

Madrid, 3 de Enero 2019

El Instituto de Salud Carlos III, en la convocatoria 2018 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 las siguientes actuaciones:

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

**Título:** ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE: CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE ACETATO, PROPIONATO Y BUTIRATO PROCEDENTES DE LA MICROBIOTA CON LA PROGRESIÓN Y ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y ESTUDIO DE SU POSIBLE EFECTO SOBRE EL SISTEMA INMUNE DE LOS PACIENTES.

**Código identificativo:** PI18/00204

**Investigador principal:** Roberto Álvarez Lafuente

**Importe de la ayuda:** 123.420 €

**Duración:** 3 años (2019-2021)

**Objetivos:** El objetivo principal del estudio es correlacionar los niveles de acetato, propionato y butirato, con la presencia de esclerosis múltiple (EM) a través de la comparación de sus niveles sistémicos en pacientes y controles sanos. Los objetivos secundarios son: correlacionar los niveles de acetato, propionato y butirato con la progresión (medida por EDSS, Expanded Disability Status Scale), la severidad (medida por MSSS, Multiple Sclerosis Severity Scale) y la actividad (medida por tasa anualizada de brotes 2 años antes) de la enfermedad; correlacionar los niveles de acetato, propionato y butirato con el estado del sistema inmune de los pacientes y controles a través del estudio de la proporción de las subpoblaciones celulares, niveles de citoquinas pro- (TNF-alfa, IL-12) y antiinflamatorias (IL-10) y el ratio IL10/IL12, y los títulos de anticuerpos IgG e IgM frente a HHV-6 y CMV, y de IgG frente a EBNA-1, EBNA-2 y VCA de EBV; estudiar la posible correlación de los niveles de acetato, propionato y butirato con sexo, edad, duración de la enfermedad, tratamiento, duración del tratamiento e índice de masa corporal; y, medir en células de sangre periférica la expresión de FFAR2 y FFAR3, receptores de los ácidos grasos de cadena corta a través de los cuales regularían la respuesta inmune del huésped, en pacientes y controles, y estudiar su posible correlación con los parámetros clínicos e inmunológicos citados en los puntos anteriores.

**Título:** EXPLORACIÓN Y VALIDACIÓN DE NUEVAS DIANAS TERAPEÚTICAS DE LA VÍA WNT/ $\beta$ -CATENINA PARA MODULAR EL POTENCIAL REGENERATIVO DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES EN LA ARTROSIS

**Código identificativo:** PI18/00026

**Investigador principal:** José Ramón Lamas López

**Co-Investigador:** Benjamín Fernández Gutiérrez

**Importe de la ayuda:** 56.870 €

**Duración:** 3 años (2019-2021)

**Objetivos:** Determinar si los pacientes artrósicos muestran diferencias respecto a los individuos sanos en los niveles de moléculas solubles que modulan de forma natural la biodisponibilidad de ligandos Wnt, determinantes en la señalización mediante la  $\beta$ -catenina intracelular. Tal y como sucede en la artrosis, un exceso de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina determina un desequilibrio que favorece en las células mesenquimales progenitoras (MSCs) una osteogénesis neta pero se desconoce si esta alteración de la vía es primordialmente intracelular, si proviene de alteraciones extracelulares, o ambas. Tampoco se sabe si esas alteraciones son intrínsecas a las MSCs o son inducidas por la propia enfermedad. Se postula que la modulación de la señal a nivel intracelular y fundamentalmente extracelular puede corregir las alteraciones homeostáticas de la artrosis.

**Título:** PLANIFICACIÓN DEL ALTA DESDE URGENCIAS PARA REDUCIR REINGRESOS A 30 DÍAS EN MAYORES FRÁGILES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO POR CONGLOMERADOS PAREADO.

**Código identificativo:** PI18/00456

**Investigador principal:** Francisco Javier Martín Sánchez

**Importe de la ayuda:** 156.090 €

**Duración:** 3 años (2019-2021)

**Objetivos:** Demostrar la eficacia de una intervención integral en la transición de cuidados (Plan de Alta Guiado Multinivel, PAGM) para disminuir eventos adversos a 30 días en ancianos frágiles con insuficiencia cardiaca aguda (ICA) dados de alta desde servicios de urgencias (SU) y validar los resultados de dicha intervención en condiciones reales.

Para ello se seleccionarán pacientes de 70 o más años frágiles con diagnóstico principal de ICA dados de alta a su domicilio desde SU. La intervención consistirá en aplicar un PAGM: 1) lista de verificación sobre recomendaciones clínicas y activación de recursos; 2) programación de visita precoz; 3) transmisión de información a atención primaria; 4) hoja de instrucciones al paciente por escrito. Fase 1: ensayo clínico con asignación al azar por conglomerados emparejado. Se asignará de forma aleatoria 10 SU (N = 480) al grupo de intervención y 10 SU (N = 480) al grupo de control. Se compararán los resultados entre grupo de intervención y control. Fase 2: estudio cuasi-experimental. Se realizará la intervención en los 20 SU (N = 300). Se comparará los resultados entre la fase 1 y 2 del grupo de intervención y entre la fase 1 y 2 del grupo de control. La variable principal de resultado es compuesta (revisita a urgencias u hospitalización por ICA o mortalidad de origen cardiovascular) a los 30 días del alta.

El estudio valorará la eficacia y factibilidad de una intervención integral en la transición de cuidados para reducir resultados adversos a 30 días en ancianos frágiles con ICA dados de alta desde los SU.

**Título:** ENFERMEDAD CELÍACA SERONEGATIVA: CARACTERIZACIÓN Y BÚSQEDA DE BIOMARCADORES. APLICACIÓN AL ESTUDIO DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

**Código identificativo:** PI18/00989

**Investigador principal:** María Concepción Núñez Pardo de Vera

**Importe de la ayuda:** 87.120 €

**Duración:** 3 años (2019-2021)

**Objetivos:** El principal objetivo es reducir el infradiagnóstico asociado a enfermedad celíaca (ECe) mediante la evaluación de las características de la ECe seronegativa y sus mecanismos inmunológicos subyacentes, y la búsqueda de biomarcadores para su diagnóstico. Además, empleando la ECe como modelo, trataremos de identificar biomarcadores de respuesta a una terapia específica (vedolizumab) y predictores de brote en enfermedad inflamatoria intestinal. Para ello, en relación a ECe, realizaremos una comparación entre ECe seronegativa y seropositiva de acuerdo a las principales características demográficas, clínicas y diagnósticas; y estudiaremos los cambios moleculares que tienen lugar en ambos tipos de pacientes y en controles tras provocación con gluten o estimulación in vitro desde diferentes aproximaciones (cuantificación de moléculas solubles, expresión génica, inmunohistoquímica,...). En relación a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), reclutaremos tres grupos de pacientes con EII: tratados con vedolizumab (casos 1), en brote clínico (casos 2) y en remisión (controles). En ellos se recogerán muestras de sangre periférica a diferentes tiempos para cuantificar moléculas solubles en suero y desarrollar estudios funcionales en PBMCs aisladas; y biopsias intestinales (si están justificadas dentro de la práctica clínica habitual) para llevar a cabo diversos estudios funcionales: estimulación in vitro, expresión génica, inmunohistoquímica.

**Título:** MECANISMOS DE MUERTE MEDIADA POR AUTOFAGIA EN RESPUESTA A FÁRMACOS ANTITUMORALES Y PARTICIPACIÓN DE GENES REGULADORES DE LA AUTOFAGIA EN EL CONTROL DE LA TUMORIGÉNESIS

**Código identificativo:** PI18/00442

**Investigador principal:** Guillermo Velasco Díez

**Importe de la ayuda:** 153.670 €

**Duración:** 3 años (2019-2021)

**Objetivos:** El objetivo general de este proyecto es comprender las bases moleculares del papel dual de la autofagia en cáncer. Planteamos: estudiar los mecanismos moleculares precisos que regulan la activación de la autofagia citotóxica en células tumorales. Para ello analizaremos los cambios ocurridos a nivel del metabolismo de esfingolípidos y de la regulación del eje AKT/mTORC1/ATG1 tras el tratamiento con distintos agentes que activen este proceso; investigar los mecanismos mediante los que la autofagia regula la generación y progresión tumoral. Para ello (i) estudiaremos las propiedades tumorigénicas de células (con especial énfasis en células iniciadoras de cáncer derivadas de glioma) en las que se ha inhibido la expresión de AMBRA1, TRIB3 y otros genes implicados en la regulación de la autofagia y (ii) analizaremos el efecto de la inactivación de algunos de esos genes en dos modelos genéticos animales de cáncer; diseñar nuevas estrategias terapéuticas que permitan potenciar la vía de muerte mediada por autofagia, así como identificar marcadores relacionados con la activación de dicho proceso en tejido tumoral y que puedan ser utilizados como marcadores con valor pronóstico, diagnóstico o de eficacia terapéutica. Para ello analizaremos la acción combinada de los cannabinoides y otras drogas en el crecimiento de tumores y analizaremos la expresión de marcadores de autofagia en modelos preclínicos de cáncer y en muestras de glioma y carcinoma de piel humano y de próstata.

**Título: PREDICCIÓN EN LA EVOLUCIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE MEDIANTE TÉCNICAS DE "MACHINE LEARNING"**

**Código identificativo:** PI18/01188

**Investigador principal:** Lydia Abasolo Alcazar

**Importe de la ayuda:** 52.030 €

**Duración:** 3 años (2019-2021)

**Objetivos:** El objetivo primario es la aplicación de herramientas de “machine learning” para desarrollar modelos predictivos de la evolución de pacientes con artritis reumatoide con el fin de poder identificar los pacientes que se beneficiarían de un tratamiento intensivo desde el inicio del seguimiento. Como objetivos secundarios se propone estudiar el trasfondo genético de diferentes fenotipos de artritis reumatoide que ayudaran a modelar el objetivo primario.

**Título: UTILIDAD DE LA AMIODARONA EN LA PREVENCIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR DE NUEVA APARICIÓN DESPUÉS DEL IMPLANTE DE UNA VÁLVULA AÓRTICA TRANSCATETER: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO.**

**Código identificativo:** PI18/01297

**Investigador principal:** Luis Nombela Franco

**Importe de la ayuda:** 79.860 €

**Duración:** 3 años (2019-2021)

**Objetivos:** La fibrilación auricular (FA) de nueva aparición es una complicación relativamente frecuente después del implante de una válvula aórtica transcáteter (TAVI). Esta complicación se ha relacionado con peores resultados a corto y largo plazo, incluyendo mayor incidencia de ictus y mortalidad a los 30 días y mayor mortalidad, tasa de reingresos, ictus y sangrados a los dos años. El objetivo de este estudio es valorar la eficacia de la amiodarona en la prevención de la FA de nueva aparición después del TAVI. El estudio consiste en un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico y aleatorizado que incluye 120 pacientes sin antecedentes de FA que van a ser sometidos a implante de válvula aórtica transcáteter de forma programada. Los pacientes serán aleatorizados a recibir tratamiento con amiodarona por vía oral desde 6 días antes hasta 6 días después del procedimiento de TAVI versus placebo. A todos los pacientes se les colocará un holter de 60 días para evaluar la incidencia de FA de nueva aparición. El objetivo principal es la incidencia de FA en los primeros 30 días siguientes al procedimiento de TAVI. Se evaluará también la incidencia de FA a los 60 días, la incidencia de ictus, sangrado y mortalidad total y cardiovascular en ambos grupos. Los resultados de este estudio pueden contribuir a optimizar los resultados de TAVI a corto y largo plazo, mejorando potencialmente la supervivencia y calidad de vida de este grupo de pacientes cuyo perfil de comorbilidades y fragilidad no sólo les hace más vulnerables a el desarrollo de FA sino también a la aparición de complicaciones asociadas como ictus, sangrados, insuficiencia cardíaca y reingresos.

**CONVOCATORIA CONTRATOS I-PFIS: DOCTORADOS IIS-EMPRESA EN CIENCIAS Y  
TECNOLOGÍAS DE LA SALUD**

**Código identificativo:** IFI18/00036

**Investigador principal:** Guillermo Velasco Díez

**Importe de la ayuda:** 82.400 €

**Persona candidata:** Estibaliz Gabicagogeascoa Corta

**Duración:** 4 años (2019-2022)

*Todos estos proyectos han sido financiados por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III, y están cofinanciados por la Unión Europea a través de los Fondos Europeos y de Inversión del Periodo de Programación 2014-2020, en concreto, por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) y por el Fondo Social Europeo (FSE)*



**Unión Europea**

Fondo Europeo  
de Desarrollo Regional  
"Una manera de hacer Europa"



**Unión Europea**

Fondo Social Europeo  
"El FSE invierte en tu futuro"