso Periférico para el tratamiento de la espasticidad de pacientes con daño en el Sistema Nervioso Central.

2023

- Primer premio a mejor proyecto científico de investigación Sogarmef: Tratamiento combinado de toxina botulínica y ondas de choque extracorpóreas en espasticidad: una propuesta de ensayo clínico.

OTROS MÉRITOS

El servicio de Medicina Física y Rehabilitación ha sido designado uno de los cinco finalistas de las dos ediciones de los premios Best in Class en la categoría de Rehabilitación.

Diversos miembros del grupo de Investigación ostentan:

- Miembro del comité de mama del Chuac.
- Miembro de la comisión del Dolor del Chuac.
- Coordinador y secretario del Comité de Espasticidad del Chuac.
- Coordinador del grupo de trabajo de artrosis (ArtroReha) de la SERMEF (Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física).
- Coordinador del grupo de trabajo de dolor musculoesquelético de la SEMDOR (Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor).
- Profesor de la escuela de ecografía de la SERMEF (ECOSERMEF).
- Coordinador módulo perfeccionamiento ECOSERMEF: Econeurografía y Radiofrecuencia.

- Profesor colaborador del Máster en Ecografía Musculoesquelética e Intervencionismo Ecoguiado de la Universidad Ceu, Andalucía y Madrid.
- Presidenta de la Sociedad Científica Nacional de Terapia Ocupacional SOCINTO.
- Vicepresidenta de la Conferencia Nacional de Decanas/os de Terapia Ocupacional CNDEUTO.
- Miembro fundador de la Red internacional de creación de prótesis y productos de apoyo de bajo coste. GEKKOLAB.

Los miembros del grupo han editado un libro, han elaborado más de 10 capítulos de libros y participado como ponentes en numerosos cursos, jornadas y congresos.

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

El grupo tiene una base eminentemente clínica, por lo que el grueso de las innovaciones que se esperan obtener en los próximos años se podrían encuadrar dentro de las trasladables a la práctica clínica.

- **Terapia con animales de compañía** (perros) como modelo de la utilidad en la mejora desarrollo psicomotor de niños con alteraciones del mismo (en colaboración con la facultad de terapia ocupacional de la Universidad de A Coruña).
- **Machine learning.** Proyectos destinados a mejorar la gestión de las interconsultas hospitalarias con el desarrollo de procesos informáticos específicos (en colaboración con los grupos del área 4 del INIBIC: tecnologías de la salud, informática, biomédica, telemedicina).
- Validación de **sistema de Inteligencia Artificial** para la detección **detección ecográfica del grado de espasticidad** en el paciente de NeuroRehabilitación (Colaboración con proyecto Hospital Povisa, Vigo).
- **Traducción** al castellano y **validación** del **cuestionario** de evaluación de sincinesias (SAQ) en la parálisis facial (ya concedido permiso de la autora).
- **Traducción** al castellano y **validación** del **cuestionario** de evaluación de calidad de vida (SQuol-6D) en espasticidad (ya concedido permiso de la autora).
- Efectividad de la **radiofrecuencia aplicada en el Sistema Nervioso Periférico** para el tratamiento de la **espasticidad d**e pacientes con daño en el Sistema Nervioso Central. Aprobación CEIC: 2023/153. Tesis Doctoral Dr. Otero.

- Eficacia de un programa de **ejercicio terapéutico domiciliario** y **estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS)** como tratamiento de la fatiga en pacientes con esclerosis múltiple. Aprobación CEIC 2024/103. Proyecto para tesis doctoral.

  Con este estudio se pretende fomentar el desarrollo de las siguientes áreas específicas:
  - Diagnóstico/valoración:
    - Inclusión de test de valoración funcional. Se incluye el empleo del sistema de análisis de marcha **G-walk.**
    - Inclusión de escalas específicas de fatiga.
    - Inclusión de escalas de calidad de vida.
  - Tratamiento:
    - Evaluación de resultados de programas de ejercicio terapéutico.
    - Evaluación de resultados de tratamientos físicos tDCS.
- Desarrollo de nuevas herramientas para **la evaluación del dolor** (en colaboración con la Dra. Caramés del INIBIC).
- Valoración y tratamiento de las **alteraciones del equilibrio** en los pacientes con alteraciones de NeuroRehabilitación mediante el sistema **Fall-Skip.**
- "Evaluación automática con **escáner 3D** para la valoración y seguimiento del **linfedema** de miembro superior tras cáncer de mama".
- Rehabilitación Oncológica.
  - Creación e implantación progresiva de una **App para dispositivos móviles. App "Móvome"** creada para dispositivos con sistemas operativos IOS y Android.

    Dicha App está destinada a la creación de programas de ejercicio terapéutico para pacientes con cáncer que prefieran realizar los programas de ejercicio de forma telemática, bien por preferencia individual del paciente o bien por dificultades para desplazamiento al hospital desde áreas más remotas del Área Sanitaria.
  - **Estudio del impacto del ejercicio** en la reducción del tamaño tumoral en pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante previo a cirugía.
  - Estudio comparativo de ejercicio para la **prevención de linfedema** posmastectomía a través de aplicación móvil versus ejercicio presencial.
- **Cuidados en enfermería.** Estudios destinados a mejorar y poner en valor el papel de la enfermera en la gestión y cuidados en pacientes de Rehabilitación.

Acciones previstas en colaboración con industria farmacéutica:

- Ensayos clínicos con para aprobación de una nueva toxina botulínica en miembro superior e inferior.
- Delphis en artrosis. Gestión de pacientes y procedimientos intervencionista.
- Efecto del plasma rico en citoquinas en la tendinopatía del cuerpo del Aquiles.

Necesidades de formación

Dos líneas de trabajo de nos gustaría comentar a tantear para lo que necesitaríamos formación serían:

- **Usabilidad.** En el área de la Rehabilitación existen en el mercados un amplio abanico de dispositivos destinados a diferentes procesos (férulas, ortesis, plataformas de rehabilitación, apps de telerehabilitación….). Muchas de ellas comercializadas sin haber demostrado que son útiles para lo que dicen serlo en la práctica real. Además, en la mayoría de los casos se desconoce la tasa de empleo o abandono de los mismos.
  Sería muy interesante convertirse en un posible centro de valoración de estos dispositivos.
- **Desarrollo de dispositivos.** Tenemos encima de la mesa una posible colaboración para el desarrollo de un dispositivo para completar/ayudar en el proceso de Rehabilitación. Formación específica y básico para conocer las fases y convocatorias para este u otros proyectos podría ser de ayuda.

Incorporación de la dimensión de género

En todos los proyectos se incluirá un análisis hombre/mujer de cara a obtener resultados y modelos lo más ajustados a la realidad.

Específicamente se tomarán las medidas descritas a continuación:

- Estudios con personas con Esclerosis Múltiple. Al tratarse de un proceso que provoca gran discapacidad de predominio en el género femenino, se determinarán las diferencias por género y se establecerán recomendaciones específicas para las mujeres.
- Estudios con programas de actividad física. Tradicionalmente los hábitos de realización de ejercicio son mayores en los hombres según describen las principales series. En los estudios que incluyan programas de ejercicios físico se monitorizarán las diferencias por edad y género ajustando posteriormente las recomendaciones a la realidad.

- Estudios con empleo de nuevas tecnologías (dispositivos domiciliarios, telerehablitación, apps….). Se realizarán monitorizaciones del cumplimiento y uso de cara a identificar posible diferencias de género.

PSICOPATOLOGÍA INFANTO-JUVENIL

Presentación del grupo

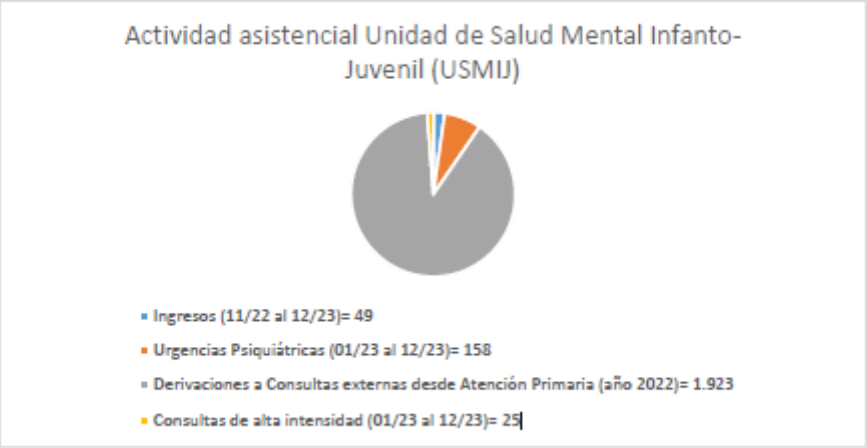
La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la salud como "un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades" (OMS, 1946). Esta definición pone de manifiesto la necesidad de entender la salud desde un enfoque holístico y en el que la salud mental cobra un papel principal. Según este mismo organismo, los trastornos emocionales y de conducta están presentes en aproximadamente un 20% de la población mundial de entre 0 y 17 años (2022). Después de la pandemia de COVID-19 las tasas de prevalencia de psicopatología en la población infanto-juvenil se han incrementado, llegando a niveles superiores a la etapa prepandemia (UNICEF, 2022). En el ámbito sanitario, e incluyendo a nuestra área sanitaria, este incremento se ha observado en todos los niveles asistenciales, tanto a nivel ambulatorio como también en hospitalización (hospitalización parcial u hospitalización completa).

El Área Sanitaria da Coruña e Cee da cobertura a una población de referencia de más de 550.000 habitantes. De este total, más de 62.000 usuarios corresponden a pacientes menores de 15 años y aproximadamente 24.000 de entre 15 y hasta 19 años (Memoria Sanitaria A Coruña y Cee, 2022). Esta área es la segunda con mayor volumen de población sanitaria de menores de edad de Galicia. En el área sanitaria de A Coruña, la Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil (USMIJ) se encuentra ubicada en el Hospital Teresa Herrera y cuenta con un equipo formado por 4 profesionales de psiquiatría, 4 profesionales de psicología clínica, 2 profesionales de enfermería especializados en salud mental y un profesional de trabajo social. La cartera de Servicios de la USMIJ incluye consultas externas, atención urgente, interconsultas y consultas de alta intensidad. La mayoría de las derivaciones a la USMIJ proceden de Pediatría de Atención

Primaria, y también, aunque en menor medida, de otras especialidades médicas. La actividad asistencial más numerosa en salud mental en población infanto-juvenil tiene lugar en contexto ambulatorio, es decir, en las consultas de la USMIJ. En el momento actual no contamos con una unidad específica de hospitalización psiquiátrica para menores de 16 años, y los pacientes que requieren de una hospitalización completa son ingresados en la Unidad de Hospitalización de Pediatría del Hospital Materno Infantil a cargo del Servicio de Psiquiatría. En función de la evolución del cuadro clínico, y en aquellos casos en los que se precisa de un ingreso en una unidad cerrada y especializada, el paciente podrá ser derivado a la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica Infanto-Juvenil de referencia en Santiago de Compostela (CHUS).

Hace unos meses ha comenzado a funcionar el Hospital de Día (o Programa de Hospitalización Parcial, según su denominación mayoritaria en lengua inglesa), y atiende a población adolescente de entre 12 y 18 años. Hasta la fecha de inicio de actividad en el Hospital de Día, se estaban ofreciendo consultas de alta intensidad (es decir, seguimiento de alta frecuencia) a aquellos pacientes con patología más grave que precisen de un seguimiento semanal o bisemanal, y a aquellos que han sido dados de alta de hospitalización parcial. La creación del Hospital de Día Infanto-Juvenil en el área sanitaria de A Coruña y Cee está incluida en el Plan de Salud Mental vigente (Plan de Salud Mental de Galicia poscovid 2019, Sergas). Este plan dedica uno de sus ejes a la atención de la salud mental en la infancia y la adolescencia (eje 4), y pretende, entre otros, la mejora de la calidad asistencial mediante el incremento en los recursos asistenciales como creación de Hospitales de Día en todas las áreas sanitarias de Galicia. La creación de esta nueva unidad responde a la necesidad de ofrecer un abordaje de la psicopatología intensivo, estructurado y limitado en el tiempo. Los Hospitales de Día son recursos coste-efectivos, al posibilitar una intensidad de intervención superior a la ofrecida desde consultas externas, pero sin incluir los costes de una hospitalización completa. También permiten que el paciente permanezca en su contexto habitual (familiar, escolar, social) durante el tiempo que no acuda al dispositivo, y aprovechar así los recursos con los que cuente en este contexto y brindarle la oportunidad de poner en marcha los objetivos terapéuticos trabajados y revisarlos casi de forma inmediata. A pesar de estas ventajas, podemos decir que los Hospitales de Día son incluso, a día de hoy, recursos terapéuticos desconocidos entre muchos usuarios de los servicios de salud mental e incluso, en ocasiones, entre los propios profesionales de la salud.

La actividad asistencial de la USMIJ correspondiente al año 2023 fue la siguiente:



En relación a los ingresos psiquiátricos en pacientes menores de 15 años, hay que destacar que los motivos de ingreso fueron (en orden de frecuencia decreciente): intento autolítico o ideación autolítica, alteraciones de comportamiento con auto y/o heteroagresividad, y negativa a la ingesta. Los diagnósticos más frecuentes fueron los de Trastorno del Espectro del Autismo, Anorexia Nerviosa, Trastornos Obsesivo-Compulsivo, Espectro de la Esquizofrenia y otros Trastornos Psicóticos, Consumo de cannabis, Discapacidad intelectual (teniendo en cuenta la comorbilidad entre ellos) y Trastorno Bipolar. Un total de 10 de estos pacientes necesitaron reingresar, alguno de ellos hasta en tres ocasiones, y también fue preciso en varios casos realizar la derivación a la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica del CHUS. A los datos anteriores de la USMIJ habrá que añadir en los próximos meses la actividad asistencial del Hospital de Día.

Si bien no podemos hacer una comparativa con años previos, dado que los datos generales de la Memoria del Área Sanitaria de A Coruña y Cee del año 2022 incluyen los globales del Servicio de Psiquiatría (población adulta y población infanto-juvenil), de la valoración cualitativa de los profesionales del Servicio se concluye la percepción de un incremento notable en la demanda asistencial en todas sus modalidades (consultas externas, atención en urgencias e ingresos hospitalarios a cargo de Psiquiatría). Estos datos irían en la línea de lo mencionado anteriormente y subrayan la necesidad de reforzar la asistencia multidisciplinar, coordinada y adecuada a la salud mental infanto-juvenil. Para lograr esos objetivos es preciso que la investigación y la práctica clínica vayan de la mano y se complementen, y éste es un objetivo que es necesario reforzar en nuestra área sanitaria y a incluir desde este mismo momento en el nuevo Hospital de Día.

Los indicadores de productividad científica de los miembros del grupo en los últimos 5 años han sido los

siguientes:

Indicador	Valor
Número de artículos publicados	26
Nº de artículos en Q1	6
Nº de artículos en Q2	11
Nº de artículos en Q3	4
Nº de artículos en Q4	3

Las revistas científicas en las que se han publicado los artículos han sido las siguientes:

ISSN	Revista	NºArtículos
0954-5794	Development and Psychopathology	1
0091-0627	Journal of Abnormal Child Psychology	1
1040-3590	Psychological Assessment	1
1018-8827	European Child & Adolescent Psychiatry	1
1380-3395	Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology	1
0028-3940	Neuroradiology	1
0210-0010	Revista de Neurologia	2
0014-4886	Experimental Neurology	1
EISSN 2050-7283	BMC Psychology	1
1664-0640	Frontiers in Psychiatry	1
1132-9483	Behavioral Psychology/ Psicologia Conductual	1
2045-2322	Scientific Reports	1
EISSN1662-5137	Frontiers in Systems Neuroscience	1
2167-8359	PeerJ	1
1449-1907	International Journal of Medical Sciences	1
0021-9738	The Journal of Clinical Investigation	1
EISSN 1660-4601	International Journal of Environmental Research and Public Health	1
1516-3180	Sao Paulo Medical Journal	1
1734-1922	Archives of Medical Science	1
EISSN 2227-9032	Healthcare	1
1010-660X	Medicina-Lithuania	1
0965-206X	Journal of Tissue Viability	1
1533-3159	Pain Physician	1
2013-7788	Revista Española de Endrocrinologia Pediátrica	1
1742-4801	International Wound Journal	1

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN:

- Título: "Ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia del programa de prevención universal del suicidio Youth Aware of Mental Health en Galicia". Promovido por: Servicio de Salud Mental. Subdirección General de Atención Primaria. Dirección General de Asistencia Sanitaria. SERGAS. Estudio financiado por el Fondo Social Europeo FSE+ 2021-

2027 dentro del Programa de prevención del suicidio en Jóvenes 2023- 2024. Duración: 2023-2025.

- Título: Campos magnéticos estáticos como terapia innovadora para la epilepsia refractaria y el síndrome de Dravet; investigación experimental, numérica y clínica. Entidad financiadora: ISCIII- Proyectos de Investigación en Salud 2021. Ministerio Ciencia e Innovación (PI21/00151). Entidades participantes Fundación Profesor Novoa Santos, Facultad de Ciencias da Saúde, Universidade da Coruña; Hospital Gregorio Marañón; Escuela de Ingeniería industrial de Vigo; Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Duración: 01/01/2022 a 31/12/2024.
- Título: Ayuda para la consolidación y estructuración de unidades de investigación competitivas del Sistema Universitario de Galicia (modalidad de Grupos de Referencia competitiva): Entidad financiadora: Xunta de Galicia. Consellería de Educación, Universidad y Formación Profesional (ED431C 2018/24). Entidades participantes: Grupo NeuroCom, Universidade da Coruña. Duración: 01/01/2019 a 20/11/2021.
- Título: Red Nacional de Excelencia de Estimulación Cerebral. Entidad financiadora: Programa estatal de fomento de la investigación científica y técnica de excelencia, Subprograma estatal de generación de conocimiento. Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (SAF2016-82009-REDT). Entidades participantes: Hospital de Parapléjicos de Toledo, Grupo NeuroCom da Universidade da Coruña. Duración: 2018-2019.
- Título: Ayuda para la consolidación y estructuración de unidades de investigación competitivas del Sistema Universitario de Galicia (modalidad de Grupos de Referencia competitiva): Entidad financiadora: Xunta de Galicia. Consellería de Educación, Universidad y Formación Profesional (ED431C 2017/49). Entidades participantes: Grupo de Investigación en Gerontología (GIG). Duración: 01/01/2017 a 30/11/2020.
- Título: Red Gallega Investigación en Demencias. Entidad financiadora: Redes de Investigación. Secretaria General de Universidades, Xunta de Galicia (ED431C 2017/49). Entidades participantes: Fundación Biomédica Galicia Sur, Grupo de Investigación en Gerontología (GIG) da Universidade da Coruña. Duración: 01/01/2017-31/12/2019.
- Título: “Distrofia miotónica tipo I: Correlación clínico-radiológica de los hallazgos en los estudios de resonancia magnética” (Pyto 1/2014. Servicio Navarro de Salud- Complejo Hospitalario de Navarra).

TESIS DOCTORALES dirigidas:

Doctorando: Luis López López; Título: Influencia de los pies como factor predictor en el proceso de salud Vs enfermedad; Fecha de lectura: 05/07/2023; Calificación: Sobresaliente Cum Laude; Mención: Tesis por compendio de artículos. (Directora: Carmen de Labra)

Objetivos científicos a alcanzar por el grupo

Los trastornos mentales en la infancia y la adolescencia son una condición que impacta en la calidad de vida, en el entorno familiar y en el desarrollo académico y social de los menores. Además de la repercusión que tienen en las diversas áreas vitales, los problemas de salud mental llevan asociados unos costes económicos que se han duplicado en Europa en los últimos años (GBD, 2019). Se ha descrito que alrededor de un 75% de los trastornos mentales aparecen antes de los 25 años y la mayoría durante la adolescencia (Vicari, Di Vincenzo, Bellantoni & Pontillo, 2023). Las estimaciones de prevalencia varían pero, en países de renta alta o del llamado primer mundo, los picos más altos de incidencia de los trastornos mentales parecen situarse entre los 17 y los 19 años (The Lancet, 2022). Los resultados de varias encuestas epidemiológicas realizadas en diversos países reflejan que, en la infancia y la adolescencia, los trastornos de ansiedad, los trastornos de conducta y otros trastornos externalizantes (los trastornos de conducta o trastorno disocial según su denominación previa, el trastorno negativista desafiante, el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad), y los trastornos del estado de ánimo (depresión, trastorno bipolar) son los más frecuentes (Merikangas, Nakamura & Kessler, 2009; Sacco, Camilleri, Eberhardt, Umla-Runge & Newbury-Birch, 2022). La tendencia al incremento en las tasas de incidencia ha sido notable en los últimos años y especialmente desde la pandemia COVID-19. Varios trabajos recogen el incremento en las tasas de incidencia correspondientes a los trastornos más prevalentes que se han mencionado antes (Harrison, Carducci, Klein & Bhutta, 2022), pero también en otras problemáticas como los trastornos de la conducta alimentaria (Ghazzawi et al., 2023) o la ideación autolítica o las conductas autolesivas sin finalidad suicida (Du et al., 2023).

Además de los datos anteriores, y teniendo en cuenta los cambios en el contexto sociocultural en el que se encuentran los niños o adolescentes de hoy en día, la infancia y la adolescencia son, por una parte, etapas de retos y también vulnerabilidad para el desarrollo de psicopatología posterior, y por otra parte, un momento de oportunidades para actuar en el ámbito de la salud mental. Invertir en salud mental reduce el sufrimiento de las personas, mejora la salud y la calidad de vida y, en líneas generales, permite incrementar la esperanza de vida de las personas con alguna psicopatología o diagnóstico psiquiátrico (OMS, 2022). Las intervenciones en los

primeros años de vida para proteger la salud mental y el bienestar de los menores y de sus padres o cuidadores pueden generar un retorno positivo de la inversión, viéndose reflejada no solamente en el mantenimiento de la salud sino también en otras áreas como la educación, el bienestar social, la justicia y la sociedad en general (Skokauskas et al., 2018; McDaid, 2011, McDaid, Hewlett & Park, 2017). Sin embargo, un número destacable de países dedican menos del 2% de sus presupuestos de atención de salud a la salud mental (OMS, 2022), lo que se traduce en la escasez de inversiones en recursos asistenciales (tanto materiales como en personal) y la dificultad para potenciar el talento investigador.

En los últimos años, y habiendo sido la pandemia COVID-19 un momento de inflexión para visibilizar la importancia de la salud mental poblacional, diversas acciones promovidas desde diferentes organismos han tratado de promover la inversión en esta área. En nuestro contexto, y a nivel estatal, la Estrategia de Salud Mental del Sistema Nacional de Salud (2022-2026) cuenta con varias líneas estratégicas referidas a la promoción y prevención de la salud mental, la detección precoz de la conducta suicida, y la salud mental en la infancia y la adolescencia. En nuestro contexto más cercano, el plan de Salud Mental vigente del Servizo Galego de Saúde (Plan de Salud Mental de Galicia poscovid 2019) dedica uno de sus ejes a la atención a la salud mental en la infancia y la adolescencia (eje 4). Los objetivos de este eje son la identificación precoz de los trastornos mentales, la atención al trastorno mental grave en esta población, el favorecer el acceso a los servicios de salud mental infanto-juvenil y mejorar la calidad asistencial mediante el incremento de los recursos de asistencia sanitaria (tanto ambulatorios como de hospitalización) y la mejora de la coordinación y el diseño de programas de atención a las patologías más prevalentes y complejas en salud mental infanto-juvenil.

Sin perder de vista el contexto anterior, podemos decir que las tendencias actuales en investigación en salud mental infanto-juvenil son las siguientes (Beauchaine & Hinshaw, 2020; Bogdanet al., 2023; Lahey, Moore, Kaczkurkin & Zald, 2021; Leffler & D'Angelo, 2020; Lynch, Sunderland, Newton & Chapman, 2021; Stein et al., 2022):

- Conceptualización de las patologías de salud mental desde un enfoque integrador, aunando datos de neuroimagen (tanto estructural como funcional), aspectos genéticos, y variables conductuales o cognitivas.
- Determinación de las variables que puedan estar asociadas con las respuestas diferenciales a los tratamientos farmacológicos, psicológicos o al tratamiento combinado (tratamiento farmacológico y tratamiento psicológico).

- Análisis estandarizado de la eficacia de los tratamientos e implementación de rutinas de medición continua de resultados (terapeutas y pacientes).
- Estudio de los factores de vulnerabilidad y de protección para el desarrollo de los trastornos mentales y para el riesgo de cronificación de los mismos.
- Promoción de la salud mental y prevención temprana aplicada en los contextos habituales de los menores (familia, escuela, atención primaria).
- Implementación de herramientas online y nuevas tecnologías en los tratamientos o en la prevención de problemas de salud mental.
- Actualización de los tratamientos psicofarmacológicos y nuevas dianas terapéuticas.

Líneas de investigación o proyectos a desarrollar por el grupo

Teniendo en cuenta, 1) las tendencias anteriores, 2) la necesidad ampliamente reconocida de potenciar la investigación en salud mental infanto-juvenil y en psicopatología y 3) la también necesidad de mejorar la calidad asistencial a esta población; se recogen a continuación las principales **líneas estratégicas, en el área clínica y asistencial, a desarrollar durante los próximos años:**

1. Estudiar los factores disposicionales (biológicos, incluyendo perinatales y psicológicos) y contextuales (familiares, sociales, escolares etc.) que incrementan o reducen el riesgo de desarrollo de la psicopatología más prevalente en la infancia y adolescencia (es decir, de los factores de vulnerabilidad y de protección).

Mediante el análisis de estas variables se pretende: 1) diseñar estrategias preventivas y estrategias de promoción de la salud mental ya desde edades infanto-juveniles, y 2) analizar las estrategias ya existentes y plantear mejoras si se considerase adecuado.

2. Describir las trayectorias evolutivas de la psicopatología en la etapa infanto-juvenil y en la adultez temprana: el estudio de estas variables permitirá determinar el momento de intervención adecuado, los focos de intervención y los patrones de remisión o cronicidad de las patologías.

3. Analizar el efecto que la introducción de nuevas tecnologías como herramienta terapéutica pueda tener en los tratamientos habituales en población infanto-juvenil.

4. Detectar los mecanismos psicológicos implicados en las distintas manifestaciones psicopatológicas y encontrar procesos disfuncionales comunes que estén detrás del inicio o mantenimiento de dichas alteraciones.

En decir, se pretenden analizar los mecanismos y procesos psicológicos (por ejemplo, dificultades en regulación emocional o estilos de pensamiento) o los síntomas (como por ejemplo, anhedonia o alucinaciones) que puedan ser comunes a algunos diagnósticos y ajustar los tratamientos en base a las necesidades o perfiles diferenciales detectados. De forma concreta, pretendemos:

- Analizar por qué o qué factores pueden estar detrás de una mayor o menor respuesta a un mismo tratamiento farmacológico o tratamiento psicológico en niños y adolescentes.

- Comprobar el beneficio terapéutico potenciado (sinergia) en los tratamientos combinados.

- Definir predicciones de perfiles de respuesta a un tratamiento y estimar los riesgos de recaída en la psicopatología.

Este grupo de investigación está formado por profesionales de diferentes especialidades y contextos (sanitario y educativo-universitario), y está abierto a la incorporación de nuevos investigadores que se ocupen del estudio o tratamiento de la psicopatología infanto-juvenil o de cualquier patología física que presente comorbilidad con alguna condición psicopatológica.

También, hay que destacar que las líneas de investigaciones propuestas pretenden estudiar la psicopatología más frecuente en esta etapa, pero también aquellas patologías que con tasas de prevalencia inferiores impliquen una mayor gravedad y tengan una mayor repercusión en la vida de los pacientes, precisando de dispositivos asistenciales de mayor intensidad terapéutica como el Hospital de Día.

Estimación de las principales innovaciones a desarrollar en los próximos años

Mediante la puesta en marcha de acciones concretas encuadradas en las líneas estratégicas antes descritas pretendemos alcanzar, como objetivo principal, una mejora en los procesos

asistenciales y en la atención a nuestros pacientes. Además, la actividad de este grupo de investigación y los resultados obtenidos perseguirá también el poder diseñar nuevos protocolos asistenciales, es decir, el plantear cambios que se consideren necesarios y eficientes en el abordaje de ciertas patologías.

En este sentido, los proyectos a corto y medio plazo que se plantea este grupo de investigación son los siguientes: 1) estudiar el efecto que la introducción de nuevas tecnologías pueda tener en la adherencia y respuesta al tratamiento en pacientes que acuden a consultas externas de la Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil, y 2) analizar las características psicopatológicas y el perfil cognitivo en pacientes con epilepsia con puntas centro-temporales.

Sin perder de vista el objetivo de mejora asistencial en nuestro entorno antes mencionado, pretendemos también colaborar con otros centros investigadores.

Necesidades de formación

Debido a la reciente creación de este grupo de investigación, en estos primeros meses de trayectoria del grupo nos centraremos en el análisis de los resultados de los primeros proyectos planteados, y en la difusión de resultados en congresos, jornadas científicas o mediante publicaciones en revistas.
En un segundo momento, iremos definiendo necesidades específicas de formación que se ajusten a los objetivos incluidos en proyectos futuros.

Incorporación de la dimensión de género

Consideramos que, en la investigación en salud, y específicamente en salud mental, es fundamental incluir la perspectiva de género. Partiendo de esta premisa, la investigación que se desarrollará este grupo persigue incorporar la dimensión género durante todo el proceso y detectar respuestas diferenciales que puedan surgir ante los tratamientos. Esta perspectiva se pretende mantener tanto en el diseño de los proyectos de investigación planteados (las preguntas de investigación que nos plantearemos, la composición de la muestra…) como en el análisis de los resultados (resultados obtenidos diferenciados por género, estudio de cómo esta variable puede interactuar con otro factores o variables analizadas, etc.).