

Madrid, 31 Enero 2017

El Instituto de Salud Carlos III, en la convocatoria 2016 de la Acción Estratégica en Salud 2013-2016, del Programa Estatal de Investigación Orientada a los Retos de la Sociedad, en el marco del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016, ha financiado los siguientes proyectos y redes de investigación, que se desarrollarán en el seno del Instituto de Investigación sanitaria San Carlos.

### **CONVOCATORIA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD:**

#### **1. EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE ACETILSALICILATO DE LISINA VERSUS ASPIRINA ORAL SOBRE LA REACTIVIDAD PLAQUETARIA EN PACIENTES CON UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DE ST**

**Código identificativo:** PI16/00191

**Investigador principal:** LUIS DAVID VIVAS BALCONES

**Duración:** 3 años (2017-2019)

**Objetivo:** Los nuevos antagonistas del receptor plaquetario de ADP P2Y<sub>12</sub>, prasugrel y ticagrelor, se asocian a una mayor inhibición plaquetaria y una reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con un infarto agudo de miocardio comparados con clopidogrel. Sin embargo, no existe evidencia acerca de una mayor y más rápida inhibición plaquetaria a través de la vía de la ciclooxigenasa. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto, paralelo, en pacientes con un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, con 2 grupos de tratamiento (Grupo experimental: Dosis única de 450 mg de acetilsalicilato de lisina intravenoso. Grupo control: Dosis única de 300 mg de ácido acetilsalicílico (aspirina) vía oral). El objetivo principal del estudio es comparar la agregación plaquetaria a los 30 minutos de la administración de dosis de carga de acetilsalicilato de lisina intravenoso frente a la administración de una carga oral de ácido acetilsalicílico en pacientes con un infarto agudo de miocardio.

#### **2. ESTUDIO COUPE: ESTUDIO ALEATORIZADO SOBRE LA EFICACIA DE LA CORONARIOGRAFÍA URGENTE EN LOS PACIENTES CON ECG NO DIAGNÓSTICO TRAS UNA PARADA CARDIACA EXTRAHOSPITALARIA RECUPERADA**

**Código identificativo:** PI16/00840

**Investigador principal:** ANA VIANA TEJEDOR

**Duración:** 3 años (2017-2019)

**Objetivo:** El objetivo principal del estudio es comparar la eficacia de una coronariografía urgente y angioplastia si procede, frente a una coronariografía diferida en los pacientes que sufren una parada cardíaca recuperada y cuyo ECG tras la recuperación del ritmo no presenta elevación del segmento ST. La variable clínica de eficacia es el objetivo combinado de supervivencia al alta y a los 6 meses con independencia para las actividades de la vida diaria,

valorado por la escala Cerebral Performance Category (CPC), siendo de buen pronóstico los valores de CPC 1 y 2. En cuanto a la variable clínica de seguridad, se explorará el desarrollo de eventos adversos mayores: muerte, reinfarto, sangrado o arritmias ventriculares.

### 3. EFICACIA DEL CANNABIDIOL PARA PREVENIR LA PARALISIS CEREBRAL DE ORIGEN HEMORRAGICO EN UN MODELO EN RATA RECIEN NACIDA

**Código identificativo:** PI16/00689

**Investigador principal:** JOSÉ MARTÍNEZ ORGADO

**Duración:** 3 años (2017-2019)

**Objetivo:** Más de 150000 recién nacido pretérmino de extremado bajo peso al nacer desarrollan una Parálisis Cerebral de origen hemorrágico (PCOH), o secundaria a Hemorragia Intraventricular (HIV), cada año en el mundo. No existe un tratamiento que evite universalmente ni la aparición de HIV en estos niños ni su evolución a PCOH. En el presente proyecto se pretende evaluar en un modelo experimental la utilidad para esos fines de un cannabinoide no psicoactivo de probada eficacia en modelos preclínicos de daño cerebral neonatal sobrevenido. Los objetivos son: 1) estudiar el efecto preventivo del tratamiento en un modelo preclínico de HIV-PCOH, mediante administración paraventricular de colagenasa de clostridio a ratas Wistar P1, definiendo previamente la dosis óptima prenatal del fármaco, administrándolo a ratas Wistar preñadas y determinando su concentración cerebral en las crías recién nacidas y analizando posteriormente las secuelas mediante estudios de neuroimagen (extensión de hemorragia, volumen ventricular, mielinización), inmunohistoquímica (identificación de poblaciones neuronales y de glía, mielinización), bioquímicos (inflamación, excitotoxicidad y estrés oxidativo mediante Westernblot, RTPCR y espectroscopía de resonancia magnética) y neuroconductuales (tests motores, sensitivo-motores y cognitivos); 2) estudiar la eficacia de la administración del fármaco después de la aparición de la HIV, determinando su dosis óptima, duración óptima y ventana terapéutica, empleando el mismo modelo; y 3) analizar el posible efecto aditivo de administrar el fármaco prenatalmente y después de la aparición de la HIV en el mismo modelo.

### 4. EVALUACIÓN E IMPACTO EN RESULTADOS DE SALUD Y ECONÓMICOS DE UNA UNIDAD DE ENFERMERÍA DE ENLACE HOSPITALARIO

**Código identificativo:** PI16/00717

**Investigador principal:** ISMAEL ORTUÑO SORIANO

**Duración:** 3 años (2017-2019)

**Objetivo:** Evaluar la asistencia ofrecida a pacientes crónicos de alta complejidad por una Unidad de Enfermería de Enlace Hospitalario (UEEH), en términos de eficacia, morbimortalidad, exacerbaciones y reingresos hospitalarios, satisfacción y calidad de vida relacionada con la salud, así como analizar el impacto económico de la precitada unidad. Comparar la diferencia de resultados en salud e impacto económico entre la atención coordinada por dicha Unidad y la atención previa que se dispensaba al paciente crónico complejo.

## 5. EFECTO DE LA INTERVENCIÓN 'ESCALERA DE LA LECHE' EN EL DESARROLLO DE TOLERANCIA Y EN EL RECONOCIMIENTO DE EPÍTOPOS DE CÉLULAS B EN NIÑOS ALÉRGICOS A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA

**Código identificativo:** PI16/00819

**Investigador principal:** INMACULADA CERECEDO CARBALLO

**Duración:** 3 años (2017-2019)

**Objetivo:** El objetivo principal es la evaluación de la seguridad y eficacia de la intervención 'escalera de la leche' en el desarrollo de tolerancia en niños alérgicos a proteínas de leche de vaca en comparación con la evolución natural observada en el estudio CoALE (Proyecto FIS 08/1550). De forma paralela se evaluará el efecto en el reconocimiento de péptidos alergénicos, la evaluar la utilidad de los epítopos informativos descritos en la predicción de tolerancia y su correlación de las diferentes variables clínicas.

## 6. COMPARACIÓN ENTRE EL ESTATUS DE RAS EN CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES Y EN ADN TUMORAL CIRCULANTE EN CÁNCER COLORECTAL METASTÁSICO RAS WILD-TYPE MEDIANTE ISOFLUX Y BEAMING"

**Código identificativo:** PI16/01773

**Investigador principal:** EDUARDO DÍAZ-RUBIO GARCÍA

**Duración:** 3 años (2017-2019)

**Objetivo:** La biopsia convencional sobre tejido "sólido" conlleva una gran dificultad técnica y riesgos para el paciente, lo que impide su aplicación de manera seriada para conocer la evolución molecular del cáncer. El concepto de biopsia líquida contempla estudiar mediante una simple extracción de sangre dos componentes liberados al torrente sanguíneo por los tumores: las células tumorales circulantes (CTCs) y el ADN tumoral circulante (ADNtc). Los métodos de detección de CTCs más empleados son los que realizan el recuento mediante anticuerpos dirigidos contra proteínas de membrana como EpCAM. IsoFlux es un método con una elevada sensibilidad que permite la enumeración de CTCs a través de EpCAM y que ha demostrado su eficacia en varios tipos de cáncer. Además permite el aislamiento celular para realizar estudios moleculares sobre el ADN de las CTCs. La tecnología conocida como BEAMing es la más sensible actualmente para la detección de mutaciones específicas en ADNtc. Las mutaciones en KRAS y en NRAS predicen la ausencia de respuesta a los agentes dirigidos contra el EGFR. El estudio de este biomarcador en biopsia líquida permitiría informar sobre la heterogeneidad tumoral y conocer en tiempo real la dinámica molecular del cáncer. El presente proyecto pretende estudiar la viabilidad de estudiar el estatus de RAS en CTCs y en ADNtc en una serie de 50 pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) RAS wild-type, antes de iniciar el tratamiento de primera línea para la enfermedad avanzada y en el momento de producirse la progresión clínica. De esta manera se podría comparar la capacidad predictiva de ambos tipos de biopsia líquida.

## 7. ESCLEROSIS MÚLTIPLE: DE LOS POLIMORFISMOS DE RIESGO A LAS RUTAS IMPLICADAS A TRAVÉS DEL TRANSCRIPTOMA

**Código identificativo:** PI16/01259

**Investigador principal:** ELENA URCELAY GARCÍA

**Duración:** 3 años (2017-2019)

**Objetivo:** Los estudios de asociación de genoma completo, GWAS, y posteriores estudios de

mapeo-fino, han identificado más de un centenar de polimorfismos en la susceptibilidad a padecer esclerosis múltiple (EM). La mayoría de estos polimorfismos se encuentran en regiones intergénicas o intrónicas, no siendo obvio inferir cuál es el gen etiológico que marcan. El proyecto ENCODE desveló que más del 65% del genoma humano se transcribe, y asimismo estudios epigenómicos apuntan un importante papel regulador de las regiones no codificadoras de proteínas. El análisis sistemático del transcriptoma en sangre de individuos sanos, y su correlación con los polimorfismos de riesgo de enfermedades complejas, ha desvelado que un 40% de ellos alteran la expresión de uno o más genes cercanos, funcionando como cis-eQTLs (expression Quantitative Trait Loci). Planteamos avanzar sobre la base de estos datos y corroborar si los polimorfismos de riesgo a EM mantienen su función como cis-eQTLs por comparación entre pacientes de EM remitentes recurrentes y controles sanos. Asimismo planteamos, en los genes etiológicos para EM que sean validados, el estudio simultáneo del mensajero y de la proteína correspondiente en las subpoblaciones linfocitarias pertinentes en cada caso.

## 8. INDUCCIÓN DE PLASTICIDAD PREOPERATORIA EN TUMORES CEREBRALES DE ÁREAS ELOCUENTES

**Código identificativo:** PI16/01976

**Investigador principal:** JUAN A. BARCIA ALBACAR

**Duración:** 3 años (2017-2019)

**Objetivo:** La presencia de funciones elocuentes en la corteza cerebral cerca o en el interior de los tumores cerebrales intrínsecos limita su resección completa, siendo el principal factor pronóstico de esta enfermedad. Pretendemos, con la inhibición de la función de estas áreas mediante estimulación cortical, y la rehabilitación de estas mismas funciones de forma simultánea, que otras áreas del cerebro alejadas del tumor se hagan cargo de dichas funciones (plasticidad cerebral), para poder conseguir una resección más radical de los tumores, disminuyendo así los déficits funcionales y favoreciendo la calidad de vida del paciente. Se intervendrán pacientes con sospecha clínica de glioma de bajo grado localizados en áreas elocuentes mediante la técnica estándar de craneotomía con el paciente despierto, con estimulación eléctrica intraoperatoria (excepto en tumores de localización temporal profunda donde no esté indicada la cirugía despierta), extirpándose el tumor de la manera más radical posible, respetando aquellas áreas que al estimular provoquen supresión de las funciones estudiadas. Si queda algún resto tumoral no resecable, se implantará una manta cortical de electrodos que cubra las áreas funcionales afectadas y se conectará a un generador de impulsos internalizado. Tras esto, se estimulará cada contacto que haya demostrado estar sobre una zona funcional de manera continua para producir un mínimo déficit, de manera que el paciente pueda rehabilitar dicha función de manera concomitante, hasta que se pueda someter al paciente a una reintervención aumentando la resección a las zonas que ya no representen funciones elocuentes

## 9. IDENTIFICACIÓN DE FACTORES BIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN METASTÁSICA PRECOZ EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN M0 CON ELEVACIÓN DEL PSA.

**Código identificativo:** PI16/01669

**Investigador principal:** JAVIER PUENTE VÁZQUEZ

**Duración:** 3 años (2017-2019)

**Objetivo:** Incluso en ausencia de recomendación definitiva sobre cribado poblacional, el diagnóstico basado en la medición de los niveles de PSA de forma oportunista se ha convertido en una práctica estándar en los países industrializados, provocando que la proporción de los pacientes diagnosticados en fases tempranas haya aumentado considerablemente. A pesar de la eficacia del tratamiento radical, hasta un 20-30% de estos pacientes sufrirá una recidiva bioquímica y, en consecuencia, una gran proporción de los pacientes estarán recibiendo una terapia de privación androgénica (ADT) en la ausencia de cualquier metástasis detectable, y dado que esa ADT no será curativa cuando se use aisladamente, una proporción de estos pacientes progresará y se volverá resistente a la castración (CRPC). Aunque ese CRPC se puede definir en caso de progresión bioquímica, progresión radiológica y/o clínica, con niveles de testosterona en rango de castración, la mayoría de los casos CRPC se declaran en forma de progresión de PSA en ausencia de cualquier metástasis detectable. Hasta cierto punto, esto introduce un sesgo en nuestra percepción de la enfermedad. De hecho, un aumento del PSA es casi patognomónico de reactivación del receptor androgénico (AR). Sin embargo, otras vías de progresión independientes de la reactivación de la AR pueden aparecer y por lo tanto no estarían asociadas con la progresión de PSA. El comportamiento de este grupo de pacientes (denominados CRPC MO “PSA rising”) es muy variable, siendo necesario conocer qué alteraciones predicen un comportamiento biológico más agresivo, para necesitar o no una intervención terapéutica más precoz. El objetivo de este proyecto es analizar ese subgrupo de pacientes, mediante la identificación de potenciales biomarcadores centrados en el receptor androgénico, que estratifique el riesgo de esos pacientes en el desarrollo de metástasis.

## 10. BIOMARCADORES PREDICTIVOS EN TRASPLANTE RENAL DE DONANTES EN PARADA CARDIOCIRCULATORIA

**Código identificativo:** PI16/01135

**Investigador principal:** JOSE LUIS SANTIAGO ALVAREZ

**Duración:** 3 años (2017-2019)

**Objetivo:** El trasplante renal de donantes en parada cardiocirculatoria se caracteriza por complicaciones adicionales debidas al proceso intrínseco de la donación: mayor incidencia de función retardada del injerto y mayor tasa de disfunción primaria. Para evitar o reducir estos problemas, nos proponemos realizar un estudio de biomarcadores en el post-trasplante, seleccionando en orina la presencia de una serie de proteínas que podrían ser indicadores predictivos de la evolución del trasplante. Todos estos parámetros se analizarán en el posttrasplante inmediato (cada 3-4 días en el primer mes) y también si hubiese sospecha de deterioro de la función renal. La identificación de biomarcadores que nos ayuden a predecir la no viabilidad y el retraso en la función inicial del injerto puede ser útil para establecer terapias adecuadas de inmunosupresión y conseguir una función renal estable con un riesgo mínimo de infección y de rechazo. El objetivo final es encontrar parámetros con el suficiente valor predictivo por un método menos agresivo que la biopsia. La determinación de proteínas en orina se llevará a cabo mediante la tecnología multiplex que usa esferas magnéticas fluorescentes y después se analizan en lector MAGPIX. Entre las proteínas que nos proponemos estudiar se incluyen marcadores de rechazo, de necrosis tubular y de reparación

renal. Como uno de los parámetros que vamos a estudiar, NGAL, ha sido señalado como posible marcador de daño renal en sangre y se dispone de un método de ELISA para su cuantificación en plasma, lo analizaremos para determinar qué dato tiene mayor poder predictivo.

## 11. DISFUNCIÓN EN EL PROCESAMIENTO DE LA EMPATÍA Y SU RELACIÓN CON LOS ANTECEDENTES TRAUMÁTICOS Y CON LOS NIVELES DE OXITOCINA Y LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN LOS TRASTORNOS IMPULSIVOS

**Código identificativo:** PI16/01949

**Investigador principal:** MARINA DÍAZ MARSÁ

**Duración:** 3 años (2017-2019)

**Objetivo:** Este estudio pretende demostrar la existencia de alteraciones en la empatía en los trastornos impulsivos inestables y estudiar los correlatos biomoleculares mediante la inclusión de 90 pacientes diagnosticados de Trastornos de la Personalidad del Cluster B y 90 pacientes diagnosticados de Trastorno de la Conducta Alimentaria y 35 controles sanos mediante pruebas de valoración de la empatía ante distintos estímulos (MASC, Test de la mirada e IAPS), así como la personalidad, impulsividad, trauma y otras variables clínicas. Junto a ello se obtendrán de los pacientes plasma y células mononucleares sanguíneas para determinar los niveles de oxitocina plasmática. Los resultados del estudio serán relevantes para desarrollar estrategias terapéuticas destinadas a mejorar el funcionamiento interpersonal de los pacientes inestables impulsivos mediante la mejora de su capacidad empática.

## 12. METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS BILIARES EN CIRUGÍA BARIÁTRICA CON DIFERENTES GRADOS DE MALABSORCIÓN Y SU MODULACIÓN SOBRE LA MICROBIOTA.

**Código identificativo:** PI16/01655

**Investigador principal:** MIGUEL ANGEL RUBIO HERRERA

**Duración:** 3 años (2017-2019)

**Objetivo:** La cirugía bariátrica (CB) constituye un tratamiento eficaz en el tratamiento de la obesidad mórbida que no responde al tratamiento convencional. Los mecanismos de acción subyacentes responsables de la mejoría de las comorbilidades no están completamente explorados. El presente proyecto plantea la hipótesis de que el metabolismo de los ácidos biliares (ABs) puede alterar su auto-regulación y su impacto sobre la microbiota en sujetos sometidos a cirugía bariátrica con diferentes grados de malabsorción intestinal. En 64 pacientes con bypass gástrico y derivación biliopancreática se analizarán las concentraciones de los ABs en ayunas y postprandial antes y después de la CB (0,1,12 meses) y su regulación por la acción sobre los receptores FXR (a través de la acción de FGF19) y del receptor TGR5 (mediada por las incretinas PYY y GLP1). Se controlará el grado de malabsorción tras la cirugía (prueba isotópica SeHCAT) así como su modulación sobre la microbiota intestinal. Como objetivo secundario se analizará la evolución del grado de esteatosis/esteatohepatitis no alcohólica (verificada con biopsia hepática durante la cirugía), mediante la determinación de biomarcadores de esteatosis grasa (citoqueratina-18 y  $\alpha$ -cetogluturato).

### 13. MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL FALLO REPRODUCTIVO RECURRENTE DE CAUSA INFLAMATORIA

**Código identificativo:** PI16/01428

**Investigador principal:** SILVIA M SÁNCHEZ RAMÓN

**Duración:** 3 años (2017-2019)

**Objetivo:** El fallo reproductivo recurrente (FRR) afecta hasta el 5% de las parejas en edad fértil, si bien su tratamiento no está consensuado. Una de las causas de esta patología es la existencia de un estado basal inflamatorio sistémico (FRR de base inflamatoria, FRR-I). Nuestra primera hipótesis es que los pacientes con FRR-I exhiben un perfil celular y transcripcional que refleja su estado inflamatorio sistémico, y que, en el contexto de una medicina de precisión, dicho perfil puede ser definido mediante el establecimiento de un algoritmo diagnóstico que permita la identificación de dichos pacientes. La segunda hipótesis que planteamos es que el tratamiento del FRR-I con inmunoglobulinas intravenosas (IVIg) representa una alternativa terapéutica beneficiosa para esta patología. Como segundo objetivo proponemos evaluar la contribución de la activina A en el efecto de IVIg sobre la actividad inflamatoria de macrófagos in vitro y en la adquisición del perfil transcriptómico inducido por IVIg en las células de sangre periférica de pacientes con FRR-I.

### 14. ESTUDIO FUNCIONAL DE VARIANTES GENÉTICAS Y DE CNVS IDENTIFICADAS MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA DEL EXOMA EN FAMILIAS FCC\_X (CON TUMORES MMR COMPETENTES)

**Código identificativo:** PI16/01292

**Investigador principal:** TRINIDAD CALDES LLOPIS

**Duración:** 3 años (2017-2019)

**Objetivo:** Identificación de nuevos genes deletereos implicados en familias con Síndrome de Lynch I y II sin alteración en los genes MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 (FCC-X MMR competentes). Partiendo de un estudio previo de secuenciación de exoma de dos/tres miembros de familias FCC-X, se priorizaron unos genes candidatos para cada familia. En este proyecto se completará el análisis de la secuenciación masiva del exoma identificando CNVs en genes relacionados con CRC. El estudio de expresión a nivel de mRNA y de proteína tanto de las variantes como de las CNVs nos indicara que genes son los adecuados para llevar a cabo un estudio funcional.

### 15. TRATAMIENTO DE LAS LESIONES DEL MANGUITO ROTADOR MEDIANTE EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE LIPOASPIRADO

**Código identificativo:** PI16/00549

**Investigador principal:** YAIZA LOPIZ MORALES

**Duración:** 3 años (2017-2019)

**Objetivo:** La reparación del manguito rotador es un procedimiento quirúrgico extremadamente frecuente realizado la mayoría de las veces mediante técnicas mínimamente invasivas como lo es la artroscopia. En la literatura existente la tasa de rerrotura tras esta reparación excede el 25% alcanzando en algunas series tasas de hasta un 94%. Dicho fracaso guarda una estrecha relación con el grado de infiltración grasa del vientre muscular y aunque en ocasiones las rerroturas son asintomáticas en la mayoría de los casos son causa de dolor persistente, mala función y profunda insatisfacción en el paciente. El propósito de este estudio es determinar el efecto del empleo de células madre mesenquimales procedentes de grasa

(AMSCs) en los resultados clínicos y radiológicos en comparación con una reparación realizada sólo mediante sutura. Se trata de un estudio prospectivo, randomizado, doble ciego y con grupo control. La cirugía se efectuará por técnica habitual artroscópica.

## **16. MEDIDA DE DOSIS DE RADIACIÓN Y SU IMPACTO EN CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA**

**Código identificativo:**

**Investigador principal:** JOSE MIGUEL FERNANDEZ SOTO

**Duración:** 3 años (2017-2019)

**Objetivo:** Las técnicas intervencionistas guiadas por fluoroscopia son una alternativa terapéutica de gran eficacia para determinadas patologías. La realización de procedimientos cada vez más complejos por vía percutánea, puede evitar complicadas intervenciones quirúrgicas. Esos procedimientos pueden requerir dosis de radiación elevadas para los pacientes y para los profesionales implicados. Existe una preocupación internacional por el incremento del riesgo radiológico que suponen estos procedimientos. Las últimas actualizaciones de normativa en Europa obligan a los países miembros a registrar y optimizar las dosis que reciben los pacientes en las exploraciones médicas con rayos X así como establecer y revisar periódicamente los niveles de referencia para diagnóstico. Los objetivos generales del proyecto son: 1. Evaluar la dosis que reciben los pacientes sometidos a prácticas de cardiología intervencionista, así como de los profesionales implicados, incluyendo procedimientos de alta complejidad como las oclusiones totales crónicas y la cardiología estructural. Establecer niveles de referencia locales. 2. Desarrollo de aplicaciones informáticas para la gestión de dosis a pacientes en prácticas intervencionistas basadas en informes estructurados de dosis (RDSR). Desarrollo de aplicaciones informáticas para cálculo de dosis pico en piel. 3. Difundir la metodología y contrastar los resultados obtenidos con un grupo de hospitales públicos (10) del territorio nacional y mantener una estrecha colaboración con la Sección de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología para actualizar valores de referencia para el diagnóstico y promover su uso.

## **CONVOCATORIA DE PROYECTOS INTEGRADOS DE EXCELENCIA EN LOS IIS:**

### **MICROCIRCULATORY DYSFUNCTION IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE: RELATIONSHIP WITH PATIENT-FOCUSED OUTCOMES, CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE AND DEPRESSION.**

**Código identificativo:** PIE16/00043

**Investigador principal:** JAVIER ESCANED

**Duración:** 3 años (2017-2019)

**Objetivo:** Cardiovascular diseases constitute the single leading cause of death worldwide. The morbidity, mortality, and socioeconomic impact of stable coronary artery disease (CAD) make accurate diagnosis and cost-effective management of the utmost importance. The treatment of stable CAD is largely based on a paradigm that gives epicardial coronary stenoses a central role in the generation of myocardial ischaemia. However, microcirculatory dysfunction (MCD) is a major and frequently ignored cause of ischaemia that, according to retrospective studies, influences the outcomes of patients with stable CAD. Prospective evaluation of the prevalence



and extension of MCD in clinical populations of patients considered for revascularization is still pending. In addition to the prognostic implications of MCD-derived myocardial ischaemia, patients with MCD may not experience symptomatic relief with myocardial revascularization or non-specific pharmacological treatment. This may explain the high prevalence of persistent angina after revascularization, causing not only an impairment of the quality of life and higher consumption of healthcare resources, but potentially disorders like depression, which has been found to be associated with CAD and with prognosis. Despite being recommended in clinical practice guidelines, available diagnostic tools for the diagnosis of MCD are seldom used, and therefore its diagnosis leading to tailored treatment is seldom reached. Development of new techniques that do not require intracoronary instrumentation might lead to a more widespread diagnosis of MCD. Available studies suggest that the presence and extension of MCD in patients with stable CAD is variable. It has not been investigated whether this variability is linked to factors like systemic inflammation or platelet function. It also remains largely unknown whether MCD in stable CAD is organ-specific only or rather indicative of involvement of other vital organs. While this seems to be the case in the kidney, the relationship between MCD in the heart and the brain has not been studied. Cardiovascular risk factors linked to the development of MCD have been also associated with a higher risk of neuro-degenerative disease, including Alzheimer's disease and cerebral small vessel disease (CSVD). Systemic endothelial dysfunction, which can be also linked to inflammation, could constitute a link between microcirculatory involvement in both organs. The objectives of this prospective, analytic, double-blind study are: a) to establish the prevalence and extension of MCD in a clinical cohort of patients with stable CAD; b) to investigate its influence on patient prognosis, angina symptoms and mental health; c) to explore the relationship of MCD with the presence and development of cerebral small vessel disease; d) to investigate the relationship of MCD with systemic inflammation and platelet function; and e) to validate and develop novel indices of microcirculatory function based on both magnetic resonance imaging and computational analysis of coronary angiography that could facilitate a more widespread identification of patients with MCD without intracoronary instrumentation.

### **CONVOCATORIA DE PROYECTOS DE DESARROLLO TECNOLÓGICO EN SALUD:**

#### **VALIDACIÓN E IMPLANTACIÓN DE UNA HERRAMIENTA PARA PRONOSTICAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DE LA ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA MEDIANTE INMUNOTERAPIA ORAL.**

**Código identificativo:** DTS16/00217

**Investigador principal:** Montserrat Fernández Rivas

**Duración:** 3 años (2017-2019)

**Objetivo:** En un estudio previo, cuyos resultados han sido protegidos por la solicitud de patente PCT/ES2014/070634 y recientemente publicados (Martinez-Botas J, et al. Clin Exp Allergy 2015, doi: 10.1111/cea.12528), hemos encontrado un conjunto de péptidos (epítopos B lineales) que nos permite predecir, antes de empezar el tratamiento, la respuesta de los

pacientes alérgicos a la inmunoterapia oral con leche de vaca en términos de seguridad (número de reacciones adversas durante la inmunoterapia) y eficacia (tiempo requerido para la desensibilización). Con estos antecedentes, los objetivos globales del proyecto son:

1. Validación de los péptidos (epítomos B lineales) que previamente mostraron su valor como biomarcadores para predecir la respuesta al tratamiento con inmunoterapia oral con leche de vaca en pacientes alérgicos.
2. Desarrollo de un dispositivo tecnológico que permita la detección de los biomarcadores de forma rápida, sencilla y que requiera una cantidad de muestra pequeña.
3. Validación del dispositivo con los péptidos seleccionados en pacientes sometidos a inmunoterapia oral con leche de vaca.
4. Reevaluar las dimensiones clínicas (edad, niveles de IgE específica frente a las proteínas alergénicas completas, pruebas cutáneas, dosis en la provocación oral en el momento del diagnóstico, otras patologías asociadas como el asma y la dermatitis atópica) para mejorar el rendimiento pronóstico de los biomarcadores seleccionados incluidos en el dispositivo desarrollado.
5. Traslación a la práctica clínica mediante licencia a una empresa del sector diagnóstico que desarrolle y comercialice un kit pronóstico de la respuesta al tratamiento con inmunoterapia oral con leche de vaca.

### **CONVOCATORIA DE REDES TEMÁTICAS DE INVESTIGACIÓN COOPERATIVA - RETICS**

#### **RED DE INFLAMACION Y ENFERMEDADES REUMATICAS (RIER) Enfermedades crónicas e inflamatorias**

**Código identificativo:** RD16/0012/004

**Investigador principal:** BENJAMIN FERNANDEZ GUTIERREZ

**Duración:** 5 años (2017-2021)

**Objetivo:** La actividad de la red se centra en el avance en el conocimiento de la artritis reumatoide y las bases de las enfermedades inflamatorias en general.

#### **RED DE ENFERMEDADES OCULARES (OFTARED)- PREVENCIÓN, DETECCIÓN PRECOZ, TRATAMIENTO Y REHABILITACIÓN DE LAS PATOLOGÍAS OCULARES**

**Código identificativo:** RD16/0008/0004

**Investigador principal:** JULIAN GARCIA FEIJOO

**Duración:** 5 años (2017-2021)

**Código identificativo:** RD16/0008/0009

**Investigador principal:** ROCIO HERRERO VANRELL

**Duración:** 5 años (2017-2021)

**Objetivo:** El principal objetivo de la red es la acción estratégica en política de salud ocular desde una perspectiva científica, técnica y social, generando el conocimiento necesario para preservar la salud y promover el bienestar mediante una adecuada prevención, diagnóstico precoz y tratamiento de las enfermedades oculares de mayor prevalencia en nuestra población. Todo ello mediante una mayor interacción entre los diferentes grupos, la mejora de la visibilidad y relaciones tanto con las sociedades científicas (entre ellas la Sociedad Española

de Oftalmología) como con las asociaciones de pacientes, el aumento de la capacidad de formar a los jóvenes y de estimular su movilidad entre los diferentes centros de la red, y la mejora de las capacidades investigadoras, incorporando a más empresas.

#### **RED ESPAÑOLA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

**Código identificativo:** RD16/0015/0013

**Investigador principal:** ELENA URCELAY GARCIA

**Duración:** 5 años (2017-2021)

**Objetivo:** REEM investiga sobre las causas y nuevos tratamientos para la esclerosis Múltiple mediante la colaboración de grupos de toda España con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad.

#### **RED DE ASMA, REACCIONES ADVERSAS Y ALÉRGICAS (ARADYAL)**

**Código identificativo:** RD16/0006/0009

**Investigador principal:** MONTSERRAT FERNANDEZ RIVAS

**Duración:** 5 años (2017-2021)

**Objetivo:** La Red ARADyAL es una red traslacional en la que se combinan aproximaciones innovadoras en el campo de la Alergia, Immunología, Genética, Química, Farmacología, y Nanomedicina con un objetivo primordial de buscar nuevos biomarcadores, y de diseñar y evaluar estrategias de intervención en pacientes con fenotipos alérgicos graves. La red tiene el objetivo de formar nuevos investigadores básicos y clínicos y de facilitar la movilidad entre centros y la colaboración entre grupos. Para facilitar la transferencia de los avances obtenidos se fomentarán las interacciones con compañías tecnológicas y farmacéuticas.



*"Una manera de hacer Europa"*

***Estos proyectos están financiados por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad  
y cofinanciados por la Unión Europea***