

El Instituto de Salud Carlos III, en la convocatoria 2019 de la Acción Estratégica en Salud 2017-2020, 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 2017-2020, ha financiado las siguientes actuaciones:

CONVOCATORIA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Título: EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA TRANSCULTURAL

Código identificativo: PI19/01260

Investigador principal: Jordi Matias-Guiu

Importe de la ayuda: 49.610,00 €

Duración: 3 años

Objetivos: En las últimas décadas, los constantes movimientos migratorios presentes en la Unión Europea han hecho del continente un espacio de convivencia con una gran diversidad cultural. La evaluación neuropsicológica es un elemento esencial en el diagnóstico de los pacientes con patologías del sistema nervioso central. Sin embargo, la población inmigrante es heterogénea, variable desde el punto de vista idiomático, cultural, religioso, etc., así como en cuanto al patrón de inmigración y la calidad de la educación recibida. Todo esto dificulta enormemente la utilización de los test cognitivos habitualmente empleados, así como de las normas disponibles. El **objetivo principal** de este estudio es el desarrollo y validación de una batería de test neuropsicológicos que permita la evaluación cognitiva en pacientes procedentes de otras culturas y países.

Título: LA UNIDAD NEUROVASCULAR COMO DIANA TERAPEUTICA PARA PREVENIR LAS SECUELAS DEL INFARTO ARTERIAL CEREBRAL ISQUEMICO NEONATAL EN UN MODELO EN RATA

Código identificativo: PI19/00927

Investigador principal: José Martínez Orgado

Importe de la ayuda: 94.380,00 €

Duración: 3 años

Objetivos: La alteración de la Unidad Neurovascular (UNV) forma parte de la fisiopatología del infarto isquémico arterial cerebral (AIS) en adultos y parece determinar sus consecuencias a largo plazo. No hay estudios similares para el AIS neonatal (PAIS), una patología de alta incidencia (1/4000 neonatos vivos). En el presente proyecto se inducirá en ratas neonatas un PAIS (oclusión temporal de la arteria cerebral media) y se estudiará si existe una alteración de la UNV, demostrable a largo plazo, que se correlacione con una afectación de la vasculogénesis y por consiguiente con la persistencia de disfunciones motoras y cognitivas a largo plazo. Se

estudiará si el tratamiento post-infarto con una molécula antioxidante y antiinflamatoria (agonista de receptores cannabinoides CB2 y sobre PPARgamma) reduciría la alteración de la UNV y así las secuelas funcionales a largo plazo. Se plantean pues los siguientes objetivos: 1) Estudiar del papel de la afectación de la UNV en los efectos a medio y largo plazo del PAIS, valorando el daño cerebral (mediante estudios neuroconductuales, histológicos, bioquímicos y de neuroimagen), el daño de la UNV (mediante estudios de microscopía electrónica y análisis del transcriptoma mediante RNAseq) y la alteración de la vasculogénesis (mediante estudios de Vessel Painting); 2) Determinar la dosis óptima neuroprotectora de un fármaco con las características descritas (VCE-009), valorando los efectos a medio plazo (mediante estudios neuroconductuales, histológicos y de neuroimagen); y 3) Estudiar los efectos del tratamiento con VCE-009 sobre la afectación de la UNV y su repercusión sobre la neuroprotección a largo plazo, empleando la metodología del objetivo 1.

Título: TERAPIA ANTIBIÓTICA CORTA COMPARADA CON EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO CONVENCIONAL EN PACIENTES CON ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR COCOS GRAM POSITIVOS: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO

Código identificativo: PI19/00518

Investigadora principal: Carmen Olmos Blanco

Importe de la ayuda: 100.430,00 €

Duración: 3 años

Objetivos: comparar la incidencia del evento combinado de mortalidad por todas las causas, cirugía cardiaca no planeada, embolias sintomáticas y recaídas a 6 meses, en pacientes con endocarditis infecciosa (EI) causada por cocos gram-positivos, de una pauta antibiótica de 2 semanas frente al tratamiento antibiótico convencional de 4-6 semanas.

Título: OBESIDAD, MICROBIOTA Y FUNCIÓN TELOMÉRICA EN CÁNCER. RELEVANCIA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL EJE INTESTINO-PULMÓN

Código identificativo: PI19/00073

Investigador principal: Antonio José Torres García

Importe de la ayuda: 99.220,00 €

Duración: 3 años

Objetivos: La propuesta pretende analizar el papel de la microbiota intestinal en individuos obesos y no obesos que desarrollan patologías tumorales de alta incidencia, como son el Cáncer Colorrectal (CCR) y el Cáncer No Microcítico de Pulmón (CNMP). Además, entre sus objetivos destaca el estudio de una potencial relación entre disbiosis intestinal y la composición del microbioma pulmonar, así como su implicación en el desarrollo del cáncer de pulmón. Por otro lado, dada la relación establecida entre la disfunción telomérica, la obesidad y el cáncer, se pretende identificar biomarcadores (miRNAs), relacionados con obesidad y función telomérica, que puedan ser analizados en suero de pacientes y que puedan reflejar acontecimientos

moleculares subyacentes, en relación con el establecimiento del pronóstico clínico de cánceres de alta incidencia. Para completar dichos objetivos, se propone un estudio prospectivo en los siguientes grupos de sujetos: 1. Pacientes Obesos y No Obesos con CCR; 2. Pacientes Obesos y No Obesos con CNMP; en ambos casos, pacientes sometidos a cirugía de intención curativa por el proceso tumoral; 3. Grupos Control: (A) Sujetos Obesos sin Cáncer, sometidos a cirugía bariátrica; (B) Sujetos No Obesos sin Cáncer, sometidos a cirugías no relacionadas con las patologías investigadas en el proyecto. Se analizará la composición de la microbiota intestinal y del microbioma pulmonar por secuenciación masiva; la función telomérica por PCR cuantitativa a tiempo real; esta técnica se utilizará asimismo para investigar la expresión, en sueros y tejidos, de miRNAs relacionados con función telomérica y obesidad. Se establecerán correlaciones entre los parámetros moleculares considerados y variables clínicas, así como estudios de pronóstico clínico.

Título: PREVENCIÓN E INTERVENCIÓN EN SUICIDIO (SURVIVE): ESTUDIO DE COHORTE Y ENSAYOS CLÍNICOS-CONTROLADOS ANIDADAS DE PROGRAMAS DE PREVENCIÓN SECUNDARIA PARA INTENTOS DE SUICIDIO.

Código identificativo: PI19/01256

Investigadora principal: Marina Díaz Marsá

Importe de la ayuda: 52.030,00 €

Duración: 3 años

Objetivos: 1) estimar la incidencia de los intentos de suicidio en España, 2) realizar un seguimiento de las personas que realizan intentos de suicidio para estudiar la incidencia de la re-tentativa, 3) identificar factores de riesgo que puedan predecir la repetición de tentativa, 4) determinar la eficacia de programas de prevención secundaria de la conducta suicida en comparación con el tratamiento habitual (TH), y 5) crear una plataforma nacional para el estudio y la prevención del suicidio.

Título: DIAGNÓSTICO MOLECULAR AVANZADO DE LA POLIPOSIS ADENOMATOSA TIPO X: ANÁLISIS DE MOSAICISMO GENÉTICO

Código identificativo: PI19/01366

Investigadora principal: Pilar Garre Rubio

Importe de la ayuda: 85.910,00 €

Duración: 3 años

Objetivos: La pregunta de investigación que se plantea es si el fenómeno de mosaicismo genético en el epitelio colónico juega un papel importante en la predisposición a la Poliposis Adenomatosa (PA), de manera que se justifique el estudio de mosaicos en el cribado genético asistencial de estos casos. Para contestar a ésta pregunta se proponen los siguientes objetivos:

1.- **Caracterización germinal** de la población de estudio y análisis de la contribución de mutaciones germinales en los genes descritos de predisposición primaria a la PA mediante

secuenciación masiva de los genes *APC*, *POLD1*, *POLE*, *MUTYH*, *NTHL1* y *MSH3* en el ADN germinal de pacientes con PA no explicada.

2.- **Identificación de posibles mosaicos** en los casos sin mutación detectada en el objetivo 1 mediante el cribado de mutaciones somáticas en los genes *APC*, *POLD1*, *POLE*, *MUTYH*, *NTHL1* y *MSH3* en al menos dos muestras de adenoma de cada sujeto de estudio y tejido colorrectal sin cambios.

3.- **Validación y estimación de la magnitud** e implicaciones de los mosaicos detectados mediante su análisis por SNAPshot y/o PCR digital en un mayor número de adenomas y en tejidos procedentes de las distintas capas embrionarias; mucosa bucal (ectodermo), linfocitos (mesodermo) y mucosa intestinal (endodermo) para poder establecer la magnitud del mosaico y la posibilidad de manifestaciones extracolónicas o transmisión de la alteración a la descendencia.

Título: NUEVAS TERAPIAS CONTRA BROMODOMINIOS EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO HER2 POSITIVO.

Código identificativo: PI19/00808

Investigador principal: Alberto Ocaña Fernández

Importe de la ayuda: 117.370,00 €

Duración: 3 años

Objetivos: El cáncer de mama triple negativo y el cáncer de mama HER2 son enfermedades incurables principalmente cuando progresan a las terapias actuales. En este contexto, se necesitan terapias nuevas y efectivas. Los factores de transcripción (TF) cuando se expresan de manera anormal se asocian con eventos oncogénicos y resultados perjudiciales. Un grupo relevante de TFs es la familia Bromodomain (BRD), formada por BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT; que controlan la transcripción de genes mediante el reconocimiento de residuos de lisina acetilada en colas de histonas. Los nuevos agentes dirigidos como BET e inhibidores del dominio extraterminal pueden modular la expresión de los TFs que actúan sobre los BRDs. Del mismo modo, nuevos agentes llamados "proteolysis targeting chimeric" o PROTACs, pueden degradar la expresión de una proteína dada, en este caso BRD4, uniéndola a una ligasa de ubiquitina que facilita su procesamiento por el proteasoma. En el presente proyecto y en base a datos preliminares, pretendemos explorar el papel oncogénico de algunos BRDs (ATAD2, ZMYND8, ZMYND11), explorar el mecanismo de acción y resistencia a los inhibidores de BET (ya hemos creado células resistentes a esta familia de compuestos), y el papel de los PROTACs en células resistentes a los inhibidores BET. Finalmente, vectorizaremos los PROTACs con nanopartículas con el objetivo de aumentar la eficacia y reducir la toxicidad.

Título: DESARROLLO DE MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL FALLO GESTACIONAL RECURRENTE DE CAUSA INFLAMATORIA.

Código identificativo: PI19/01450

Investigadora principal: Silvia Sánchez Ramón

Importe de la ayuda: 61.710,00 €

Duración: 3 años

Objetivos: El fallo gestacional recurrente (FGR) es una patología que afecta hasta el 10% de las mujeres en edad fértil, con una etiología heterogénea y para la que no se han establecido tratamientos consensuados. Dado que una de las causas más comunes de FGR independiente de la edad materna es un estado inflamatorio sistémico basal (iFGR), una mejor definición de los perfiles del iRGF y sus diferentes etiologías podría beneficiar el éxito de un embarazo posterior, y por lo tanto a los pacientes, sus familias y nuestra sociedad. En el contexto del anterior proyecto FIS, hemos identificado un conjunto de biomarcadores celulares y genéticos en leucocitos sanguíneos periféricos (monocitos, células NK, linfocitos T y B) que definen el iFGR a través de citometría de flujo multiparamétrica, tecnología Luminex y perfiles transcripcionales. Esta combinación de biomarcadores refleja un estado de activación en relación con las células NK y los monocitos con alteración de la señalización de la activina en pacientes con iFGR. En una publicación reciente del grupo de investigación hemos demostrado que la inmunomodulación con inmunoglobulina policlonal intravenosa (IgIV), que se utiliza en casos seleccionados de iFGR induce un aumento de activina A y un estado de tolerancia cruzada en la diferenciación de monocitos/macrófagos. Con estos antecedentes, proponemos un proyecto de investigación traslacional en una serie amplia de pacientes con FGR que tiene como objetivo establecer una evaluación estandarizada de estos pacientes para validar el conjunto de biomarcadores del iFGR. En un subgrupo de pacientes (n = 10) que se someten a técnicas de reproducción asistida, exploraremos estos biomarcadores en el líquido folicular y endometrio. Mediante análisis multivariante de regresión lineal tras integración de los datos inmunológicos y de expresión génica se desarrollarán algoritmos para la toma de decisiones en el iFGR. Secundariamente, la caracterización funcional y molecular en profundidad de los perfiles del iFGR permitirá la identificación de vías fisiopatológicas nuevas en el iFGR y se testarán los efectos in vitro de IgIV frente a corticosteroides sobre células de NK y monocitos en pacientes con iFGR y controles sanos. Se pretende seleccionar estrategias terapéuticas más dirigidas a las vías patofisiológicas y personalizadas, en línea con los objetivos de la medicina de precisión.

Título: ANÁLISIS DE LAS BASES GENÉTICAS Y MOLECULARES DEL GLAUCOMA CONGÉNITO Y JUVENIL: IMPLICACIONES DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

Código identificativo: PI19/01431

Investigador principal: José María Martínez de la Casa

Importe de la ayuda: 25.410,00 €

Duración: 3 años

Objetivos: El glaucoma congénito primario (GCP) es la causa más frecuente de glaucoma en la infancia y una causa significativa de ceguera irreversible en niños. Es una patología poco frecuente con una incidencia de 1 entre 10000-18000 nacidos vivos, dependiendo de la procedencia étnica. El Hospital Clínico San Carlos es centro de referencia nacional para esta patología (CSUR) lo que le permite contar con una casuística propia y de casos remitidos única

en nuestro país. El objetivo del presente estudio radica en determinar si la metabolómica y la transcriptómica pueden añadir información relevante para el mejor manejo de esta patología.

Título: GRAVEDAD DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS: DEL FENOTIPO AL ENDOTIPO.

Código identificativo: PI19/01095

Investigadora principal: Monserrat Fernández Rivas

Importe de la ayuda: 219.917,50 €

Duración: 3 años

Objetivos: Las enfermedades alérgicas en general, y los fenotipos más graves de asma, alergia a los alimentos y anafilaxia, están en aumento. El manejo agudo y a largo plazo de las reacciones alérgicas viene dado por su gravedad, pero no disponemos de un score de gravedad armonizado y validado. En cambio, hay diferentes sistemas no equivalentes entre ellos, ni validados. Nuestro grupo ha desarrollado y validado recientemente un score de gravedad de alergia a alimentos (FASS), y en este proyecto nuestro objetivo es extender este enfoque a otras reacciones producidas por otros desencadenantes alérgicos (fármacos, insectos, inmunoterapia con alérgenos) para desarrollar y validar un score de gravedad único para todo tipo de reacciones alérgicas (SSAR). El SSAR se puede aplicar a reacciones sufridas por pacientes para fenotiparlos, y posteriormente validar biomarcadores de gravedad. Para hacer esto, se llevará a cabo un estudio transversal multicéntrico en el que se reclutarán pacientes alérgicos a alimentos y medicamentos en los que se clasificará/puntuará la gravedad de las reacciones que hayan experimentado con el SSAR. En esta población se validarán algunos biomarcadores de gravedad ya descritos, y se establecerá el valor de un panel de citoquinas y del test de activación de basófilos para predecir la gravedad. Además, se estudiará el impacto que la gravedad de la alergia alimentos y medicamentos tiene en la calidad de vida de los pacientes mediante cuestionarios validados. El proyecto finalmente proporcionará una base de datos con información clínica y de calidad de vida, y un biobanco (suero, plasma, ADN), que se integrará en la RETIC ARADyAL (RD16/0006).

CONTRATOS RIO HORTEGA

Código identificativo: CM19/00091

Investigador principal: Helena Sandoval

Importe de la ayuda: 53.732€

Duración: 2 años

CONTRATOS DE INTENSIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

- **Código identificativo:** INT19/00007
- **Investigador principal:** Antonio Fernández-Ortiz

- **Código identificativo:** INT19/00035
- **Investigador principal:** Benjamín Fernández Gutiérrez

- **Código identificativo:** INT19/00040
- **Investigador principal:** Luis Nombela Franco

CONTRATOS DE TÉCNICOS BIOINFORMÁTICOS DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN EN LOS IIS

- **Código identificativo:** CA19/00014
- **Investigador principal:** David Pizarro Martínez
- **Duración:** 2 años.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA INDEPENDIENTE

Título: EFICACIA, SEGURIDAD Y COSTE-EFECTIVIDAD DEL METOTREXATO, ADALIMUMAB, O SU COMBINACIÓN EN UVEÍTIS NO ANTERIOR NO INFECCIOSA: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO, ALEATORIZADO, PARALELO DE 3 BRAZOS, CON CONTROL ACTIVO, DE FASE 2, ABIERTO, CON EVALUADOR CEGADO

Código identificativo: ICI19/00020

Investigador principal: Luis Rodríguez Rodríguez

Importe de la ayuda: 933.308,27€

Duración: 4 años

Objetivos: The overall objective of this study is to evaluate the efficacy, safety and cost-effectiveness of a combination therapy with ADA and MTX compared with both drugs used in monotherapy, for the treatment of subjects with active non-infectious intermediate, posterior, or panuveitis. Our study design will also allow us to carry out a comparison between MTX and ADA given alone. Additionally, we aim at the identification of patient's subgroups with different treatment responses, by assessing genetic and proteomic biomarkers.

Primary Objective:

- To compare the proportion of patients achieving a Good Clinical Response by week 12 that is maintained in every study visit until week 52.

Secondary Objectives:

- To compare the clinical components of the Good Clinical Response variable between treatment strategies;
- To compare several Patient Reported Outcomes Measures (health- and vision-related quality of life, anxiety and depression) between treatment strategies;
- To compare the time to relapse after week 12 between treatment strategies;
- To assess the safety of each treatment strategy;
- To assess the cost-utility and cost-effectiveness from both a Health System and a Societal perspectives of the combination therapy and the ADA monotherapy compared with MTX given alone, and;
- To identify genetic and proteomic biomarkers associated with drug response to each treatment strategy, and to build a public access biobank with peripheral blood derived samples to carry out future studies in uveitis.

Todos estos proyectos han sido financiados por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, 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)

