

# PROYECTO CIENTÍFICO COMPARTIDO

**INCLIVA | VLC**  
Instituto de Investigación Sanitaria



# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>PROGRAMAS TRANSVERSALES .....</b>	<b>7</b>
<b>1-. Programa en sobrepeso, obesidad y riesgo metabólico, vascular y renal .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1-. Introducción y Objetivos .....</b>	<b>7</b>
<b>1.2-. Análisis DAFO .....</b>	<b>10</b>
<b>1.3-. Grupos participantes en el Programa .....</b>	<b>12</b>
<b>1.4-. Líneas de investigación del Programa .....</b>	<b>13</b>
<b>1.5-. Contribución al Sistema Nacional de Salud .....</b>	<b>13</b>
<b>1.6-. Innovaciones previstas .....</b>	<b>15</b>
<b>1.7-. Perspectiva de género en la investigación .....</b>	<b>15</b>
<b>1.8-. Indicadores de interrelación .....</b>	<b>16</b>
<b>2-. Programa detección y control de la disfunción ventricular.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1-. Introducción y Objetivos .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2-. Análisis DAFO .....</b>	<b>20</b>
<b>2.3-. Grupos participantes en el Programa .....</b>	<b>22</b>
<b>2.4-. Líneas de investigación del Programa .....</b>	<b>23</b>
<b>2.5-. Contribución al Sistema Nacional de Salud .....</b>	<b>25</b>
<b>2.6-. Innovaciones previstas .....</b>	<b>26</b>
<b>2.7-. Perspectiva de género en la investigación .....</b>	<b>27</b>
<b>2.8-. Indicadores de interrelación .....</b>	<b>28</b>
<b>3-. Programa en enfermedades raras .....</b>	<b>29</b>
<b>3.1-. Introducción y Objetivos .....</b>	<b>29</b>
<b>3.2-. Análisis DAFO .....</b>	<b>32</b>
<b>3.3-. Grupos participantes en el Programa .....</b>	<b>34</b>
<b>3.4-. Líneas de investigación del Programa .....</b>	<b>37</b>
<b>3.5-. Contribución al Sistema Nacional de Salud .....</b>	<b>40</b>
<b>3.6-. Innovaciones previstas .....</b>	<b>40</b>
<b>3.7-. Perspectiva de género en la investigación .....</b>	<b>41</b>
<b>3.8-. Indicadores de interrelación .....</b>	<b>42</b>
<b>4-. Programa de deterioro neurológico .....</b>	<b>43</b>
<b>4.1-. Introducción y Objetivos .....</b>	<b>43</b>
<b>4.2-. Análisis DAFO .....</b>	<b>46</b>
<b>4.3-. Grupos participantes en el Programa .....</b>	<b>48</b>
<b>4.4-. Líneas de investigación del Programa .....</b>	<b>49</b>

<b>4.5 Contribución al Sistema Nacional de Salud .....</b>	53
<b>4.6-. Innovaciones previstas.....</b>	53
<b>4.7-. Perspectiva de género en la investigación .....</b>	54
<b>4.8-. Indicadores de interrelación .....</b>	56
<b>5-. Programa de oncología traslacional .....</b>	57
<b>5.1-. Introducción y Objetivos.....</b>	57
<b>5.2-. Análisis DAFO .....</b>	58
<b>5.3-. Grupos participantes en el Programa.....</b>	59
<b>5.4-. Líneas de investigación del Programa .....</b>	62
<b>5.5 Contribución al Sistema Nacional de Salud .....</b>	65
<b>5.6 Innovaciones previstas .....</b>	66
<b>5.7 Perspectiva de género en la investigación .....</b>	67
<b>5.8-. Indicadores de interrelación .....</b>	68
<b>6-. Programa de medicina reproductiva .....</b>	69
<b>6.1-. Introducción y Objetivos.....</b>	69
<b>6.2-. Análisis DAFO .....</b>	73
<b>6.3-. Grupos participantes en el Programa.....</b>	74
<b>6.4-. Líneas de investigación del Programa .....</b>	75
<b>6.5-. Contribución al Sistema Nacional de Salud .....</b>	79
<b>6.6-. Innovaciones previstas.....</b>	80
<b>6.7 Perspectiva de género en la investigación .....</b>	81
<b>6.8-. Indicadores de interrelación .....</b>	81
<b>7-. Programa en Envejecimiento y enfermedades asociadas .....</b>	83
<b>7.1-. Introducción y Objetivos.....</b>	83
<b>7.2-. Análisis DAFO .....</b>	85
<b>7.3-. Grupos participantes en el Programa.....</b>	87
<b>7.4-. Líneas de investigación del Programa .....</b>	88
<b>7.5-. Contribución al Sistema Nacional de Salud .....</b>	88
<b>7.6-. Innovaciones previstas.....</b>	89
<b>7.7-. Perspectiva de género en la investigación .....</b>	89
<b>7.8-. Indicadores de interrelación .....</b>	90
<b>8-. Sistema de monitorización y evaluación.....</b>	91

## INTRODUCCIÓN

La Fundación-Instituto para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (INCLIVA), fue constituida el 19 de enero de 2000 con el objetivo de impulsar, promover, favorecer y ejecutar la investigación científica y técnica y la docencia, así como ejercer el seguimiento y control de la misma en el seno del hospital Clínico Universitario de Valencia y su Departamento de Salud, además de en la facultad de Medicina de la Universidad de Valencia. En el año 2011 INCLIVA fue acreditado como Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) por el Instituto de Salud Carlos III, constituyéndose de este modo como centro de excelencia.

Actualmente, el Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA cuenta con más de 500 investigadores y gestiona la investigación biomédica del Hospital Clínico Universitario de Valencia y de su mencionado Departamento de Salud, así como determinados grupos de excelencia científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia y de la Fundación IGENOMIX.

Con el objetivo de establecer **el alcance y las prioridades de** investigación de INCLIVA, así como definir **los objetivos para los próximos años y las líneas científicas comunes** del Instituto, se ha elaborado el presente Proyecto Científico Compartido (PCC). El PCC es clave por lo tanto a la hora de fijar la actividad científica de INCLIVA y está alineado con los siete objetivos estratégicos contemplados en el Plan Estratégico para el periodo 2020-2024, entre los que destaca el primero de ellos, que establece la necesidad de asegurar que INCLIVA **actúe como una organización de investigación traslacional de excelencia que genere conocimiento novedoso con impacto en el Sistema Nacional de Salud y en su área de referencia.**

La realización de este PCC se ha llevado a cabo con una clara **vocación colaborativa**, contando con la cooperación de todos los grupos de investigación adscritos al Instituto, que han compartido sus líneas de investigación y sus capacidades científicas, así como con la guía y el soporte del Comité Científico Externo y de la organización. Se trata, por lo tanto, de un enfoque participativo **de abajo a arriba**, desde los investigadores, pasando por los investigadores principales y coordinadores de área hasta los órganos de gobierno.

En primer lugar, como paso fundamental para la elaboración del presente PCC, INCLIVA ha llevado a cabo la **definición de sus prioridades científicas, concretando las grandes áreas temáticas en las que sus investigadores deben centrar sus esfuerzos**. La disponibilidad limitada de recursos, junto con las necesidades sentidas del entorno, obligan a focalizar la actividad en aquellas áreas o líneas de investigación previamente identificadas y relacionadas con los intereses estratégicos de la institución y de su personal. Para ello, la principal herramienta con la que cuentan instituciones y centros de I+D+i en salud a la hora de identificar esas áreas o líneas de especial interés son los modelos de priorización de la investigación. Los modelos de priorización se basan en conocer previamente **las necesidades de salud de la población, las tendencias de la política científica y la oferta de investigación del centro**. Teniendo en cuenta el análisis del entorno de investigación, las capacidades y recursos de investigación, para el periodo 2015-2019 se propuso una triple de priorización en torno a áreas científicas, programas transversales y plataformas de apoyo. Esta estructura se ha mantenido en el

actual PCC modificando únicamente la orientación de algunos de los Programas Transversales, dentro del mismo área, pero adaptándolos a los actuales intereses de investigación:

#### **Áreas científicas:**

- Área de investigación en cáncer.
- Área de investigación cardiovascular.
- Área de investigación en medicina reproductiva.
- Área de investigación en metabolismo y daño orgánico.

#### **Programas transversales:**

- Programa en sobrepeso, obesidad y riesgo metabólico, vascular y renal.
- Programa detección y control de la disfunción ventricular.
- Programa en enfermedades raras.
- Programa en deterioro neurológico.
- Programa en oncología traslacional.
- Programa en medicina reproductiva.
- Programa en envejecimiento y enfermedades asociadas.

#### **Plataformas de apoyo a la investigación:**

- Unidad Central de Investigación Médica (UCIM).
- Biobanco.
- Bioinformática.
- Medicina predictiva y de precisión.

El análisis realizado en la elaboración del Plan Estratégico, sugirió la creación de un nuevo Programa de **Big Data e Inteligencia Artificial (IA)**, basándose en las políticas y tendencias del entorno de investigación (nueva Estrategia Española de I+D+I en Inteligencia Artificial en el marco de la Estrategia Española de Ciencia, Tecnología e Innovación (2021-2027), así como en la necesidades y recursos de INCLIVA. Atendiendo a las recomendaciones del Comité Científico Externo, la definición de este programa requiere de un proceso de reflexión y coordinación por lo que se ha pospuesto su incorporación en el presente PCC.

En el presente PCC se ha estructurado cada programa transversal de acuerdo con los siguientes apartados:

- **Introducción y Objetivos.** Se realiza una breve presentación de la enfermedad o la necesidad de salud que se está investigando y se establecen los objetivos a alcanzar por parte del programa.

- **Análisis DAFO.** Se lleva a cabo un estudio de las principales oportunidades y amenazas que se presentan para el programa de investigación en cuestión, así como sus fortalezas y debilidades.
- **Grupos participantes en el Programa.** Se expone una relación de los grupos de investigación que componen el programa transversal, incluyendo el nombre del grupo, la entidad de INCLIVA a la que pertenecen, el investigador principal y la principal aportación científica que realiza el grupo de investigación al conjunto del programa.
- **Líneas de investigación del Programa.** Se realiza una descripción de las líneas de investigación que se incluyen en el programa, así como los principales resultados obtenidos en los últimos años.
- **Contribución al Sistema Nacional de Salud.** En este punto se lleva a cabo una recopilación de todas las aportaciones del programa transversal al SNS en distintos ámbitos: diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad estudiada, posibles relaciones con el tejido empresarial del que pueda beneficiarse, etc. Este apartado adquiere especial relevancia, ya que permite dar un enfoque traslacional al programa y que, de este modo, los resultados obtenidos tengan la mayor repercusión posible en el Sistema Nacional de Salud.
- **Innovaciones previstas.** Se realiza una relación de todos los avances en materia de innovación que pueden generarse en el seno del programa transversal.
- **Perspectiva de género en la investigación.** Se incluyen todas las actuaciones que se han planteado para la incorporación de la dimensión de género en las investigaciones a desarrollar en el programa. Este apartado es también de capital importancia y permite un alineamiento completo del PCC con lo establecido en el Plan Estratégico, ya que el plan de acción 1.1 “PROYECTO CIENTÍFICO COOPERATIVO” tiene como objetivo definir el PCC teniendo en cuenta, entre otros, la dimensión de género e incluye actividades para contribuir a la promoción de la perspectiva de género.
- **Indicadores de interrelación.** El Proyecto Científico Compartido, en línea con los objetivos marcados de calidad y mejora continua, necesita de un sistema de monitorización y de evaluación para comprobar si se están alcanzando los objetivos definidos. Por ello, se ha establecido un sistema de indicadores de interrelación que permita llevar a cabo el seguimiento.

## PROGRAMAS TRANSVERSALES

### 1.- Programa en sobrepeso, obesidad y riesgo metabólico, vascular y renal

#### 1.1.- Introducción y Objetivos

La obesidad y el sobrepeso son importantes problemas de salud por su alta prevalencia y complicaciones clínicas, sociales y económicas. Según la OMS la obesidad y el sobrepeso son la quinta causa de mortalidad en el mundo, el 44% son diabéticos, 30% enfermedad cardiovascular y entre un 7-40% de riesgo de determinados cánceres.

En nuestro país, sabemos que la obesidad tiene una prevalencia del 23%, siendo del 30% en hombres mayores de 65 años y del 38% en mujeres mayores de 65 años. En sujetos menores de 45 años está en torno al 22%. Esta prevalencia sigue creciendo, especialmente en sujetos jóvenes (niños y adolescentes), pese a los esfuerzos en conseguir una prevención y tratamiento adecuados. El sobrepeso es una antesala de la obesidad y, por tanto, es importante centrar los esfuerzos de las actuaciones preventivas en este estadio clínico. El sobrepeso tiene una prevalencia en nuestro país cercana al 40%.

La obesidad se asocia con numerosas comorbilidades y complicaciones clínicas. Cabe destacar su relación con el desarrollo de diabetes y riesgo vascular y renal. La obesidad es el factor más importante en la incidencia de la diabetes, por lo que el estudio de la fisiopatológica de este desarrollo es muy relevante. Por otro lado, la obesidad y el sobrepeso son un factor de riesgo vascular y renal de los pacientes. Estas alteraciones vasculares y renales son las que más contribuyen a la morbilidad y mortalidad del paciente obeso. Por tanto, en los sujetos con sobrepeso y en especial en los estadios avanzados de obesidad, se genera una espiral entre diabetes y lesión vascular-renal que multiplica y acelera la arteriosclerosis de estos pacientes, su morbilidad y su mortalidad.

Para evitar el avance de las comorbilidades y complicaciones referidas, es importante aplicar nuevos tratamientos para el control de la obesidad y sus consecuencias. La dietoterapia es un pilar fundamental del tratamiento y la prevención junto con los cambios del estilo de vida y la actividad física. El uso de tratamientos tradicionales basados en cambios dietéticos, actividad física y cambios conductuales deben asociarse necesariamente a nuevos tratamientos farmacológicos como los inhibidores del transportador SGLT2 (del inglés, *sodium-glucose transporter 2*), agonistas de la hormona GLP-1 (del inglés *glucagon-like peptide*), antiadrenérgicos y otros más invasivos como la cirugía bariátrica y la aplicación de las nuevas tecnologías.

El sobrepeso y la obesidad son responsables de problemas sociales y económicos. El impacto psicológico y social de la obesidad limita la calidad de vida de los sujetos afectados. Los pacientes presentan más cuadros de depresión, ansiedad y trastornos conductuales asociados o no con la alimentación. Las consecuencias sociales son limitaciones para determinados puestos de trabajo, discriminación y estigmatización por el sobrepeso u obesidad.

Las consecuencias económicas se deben a los problemas clínicos, psicológicos y sociales de los sujetos afectados y generan importantes costes directos para el sistema de salud como indirectos a nivel productivo.

Todo ello obliga a abordar desde diferentes estrategias el problema del sobrepeso y obesidad.

En el programa nos centraremos en los aspectos preventivos intentando profundizar en los mecanismos precoces que contribuyen al desarrollo del problema y a las consecuencias metabólicas, vasculares y renales. El abordaje será cooperativo, traslacional de grupos clínicos y básicos con una perspectiva “ómica”: biomarcadores-inflamación, metabolómica, genómica y epigenética.

**Las preguntas fundamentales** a las que se quiere dar respuesta el programa son:

**¿Qué sujetos con sobrepeso evolucionan a obesidad?**

**¿Qué sujetos obesos o con sobrepeso desarrollan las complicaciones metabólicas vasculares y renales?**

**¿Qué estrategias preventivas o terapéuticas son las mejores para parar estos procesos?**

Por tanto, analizar la fisiopatología de estos procesos con el fin de conocer los pasos clave de los cambios del proceso. Una vez identificados estos pasos clave, poder aplicar medidas preventivas.

### **Misión del programa transversal**

Incrementar el conocimiento en los estadios precoces de la fisiopatología de la obesidad y del desarrollo de las alteraciones metabólicas, vasculares y renales asociadas a esta enfermedad.

Los sujetos con sobrepeso no presentan problemas de salud, ni morbilidad o mortalidad elevada comparados con sujetos con normopeso. Aquellos que progresan a obesidad, resistencia a la insulina, complicaciones metabólicas, vasculares y renales, son los que presentan graves problemas de salud y generan gasto económico directo e indirecto.

Nuestra **misión** consiste en identificar predictores biológicos de desarrollo de obesidad o incremento ponderal y de desarrollo de complicaciones precoces metabólicas, vasculares y renales, en sujetos con sobrepeso, obesidad y en sus modelos animales de experimentación. Además, profundizar en nuevas estrategias preventivas y terapéuticas del sobrepeso y obesidad, basadas en nuevas tecnologías de la comunicación e información.

### **Visión del programa transversal y horizonte**

Tener identificados sujetos de riesgo para progresión de sobrepeso a obesidad y dentro de los obesos aquellos que desarrollen las complicaciones referidas. Por eso es necesario, identificar mecanismos precoces implicados en el desarrollo de la obesidad y de las complicaciones metabólicas, vasculares y renales. En segundo lugar, desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que impidan o enlentezcan los cambios de estadios (sobrepeso-obesidad-obesidad grave mórbida) y/o el desarrollo de las complicaciones metabólicas, vasculares y renales.

La complejidad de la obesidad constituye un buen sustrato de investigación para unir a distintos grupos de investigación, independientemente de su área de especialidad y generar una posición de liderazgo en el campo, en concreto en la progresión hacia la

obesidad y complicación metabólica, vascular y renal de sujetos con sobrepeso u obesidad.

El presente programa transversal está dirigido a estudiar el problema de salud de forma lineal-temporal incluyendo los primeros estadios de la obesidad (sobrepeso con o sin síndrome metabólico), estadios más avanzados (obesos graves-mórbidos) así como sujetos obesos o con sobrepeso y comorbilidades (lesión vascular y renal) y complicaciones metabólicas (resistencia a la insulina, diabetes) integrando diferentes estudios de investigación clínica y experimental.

Los principales **objetivos** son:

1. Profundizar en las alteraciones precoces, mecanismos y biomarcadores que contribuyen al desarrollo de la obesidad y las alteraciones vasculares y renales como complicación, desde sus orígenes fetales, biológicos, genéticos-epigenéticos y ambientales.
2. Analizar la relación entre sobrepeso y obesidad con ejes inflamatorios y disfunción endotelial para conocer potenciales vías de señalización susceptibles de ser dianas terapéuticas.
3. Identificación de potenciales marcadores moleculares relacionados con las complicaciones metabólicas, vasculares y renales asociadas con el sobrepeso y obesidad.
4. Aplicación precoz de nuevos programas y tecnologías para la prevención y tratamiento de la obesidad y sus consecuencias metabólicas, vasculares y renales.

El impacto potencial a nivel de la práctica clínica, sector productivo y política científica es de relevancia debido a la elevada prevalencia del sobrepeso y obesidad con su impacto en las diferentes patologías asociadas incluyendo no solo las vasculares y renales sino también las derivadas de la patología osteo-articular, digestiva y endocrina.

### **Programa transversal de investigación en los próximos 5 años**

Se espera que el programa tenga crecimiento en:

- Incorporación de líneas adicionales de grupos intra y extramurales. Ej: Actividad física.
- Aplicación de nuevos estudios de mecanismos intermedios de lesión.
- Incorporación de estudios de intervención con mecanismos de acción diferentes a los actuales.
- Incorporación de nuevos métodos de apoyo terapéutico.
- Participación de áreas de conocimiento distintas a las biomédicas.
- Extensión de las actuaciones a otros grupos poblacionales (obesos, obesos con múltiples factores de riesgo metabólicos, diabetes tipo 2, poblaciones con resistencia a la insulina: mujeres con síndrome de ovario poliquístico, mujeres postmenopáusicas etc.).

## 1.2-. Análisis DAFO

### Oportunidades: situaciones externas, factores socioeconómicos, políticos, culturales.

- Alta prevalencia y rápido crecimiento de la patología.
- Grave problema de salud pública.
- Afecta a población joven con consecuencias en la salud, sociales y económicas.
- Alienada en una estrategia nacional global de prevención de la obesidad y sus consecuencias.
- La prevención y tratamientos actuales son deficientes.
- Interés en el desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos efectivos.
- Posibilidad de conseguir financiación.
- Campo con muchas vertientes no bien entendidas.
- Empresas de diferentes campos interesadas en el tema y mecenazgo.
- Ahorro en gasto económico directo (consumo de recursos sanitarios y tratamientos) e indirecto (actividad productiva).

### Amenazas a las que se enfrenta el programa transversal de investigación.

Poco interés de posibles fuentes de financiación al dirigirse a una población de riesgo donde se prioricen medidas no farmacológicas como estrategia de prevención.

- Gran competitividad porque muchos grupos importantes de investigación nacional e internacional están trabajando en el campo del sobrepeso, la obesidad y sus consecuencias metabólicas, vasculares y renales.
- Líneas de financiación que prioricen el estudio de obesos u obesos graves con múltiples factores de riesgo cardiometabólico.
- Sobrecarga asistencial.
- Incertidumbre relacionada con la pandemia de la COVID-19

### Fortalezas: elementos diferenciadores que le permiten adaptarse y aprovechar las ventajas que ofrece el Entorno

- Gran experiencia de los grupos participantes en cada una de las áreas de estudio.
- Poseer metodología, procedimientos y tecnología, para abordar los objetivos del estudio, bien alineada y de vanguardia.
- Capacidad de integrar estudios de investigación clínica y experimental.
- Los grupos cuentan con una financiación para mantener el plan y tienen capacidad de conseguir recursos económicos.
- Cada grupo tiene experiencia contrastada en cada procedimiento, metodología experimental o aspecto a llevar a cabo.
- Los grupos de investigación han mostrado interacción entre ellos colaborando en diferentes proyectos.

- Algunos miembros de los equipos de investigación han participación en proyectos de investigación coordinados.
- Buena relación personal y científica entre los integrantes de los diferentes equipos de investigación.
- Los grupos de investigación son complementarios y no compiten entre sí.

#### **Debilidades actuales del área**

El reclutamiento los sujetos de estudios puede ser lento.

- Necesidad de coordinación de diferentes y múltiples grupos.
- El problema de salud a abordar no es el tema prioritario de alguno de los grupos o equipos de trabajo.
- Falta de financiación exclusiva dedicada al programa.
- Alguna de las tecnologías disponibles tendrá que mejorarse.
- No se han presentado los resultados de la investigación como programa único, sino como grupos separados e independientes.
- Existe un CIBER de obesidad y la mayoría de los grupos no pertenecen a él y pertenecen al CIBER de diabetes u otros. Con lo cual esto puede restar financiación en algunos de los aspectos indicados.

### 1.3-. Grupos participantes en el Programa

#### Coordinadores del programa

Investigador principal	Institución	Denominación del Grupo	Principal aportación científica al programa
Dr. José T Real	HCUV/UV	Riesgo cardiometabólico y diabetes	Caracterización de la relación entre obesidad y diabetes e inflamación vascular/función endotelial
Dr. Josep Redón	HCUV/UV	Riesgo cardiometabólico y renal	Identificar alteraciones vasculares y renales precoces en sujetos con sobrepeso

#### Participantes del programa

Investigador principal	Institución	Denominación del Grupo	Principal aportación científica al programa
Dra. Empar Lurbe	UV	Riesgo cardiovascular en niños y adolescentes	Estudio cardiovascular y renal en niños y adolescentes Prevención y tratamiento
Dr. Felipe Javier Chaves	INCLIVA	Genómica y Diabetes	Plataformas de análisis genético, secuenciación y análisis de los datos
Dr. Carlos Hermenegildo Caudevilla / Dra. Susana Novella	UV	Células Endoteliales	Cultivo de células endoteliales y modelo murino de menopausia experimental. Técnicas experimentales de función vascular y análisis transcriptómico
Dra. Mª Jesús Sanz	UV	Inflamación	Mecanismos de inflamación vascular y desarrollo de nuevas terapias
Dr. Daniel Monleón	UV	Imagen molecular y metabolómica	Marcadores metabolómicos
Dra. Herminia González	INCLIVA	Experimentación Animal	Modelos animales
Dr. Jorge Navarro Pérez	HCUV	Atención primaria y cardiometabolismo	Atención primaria
Dra. Laura Piqueras Ruiz	INCLIVA	Inflamación	Mecanismos implicados en la disfunción endotelial y angiogéneis
Dr. Joaquín Ortega	HCUV/UV	Cirugía General	Obesidad Mórbida
Dra. Carmen Gómez	UV	Ejercicio, Nutrición y Estilo de Vida Saludable	Ejercicio físico
Evelin Balaguer	HCUV	Grupo Asociado en Cuidados	Cuidados de Enfermería

Para el desarrollo del presente programa se tendrá en consideración la participación de los facultativos de atención primaria con interés en las patologías a estudio, coordinados desde la

dirección del Grupo de Atención Primaria liderado por el Dr. Jorge Navarro. De igual manera se involucrará en su desarrollo al personal de enfermería de los servicios clínicos implicados.

#### 1.4-. Líneas de investigación del Programa

Las **principales líneas de investigación** del programa son:

**Línea 1:** Alteraciones metabólicas, vasculares y renales precoces en sujetos con sobrepeso y obesidad, y en modelos animales.

**Línea 2:** Estado, mecanismos de inflamación vascular y lesión endotelial en sujetos con sobrepeso y obesidad, y en modelos animales.

**Línea 3:** Marcadores “ómicos” (genómica, epigenética y metabolómica) y de su integración en pacientes o modelos animales, y la presencia o desarrollo de obesidad y las alteraciones metabólicas, vasculares y renales.

**Línea 4:** Biomarcadores (biológicos, genómicos, metabolómicos y de imagen) para una mejor categorización del riesgo en la progresión a obesidad y desarrollo de complicaciones metabólicas, vasculares y renales asociadas.

**Línea 5:** Nuevos procedimientos de intervención para frenar la progresión a obesidad o sus consecuencias metabólicas, vasculares y renales en pacientes y modelos animales.

Para poder desarrollar las diferentes líneas de investigación utilizaremos modelos de estudio, modelos de experimentación en animales o cohortes de pacientes o sujetos con sobrepeso u obesidad:

- Cohorte de sujetos jóvenes (<30 años) con normo y sobrepeso ( $BMI <30 \text{ kg/m}^2$ ).
- Octogenarios sin alteraciones metabólicas con y sin sobrepeso u obesidad.
- Cohortes de sujetos con síndrome metabólico, obesos y diabéticos tipo 2
- Cohorte de obesos mórbidos intervenidos por bypass gástrico y yeyunal
- Modelos animales de obesidad, resistencia a la insulina, dislipemia y lesión vascular o renal
- Modelos animales de envejecimiento y menopausia experimental.

#### 1.5-. Contribución al Sistema Nacional de Salud

**Impacto potencial del programa, plan de transferencia de tecnología, empresas interesadas, guías clínicas, patentes o nuevos servicios tecnológicos.**

##### **Impacto científico**

Identificar biomarcadores (biológicos, genéticos, metabolómicos y de imagen) para estratificar el riesgo y lograr una prevención primaria de la obesidad y de sus complicaciones vasculares y renales.

##### **Impacto tecnológico**

- Desarrollar procedimientos de identificación precoz de individuos con alto riesgo para obesidad y sus complicaciones.

- Identificar dianas terapéuticas.
- Desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas no farmacológicas y farmacológicas.

#### **Plan de transferencia de tecnología y protección del conocimiento**

- Se desarrollará por la Unidad de Apoyo a la Innovación de INCLIVA.
- Análisis de viabilidad de patentes.

#### **Empresas potencialmente interesadas**

- Identificación de biomarcadores: empresas de diagnóstico clínico de laboratorio (Roche diagnostics, etc.)
- Intervención con medidas no farmacológicas: empresas del sector de la alimentación (Nestle Health Science, etc.) o agroalimentarias.
- Identificación de dianas terapéuticas: empresas farmacológicas líderes en líneas cardiometabólicas (MSD, AstraZeneca, Lilly, Takeda, etc.)

#### **Impacto potencial en la salud de la población**

Los datos actuales indican que la obesidad es un problema de salud pública. En España el 23% de la población adulta es obesa y hasta el 40% puede sufrir de sobrepeso, datos en los que se manifiestan diferencias por sexo especialmente en mujeres después de la menopausia. Entre las consecuencias de la obesidad destacan las complicaciones metabólicas, tales como alto riesgo de disglucemia, desarrollo de diabetes tipo 2 y de dislipemia aterogénica y las vasculares, disfunción endotelial, arteriosclerosis y enfermedad renal. A pesar de la existencia de varias estrategias terapéuticas, estas enfermedades siguen siendo las de mayor prevalencia y las que más gasto sanitario generan. Por todo ello, necesario profundizar en nuevos mecanismos moleculares subyacentes que predisponen al paciente obeso a estas patologías.

Dentro de estas complicaciones las vasculares y renales son poco conocidas. Estas complicaciones son las que generan mayor mortalidad y morbilidad individual en términos de salud y gasto económico directo e indirecto. Por tanto, la identificación de sujetos con sobrepeso que desarrollen obesidad y sus complicaciones es necesaria para prevenir esta evolución. De ahí que la identificación de biomarcadores (biológicos, genéticos, proteicos, epigenéticos, metabolómicos y de imagen) y nuevas dianas terapéuticas propuestas por el programa transversal tendrán un impacto en términos de ganancia de salud para la población y ahorro de gasto económico para el sistema.

## 1.6-. Innovaciones previstas

### **Componente innovador del programa y explotación de sus resultados**

- Identificación y validación de biomarcadores para empresas de diagnóstico clínico (Roche diagnostics)
- Desarrollo de “Lab-on-chip” metodología para el uso clínico de biomarcadores.
- Identificación de dianas terapéuticas: empresas farmacéuticas líderes en líneas cardiometabólicas (MSD, Astrazeneca, Lilly, Takeda...)
- Intervención con medidas no farmacológicas: empresas del sector de la nutrición clínica (Nestle Health Science...) y agroalimentarias.
- Intervención con apoyo de las TICs

## 1.7-. Perspectiva de género en la investigación

La obesidad tiene un mayor impacto clínico, social y económico en la mujer. La prevalencia de la obesidad en la mujer mayor de 65 años es mayor que en el hombre. El desarrollo de diabetes en la mujer obesa hace que esta mujer iguale en riesgo cardiovascular con el hombre diabético, y pierda más calidad y años de vida comparada con una mujer de su misma edad o IMC.

La obesidad tiene en la mujer una repercusión sobre la fertilidad. Siendo las mujeres obesas con resistencia a la insulina menos fértiles. En muchas de ellas coexiste con el síndrome del ovario poliquístico con las consecuencias sobre la fertilidad, hipogonadismo, hipoestrogenismo y afectación ósea (osteopenia/osteoporosis).

La obesidad tiene mayor impacto psicológico en la mujer que en el hombre. El número de mujeres obesas con trastornos de conducta alimentaria, depresión o ansiedad es mayor que en el hombre obeso.

La obesidad limita más el acceso social y al mercado laboral en la mujer. Se exige una imagen corporal ideal más en la mujer que el hombre a nivel de mismos trabajos o opuestos laborales, especialmente los de representación o exposición al público.

Por todo ello, tendremos en cuenta en los estudios de las cohortes y análisis de datos, así como interpretación de los resultados la perspectiva de género, tan importante en el tema abordado.

A nivel experimental, se incluirán cohortes de sexo masculino y sexo femenino en cada uno de los estudios, suscribiéndonos a políticas de igualdad en experimentación científica nacionales e internacionales (PMID: 31695204). Además, los proyectos coordinados por C. Hermenegildo y S. Novella han obtenido Reconocimiento Institucional a la Investigación Sanitaria con Perspectiva de Género por la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública de la Generalitat Valenciana en la Jornada Mujer, Ciencia y Salud (11 de febrero de 2019). Además, en este programa transversal la equilibrada participación de hombres y mujeres avala la igualdad de género.

### 1.8-. Indicadores de interrelación

<b>INDICADOR</b>	<b>VALOR ANUAL</b>
Publicaciones científicas totales en el área	10
Publicaciones científicas en coautoría entre los miembros del programa	5
Publicaciones científicas derivadas de colaboraciones de excelencia nacionales e internacionales	5
Proyectos de investigación financiados en el área	5
Proyectos de investigación financiados colaborativos	2
Tesis doctorales en el área	1
Tesis doctorales colaborativas	1
Guías clínicas o documentos de consenso	1
Patentes y modelos de utilidad	1
Notas de prensa y actividades de difusión	5

## 2-. Programa detección y control de la disfunción ventricular.

### 2.1-. Introducción y Objetivos

#### Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en la población general. La investigación básica y su traslación a la clínica son necesarias para seguir progresando en el conocimiento de sus causas y de los mecanismos implicados, así como en el desarrollo y mejora de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos que permiten detectar la enfermedad en fases preclínicas, evitar sus manifestaciones y/o reducir las repercusiones adversas, entre las que se encuentran la insuficiencia cardiaca y la muerte súbita. La utilización de criterios diagnósticos precisos, el establecimiento de las causas, el conocimiento de la fisiopatología, la evaluación del riesgo y el estudio de su relación con otras enfermedades y comorbilidades son elementos necesarios para la atención y el tratamiento adecuado de los/las pacientes que padecen este síndrome.

El conocimiento actual de los mecanismos implicados en la progresión de las alteraciones estructurales y funcionales del corazón hasta llegar a su irreversibilidad es incompleto, al igual que el de la capacidad de detener o revertir este proceso y de conseguir el remodelado inverso, es decir, la recuperación de la estructura y de la función mecánica y eléctrica propias de un corazón sano. Son necesarias la difusión y aplicación de las medidas preventivas y terapéuticas ya disponibles en relación con las principales causas de la IC, como son la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial, pero es imprescindible desarrollar nuevos enfoques terapéuticos basados en avances en el conocimiento de los procesos que regulan tanto el deterioro como la recuperación de la función cardiaca.

La información obtenida tanto en modelos experimentales como en estudios clínicos sobre la disfunción cardiaca y, más concretamente, sobre los fenómenos que caracterizan a los procesos de isquemia y reperfusión y las respuestas a distintos tipos de daño o sobrecarga de las fibras miocárdicas, ha aportado información muy diversa que abarca desde los mecanismos moleculares y las vías de señalización que intervienen en el desarrollo de la disfunción hasta los mecanismos de regulación locales y generales que pueden ser modificados para proteger y limitar las consecuencias adversas de la enfermedad, entre ellas el remodelado, las alteraciones de la función ventricular, las arritmias cardíacas y la muerte súbita.

En el corazón insuficiente se ha descrito un aumento de la expresión de genes fetales, alteraciones de las proteínas contráctiles y de las proteínas que regulan el manejo del calcio intracelular, así como alteraciones en la oxidación de los ácidos grasos y en la regulación de la señalización beta-adrenérgica, de la fibrosis y de la inflamación. La matriz extracelular está implicada en los procesos de reparación en los que intervienen la migración, proliferación y apoptosis de distintos tipos celulares y las respuestas inflamatorias desencadenadas por el daño tisular. La regulación de la proliferación de miocitos o de la fibrosis y actuaciones basadas en la utilización de terapias pro-angiogénicas se encuentran entre las actuaciones terapéuticas propuestas para regular el daño miocárdico. En el contexto de la cardiopatía isquémica la obstrucción microvascular tras un infarto de miocardio ejerce efectos deletéreos en cuanto al

remodelado ventricular y la función sistólica y el retraso en su resolución espontánea implica disfunción e incremento de sucesos adversos. El factor inducible por hipoxia (HIF)-1A regula la angiogénesis y la supervivencia celular e interviene en la resolución del daño microvascular.

En el ámbito del remodelado eléctrico y de las actuaciones antiarrítmicas se ha propuesto tanto la inhibición de CaMKII como la de sus acciones en el control de las vías de señalización implicadas en el *feedback*-mecanoeléctrico, al igual que la inhibición de la corriente tardía de Na<sup>+</sup> y de los procesos implicados en el desequilibrio del balance oxidativo cuyo control puede ser útil en el tratamiento de arritmias cardíacas en contextos como la insuficiencia cardíaca.

Esta información se va traduciendo en propuestas de dianas terapéuticas dirigidas a facilitar el remodelado inverso. Su aplicación requiere la utilización de indicadores precisos tanto de la existencia de daño y disfunción como de sus modificaciones tras la aplicación de medidas preventivas y/o terapéuticas. Por ello en el ámbito clínico es necesario el desarrollo de estudios encaminados a la validación de los biomarcadores disponibles y al desarrollo de otros nuevos que permitan mejorar el diagnóstico, la evaluación pronóstica y las decisiones terapéuticas, así como la evaluación de los resultados de los tratamientos propuestos. A los marcadores obtenidos con las técnicas analíticas establecidos en la clínica, como los péptidos natriuréticos y las troponinas, se unen marcadores de fibrosis como ST2, galectina-3, metaloproteinasas, GD-15, indicadores de congestión como el antígeno carbohidrato 125 (CA125), o de daño como los metabolitos de arginina-NO, así como marcadores relacionados con la angiogénesis como la isoforma antiangiogénica del factor de crecimiento endotelial (VEGF)-A<sub>165b</sub>. A los indicadores obtenidos con técnicas analíticas se unen los proporcionados por técnicas de imagen, que aportan parámetros clásicos como la fracción de eyección, la presencia de hipertrofia, dilatación de cavidades, disfunción valvular, alteraciones de la movilidad y de signos de disfunción diastólica o de disminución del *strain* longitudinal global, cuya utilidad se une a la proporcionada por técnicas como la ergoespirometría, con evaluación del consumo de O<sub>2</sub>.

Junto a ellos son necesarios marcadores que mejoren la capacidad predictiva actual y por este motivo se está incorporando la evaluación del grado de fibrosis o de edema tisular mediante resonancia magnética cardíaca, así como de los procesos inmunológicos e inflamatorios con técnicas como la tomografía de emisión de positrones. Modalidades de análisis como “*T1 mapping*” y la determinación de la fracción de volumen extracelular están demostrando utilidad en la evaluación del daño miocárdico. Por otra parte, el empeoramiento de la función renal, y la respuesta al tratamiento diurético son dos aspectos especialmente relevantes en el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca. La congestión venosa renal ejerce un mecanismo central en la fisiopatología de la IC y se están evaluando los patrones de flujo venoso renal mediante ecografía Doppler para distinguir fenotipos que faciliten la elección del tratamiento diurético.

El presente proyecto científico compartido se plantea para seguir avanzando en el conocimiento del deterioro estructural y funcional miocárdico, de los procesos implicados en la progresión hacia la disfunción ventricular, de los procedimientos útiles para su detección precisa y la monitorización de su reversibilidad, así como en el

desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que permitan disminuir la progresión hacia la insuficiencia cardiaca, las arritmias malignas y la muerte súbita.

**Objetivos:**

**A) Remodelado eléctrico**

- Estudios experimentales sobre el efecto protector frente a la vulnerabilidad arrítmica de modificaciones de las vías de señalización implicadas en el acoplamiento mecano-eléctrico, activadas en situaciones de sobrecarga mecánica y metabólica, ensayando así nuevas vías de actuación terapéutica relacionadas con:

- Sistema renina angiotensina aldosterona / péptidos natriuréticos.
- Equilibrio oxidativo /sustancias dadoras de oxígeno.
- Control de la activación de nodos comunes en las vías de señalización (CaMKII).
- Control de la sobrecarga de calcio intracelular y de las alteraciones de la corriente tardía de sodio (INaL).

**B) Remodelado ventricular**

- Evaluación del papel del daño microvascular en los procesos implicados en el remodelado adverso y el deterioro de la función ventricular:

- Estudios clínicos con el objetivo de analizar si la persistencia de la obstrucción microvascular, evaluada mediante resonancia magnética cardiaca, se asocia con peor función cardiaca y mayor tasa de eventos adversos en pacientes postinfarto.
- Estudios experimentales dirigido a analizar los efectos beneficiosos de la inhibición de la degradación del factor inducible por hipoxia (HIF)-1A tanto *in vitro* como en un modelo murino de infarto reperfundido.
- Predicción de la evolución clínica postinfarto a partir de indicadores estructurales y funcionales obtenidos con resonancia magnética cardiaca para evaluar la sobrecarga mecánica (“strain” longitudinal y técnicas de “tissue tracking”).
- Estudio, en modelos experimentales, del remodelado ventricular y de los cambios morfométricos y moleculares en la matriz extracelular tras el daño por isquemia-reperfusión, cuantificando sus componentes, la organización y los mecanismos de regulación de la expresión génica y estudio de la utilidad de la microscopía con resonancia magnética utilizando distintos tipos de secuencias para evaluar y tipificar los cambios histológicos producidos tras el infarto de miocardio.

**C) Biomarcadores**

- Estudios clínicos encaminados a la validación de los biomarcadores disponibles y al desarrollo de nuevos marcadores que permitan mejorar el diagnóstico, la evaluación pronóstica y las decisiones terapéuticas, así como la evaluación de los resultados de los tratamientos propuestos:

- Indicadores pronósticos útiles al tomar decisiones relacionadas con la aplicación de técnicas intervencionistas:

- Análisis de la utilidad de CA125 en la indicación de implante de válvula aórtica transcatéter (TAVI).
- Valor pronóstico de las condiciones geriátricas y de fragilidad
- Evaluación pronóstica de los niveles circulantes de marcadores relacionados con la degradación de componentes de la matriz extracelular y de su relación con indicadores funcionales como los obtenidos con la espiroergometría en el contexto de la insuficiencia cardiaca.
- Modificaciones de la capacidad funcional derivadas de nuevas estrategias de tratamiento de la insuficiencia cardiaca.
- Evaluación de la relación existente entre los cambios en la función renal y la eficiencia diurética con respecto a las características del flujo venoso renal evaluado mediante ecocardiografía-Doppler en pacientes con insuficiencia cardiaca. Análisis de su correlación con los valores de otros biomarcadores (CA125, N-acetil-beta-D-glucosaminidasa, valores plasmáticos del receptor soluble de la uroquinasa, o NTproBNP).

## 2.2.- Análisis DAFO

### **Oportunidades: situaciones externas, factores socioeconómicos, políticos, culturales.**

- Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en nuestro entorno y su control es uno de los objetivos prioritarios de la sociedad que se traslada a los programas de I+D vigentes: Acción Estratégica en Salud del Instituto de Salud Carlos III; Plan Nacional de I+D; Marco de Investigación e Innovación de la Unión Europea.
- Entre las enfermedades cardiovasculares la insuficiencia cardiaca está presente en la mayor parte de las altas y de las estancias hospitalarias, es causa de múltiples reingresos y requiere actuaciones específicas encaminadas a disminuir su morbimortalidad, relacionada en gran medida con el deterioro progresivo de la función cardiaca y con la aparición de arritmias malignas.
- Es necesario optimizar los recursos sanitarios en busca de la eficiencia en el sistema sanitario público, dada la magnitud del problema y los estudios en este ámbito son valorados positivamente al contribuir a la reducción de sus repercusiones adversas sobre la población.
- Las relaciones ya establecidas con otros centros nacionales y extranjeros a través de los centros de investigación en red (CIBERCV) e iniciativas de las instituciones Europeas e intercentros.
- La gran prevalencia de la insuficiencia cardiaca y de sus principales causas, la cardiopatía cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial, facilita la realización de estudios clínicos.
- Área de investigación con gran dinamismo y de interés para las empresas privadas del ámbito tecnológico y terapéutico.

### **Amenazas a las que se enfrenta el programa transversal de investigación.**

- Persiste el contexto de crisis económica y social que sigue limitando los recursos destinados a I+D por parte de las instituciones gubernamentales y de la industria. La reducción de presupuestos destinados a actividades científicas es mayor y más duradera que en países de nuestro entorno.
- Competitividad en relación con los recursos destinados al área en un contexto de limitación de los mismos.
- Discontinuidad laboral del personal investigador y ausencia de una carrera profesional reconocida y estable, que atraiga investigadores.
- Disminución de las iniciativas gubernamental para fortalecer la investigación básica.
- Carencia o insuficiencia de personal de apoyo administrativo y técnico para la investigación.
- Dificultad para acceder a financiación privada.
- Costes crecientes de algunas tecnologías básicas y de los estudios a realizar que han de ser competitivos internacionalmente.

**Fortalezas: elementos diferenciadores que le permiten adaptarse y aprovechar las ventajas que ofrece el Entorno**

- Experiencia consolidada y reconocida internacionalmente tanto en investigación clínica como traslacional y básica. Liderazgo o participación en diferentes proyectos competitivos en las líneas de investigación implicadas: Insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, biomarcadores y su utilidad diagnóstica y pronóstica, intervencionismo coronario y estructural, técnicas de imagen (Resonancia magnética cardiaca, ecocardiografía-Doppler), arritmias cardíacas, técnicas cartográficas, inflamación, biología molecular y metabolómica. Amplia producción bibliográfica y con elevado factor de impacto.
- Disponibilidad de infraestructura, instalaciones y equipamiento necesarios para la realización de los estudios experimentales (modelos porcino, murino y modelo de corazón aislado de conejo): Unidad Central de Investigación de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, laboratorios de los Departamentos de Fisiología y de Medicina de la Facultad de Medicina de Valencia, INCLIVA y plataformas tecnológicas de apoyo
- Equipos de investigadores de los grupos implicados multidisciplinares.
- Estrecha relación en el campo asistencial y de la investigación entre el Servicio de Cardiología (HCUV) y la Unidad de RM cardiaca (Eresa).
- Financiación establecida mediante fondos competitivos públicos y privados de ámbito autonómico, nacional e internacional.
- Interrelación establecida con otras Redes Nacionales del Instituto de Salud Carlos III (CIBERCV) y con Proyectos Europeos.
- Experiencia en formación de personal investigador.
- Colaboración establecida con centros nacionales e internacionales de reconocido prestigio: Hospital Clínic de Barcelona, Hospital Gregorio Marañón de Madrid, Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona, Hospital Trias de Badalona, Heart Center de Múnich,

Universidad Politécnica de Valencia, Center for Arrhythmia Research (University of Michigan, Ann Arbor, MI, U.S.A.).

**Debilidades:**

- Necesidad de fomentar una relación más directa con algunos equipos interdisciplinares que faciliten el desarrollo de técnicas innovadoras.
- Necesidad de establecer relaciones más estrechas con la industria de modo que se puedan fomentar el desarrollo de patentes.
- Dificultades para mantener personal investigador estable.
- Necesidad de compartir la investigación con las tareas asistenciales y docentes lo que detrae tiempo a los investigadores clínicos.
- Insuficiente aprovechamiento de los recursos comunes y limitaciones del espacio disponible para cubrir las necesidades crecientes.
- Limitaciones tecnológicas de los equipos actualmente disponibles en algún aspecto que requieren actualizaciones periódicas y ampliaciones condicionadas por la disponibilidad de recursos.
- Incremento y encarecimiento de las demandas tecnológica.
- Falta de personal especializado en determinadas áreas de apoyo a la investigación.

**2.3.- Grupos participantes en el Programa**

**Coordinadores del programa**

<b>Investigador principal</b>	<b>Institución</b>	<b>Denominación del Grupo</b>	<b>Principal aportación científica al programa</b>
Dr. Francisco J. Chorro	HCUV/UV	Electrofisiología cardíaca experimental	Protección frente a la vulnerabilidad arrítmica en situaciones de sobrecarga
Dr. Vicente Bodí	HCUV/UV	Traslacional en cardiopatía isquémica	Daño microvascular y remodelado adverso. Papel de la neoangiogénesis. Aportaciones de las técnicas de imagen
Dr. Juan Sanchis	HCUV/UV	Cardiología clínica	Biomarcadores: aportaciones en la evaluación pronóstica y en las decisiones terapéuticas.

**Participantes del programa**

<b>Investigador principal</b>	<b>Institución</b>	<b>Denominación del Grupo</b>	<b>Principal aportación científica al programa</b>
Dr. Julio Núñez/ Dra. Gema Miñana	HCUV/UV	Insuficiencia cardiaca	Nuevas estrategias terapéuticas en la insuficiencia cardiaca
Dr. Daniel Monleón	UV	Imagen molecular y metabolómica	Microimagen mediante RMC. Metabolómica.

Dr. Carlos Hermenegildo / Dra. Susana Novella	UV	Grupo de Investigación en Células Endoteliales	Cultivo de células endoteliales. Técnicas experimentales de función vascular y análisis transcriptómico
Dra. María Jesús Sanz	UV	Inflamación	Mecanismos de inflamación vascular y desarrollo de nuevas terapias
Dr. Jorge Navarro	HCUV	Atención primaria y cardiometabolismo	Atención primaria en la insuficiencia cardiaca
Dra. Laura Piqueras	INCLIVA	Inflamación	Mecanismos implicados en la disfunción endotelial y en la angiogénesis
Evelin Balaguer	HCUV	Grupo Asociado en Cuidados	Cuidados de Enfermería

Para el desarrollo del presente programa se tendrá en consideración la participación de los facultativos de atención primaria con interés en las patologías a estudio, coordinados desde la dirección del Grupo de Atención Primaria liderado por el Dr. Jorge Navarro. De igual manera se involucrará en su desarrollo al personal de enfermería de los servicios clínicos implicados.

#### **Grupos Externos Asociados del programa**

Investigador principal	Institución	Principal aportación científica al programa
Dr. David Moratal	UPV	Procesamiento de imágenes de RMC
Dra. María Pilar López Lereu	ERESA	Estudios de RMC en pacientes
Dr. José Ortí Pérez	Hospital Clinic de Barcelona	Investigación clínica en RMC
Dr. Oliver Husser	Heart Center Munich	Investigación clínica en RMC y TAVI
Dr. José Millet Roig	UPV	Cartografía de la actividad eléctrica cardíaca. Procesamiento de señales.

#### **2.4- Líneas de investigación del Programa**

Las líneas de investigación definidas en el programa son:

- Caracterización de los efectos electrofisiológicos directos del metabolito activo del sacubitril en preparaciones de corazón aislado y perfundido de conejo en situación basal y durante la sobrecarga mecánica aguda.

- Estudio de las modificaciones de los efectos electrofisiológicos de la sobrecarga mecánica aguda en preparaciones de corazón aislado y perfundido producidas por:
  - Inhibición de CaMKII.
  - Inhibición de la corriente tardía de sodio
  - Modificaciones del equilibrio oxidativo
- Análisis de los efectos protectores producidos por el tratamiento crónico con inhibidores de la degradación de los péptidos natriuréticos o con inhibidores de la desacetilación de las histonas en relación con los procesos de remodelado, fibrosis y con la inducibilidad de arritmias cardíacas en un modelo de infarto por isquemia/reperfusión en conejos.
- Mecanismos implicados en el deterioro de la función sistólica, la fibrosis y la inducibilidad de arritmias en un modelo experimental de síndrome metabólico en conejos.
- Desarrollo de instrumentos de trabajo útiles en el estudio de la electrofisiología cardíaca: tratamiento de señales, identificación de arritmias y aplicación de procedimientos cartográficos.
- Investigación básica relacionada con la isquemia y el infarto de miocardio (modelo de isquemia e infarto reperfundido porcino y modelo de infarto murino, con y sin reperfusión) centrada en un mejor entendimiento del papel del daño por isquemia-reperfusión, la inflamación y la fibrosis en la fisiopatología del infarto así como en la exploración de potenciales dianas terapéuticas: Papel de la angiogénesis y de terapias reguladoras que complementen el efecto de la reperfusión coronaria para lograr una adecuada reparación del daño microvascular y disminuir el daño estructural.
- Registro prospectivo y multicéntrico (Hospital Clínico de Valencia y Hospitales Clínic y Vall d'Hebrón de Barcelona) de pacientes con un primer IAMEST evaluados mediante estudios secuenciales de RMC que permite realizar avances en el diagnóstico, estratificación de riesgo y manejo de diferentes aspectos considerados cruciales tras un infarto, como la viabilidad miocárdica, el remodelado ventricular o la obstrucción microvascular.
- Registro prospectivo y multicéntrico de pacientes con síndrome coronario crónico estudiados mediante RMC de estrés en hospitales de la Comunidad Valenciana que permite abordar en profundidad el significado de la isquemia miocárdica en el paciente con cardiopatía isquémica crónica estable y a partir de ello definir las mejores herramientas diagnósticas y proponer estrategias personalizadas de predicción de riesgo y manejo (uso o no de revascularización).
- Valor pronóstico de las condiciones geriátricas en pacientes mayores ingresados por síndrome coronario agudo:
  - Explotación de las bases de datos del grupo para analizar los seguimientos a largo plazo.
  - Estrategia invasiva en pacientes mayores ingresados por IAMSEST: Finalización del ensayo clínico MOSCA-FRAIL y análisis de sus resultados.

- IAMSEST tipo 1 versus tipo 2 en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca, sin dolor torácico, y elevación de troponina. Aproximación al diagnóstico y pronóstico.
- Evaluación del biomarcador antígeno carbohidrato 125 y las condiciones geriátricas para optimizar la indicación de reemplazo valvular transcatéter (TAVI) en pacientes con estenosis aórtica severa candidatos a TAVI
- Estratificación de riesgo en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y crónica:
  - Explotación de las bases de datos del grupo para analizar los seguimientos.
  - Evaluación de parámetros obtenidos mediante ergoespirometría.
- Prevalencia de fragilidad e implicaciones clínicas en insuficiencia cardiaca.
- Estudio del efecto de dapagliflozina sobre la capacidad funcional máxima en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida: Ensayo clínico.
- Estudio del efecto de la retirada de betabloqueantes sobre la capacidad funcional máxima en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada e incompetencia cronotrópica: Ensayo clínico.
- Estudio de los metabolitos en orina como parámetros útiles en la evaluación de la respuesta diurética de pacientes con insuficiencia cardiaca.
- Utilidad de la monitorización clínica de parámetros ferrocinéticas en pacientes con insuficiencia cardiaca.
- Pacientes cardiorrenales:
  - Búsqueda de nuevos biomarcadores.
  - Utilidad de la evaluación de la ecografía doppler renal para evaluar la hemodinámica renal y el curso clínico de los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca aguda.
- Utilidad de la diálisis peritoneal continua ambulatoria para el tratamiento del paciente con insuficiencia cardiaca refractaria.
- Prevalencia de insuficiencia cardiaca en población diabética. Estudio poblacional.
- Contribución de los volúmenes pulmonares a la severidad y curso clínico de la insuficiencia cardiaca.

## 2.5.- Contribución al Sistema Nacional de Salud

El proyecto de investigación propuesto se alinea con las líneas prioritarias de las acciones estratégicas relacionadas con la salud y contempla mejorar los procesos de prevención y tratamiento de las complicaciones de enfermedades muy prevalentes, progresar en la investigación traslacional sobre las enfermedades cardiovasculares y transferir los resultados de la investigación a la práctica clínica. Los resultados de los estudios experimentales pueden ayudar a sentar las bases que guíen el planteamiento de estudios clínicos dirigidos a evitar la progresión de la disfunción ventricular y el desencadenamiento de arritmias cardiacas en diversos contextos caracterizados por la sobrecarga mecánica y el daño miocárdico directo. El desarrollo y validación de biomarcadores basados en técnicas analíticas y en técnicas de imagen permite avanzar

en el diagnóstico, la evaluación pronóstica, el análisis de resultados y en la toma de decisiones al considerar la elección de las estrategias terapéuticas disponibles. También se contempla el progreso en las tecnologías utilizadas para investigar en temas relacionados con la salud y la transferencia del conocimiento generado, así como la traslación de los resultados que sean susceptibles de ser aplicados en la clínica. En relación con el desarrollo tecnológico, la actualización y el perfeccionamiento de los procedimientos de análisis, interpretación y cuantificación de los patrones de activación mecánica y eléctrica es útil en el ámbito de la insuficiencia cardiaca y en el estudio de las arritmias cardíacas.

#### Contribuciones:

- Avanzar en el conocimiento de los mecanismos implicados en la progresión de la disfunción ventricular, en su detección precoz, en el tratamiento eficaz, en la evaluación pronóstica y en la protección frente a sus consecuencias adversas mediante el desarrollo de nuevos enfoques preventivos y terapéuticos.
- Desarrollar nuevas herramientas aplicadas a la cuantificación de la función ventricular y de las consecuencias de la disfunción utilizando técnicas de imagen (resonancia magnética cardíaca, ecocardiografía-Doppler) que aporten información adicional y que faciliten su realización.
- Desarrollar procedimientos de análisis de las señales electrofisiológicas cardíacas que faciliten su procesado y la aplicación de las técnicas cartográficas.
- Plantear nuevos enfoques terapéuticos útiles para detener e intentar revertir las alteraciones estructurales y funcionales tanto mecánicas como eléctricas que conducen al desarrollo de la insuficiencia cardíaca y sus complicaciones.
- Ampliar la colaboración entre instituciones y grupos de trabajo facilitando la incorporación y el desarrollo de los avances obtenidos en la práctica clínica.

#### 2.6.- Innovaciones previstas

Las innovaciones previstas en el programa son:

- Innovación derivada del desarrollo, puesta a punto y validación de técnicas de análisis basadas en la utilización de imágenes obtenidas con resonancia magnética con la finalidad de evaluar la estructura y la función cardíaca en el contexto de la insuficiencia cardíaca y del daño miocárdico.
- Desarrollo y validación de biomarcadores relacionados con la disfunción ventricular y caracterización de su valor pronóstico en el contexto de la insuficiencia cardíaca.
- Planteamiento de nuevos enfoques terapéuticos encaminados a modificar el desarrollo de fibrosis en los procesos de respuesta al daño miocárdico así como la vulnerabilidad arrítmica en contextos de sobrecarga miocárdica.
- Ensayo de nuevas aproximaciones diagnósticas y terapéuticas en el ámbito de la insuficiencia cardíaca basados en los resultados de estudios básicos y traslacionales.

- Actualización y desarrollo de procedimientos de análisis, interpretación y cuantificación de los patrones de activación miocárdica durante arritmias complejas y puesta a punto de técnicas de procesado de las señales electrofisiológicas.
- Estudio de nuevas aproximaciones para controlar los efectos adversos de factores moduladores de la arritmogénesis. La obtención de información relacionada con actuaciones físicas o farmacológicas que interfieren, modulan o suprimen los efectos electrofisiológicos adversos tanto de la isquemia/reperfusión como de factores mecánicos o metabólicos permiten plantear las bases científicas de estudios clínicos dirigidos a evitar el desencadenamiento de arritmias cardíacas en diversos contextos clínicos.
- Evaluación de nuevos indicadores de enfermedad y el estudio de nuevas aproximaciones terapéuticas y preventivas propicia su aplicación directa en la clínica o el planteamiento de ensayos clínicos encaminados a demostrar su utilidad en la práctica clínica habitual.

## 2.7.- Perspectiva de género en la investigación

La disfunción ventricular conduce a la insuficiencia cardíaca como principal manifestación clínica y en nuestro entorno presenta una elevada incidencia y prevalencia que se traduce en un elevado número de hospitalizaciones y en un deterioro de la calidad de vida con importantes repercusiones personales y sociales. Los datos publicados en 2019 por el Instituto Nacional de Estadística que corresponden al año 2017 muestran que las enfermedades del aparato circulatorio fueron el diagnóstico principal más frecuente entre las altas hospitalarias producidas durante ese año (611.691 altas, 12,6% del total) y de entre ellas 67.655 correspondieron a mujeres y 60.059 a hombres. A su vez el número de estancias hospitalarias en las mujeres fue de 627.752 y en los hombres 555.789, con estancias medias de 9,28 y 9,25 días, respectivamente. Estos datos subrayan la necesidad de abordar el estudio de la disfunción ventricular, sus causas, su progresión y las respuestas terapéuticas considerando la perspectiva de género. En los estudios planteados se tiene presente la variable correspondiente al género y en las cohortes de pacientes están incluidas mujeres y hombres, en consonancia con los datos demográficos y epidemiológicos correspondientes a la población estudiada. La inclusión de la variable género en los estudios predictivos utilizando los biomarcadores derivados de técnicas analíticas y los obtenidos con técnicas de imagen es habitual en los estudios de nuestro grupo, así como el análisis de su influencia en los resultados de las medidas terapéuticas aplicadas.

## 2.8-. Indicadores de interrelación

<b>INDICADOR</b>	<b>VALOR ANUAL</b>
Publicaciones científicas totales en el área	30
Publicaciones científicas en coautoría entre los miembros del programa	25
Publicaciones científicas derivadas de colaboraciones de excelencia nacionales e internacionales	15
Proyectos de investigación financiados en el área	5
Proyectos de investigación financiados colaborativos	3
Tesis doctorales en el área	2
Tesis doctorales colaborativas	2
Guías clínicas o documentos de consenso	1
Patentes y modelos de utilidad	1
Notas de prensa y actividades de difusión	4

### **3-. Programa en enfermedades raras**

#### **3.1-. Introducción y Objetivos**

##### **Resumen ejecutivo del programa**

Los objetivos principales del programa persiguen mejorar el diagnóstico y tratamiento actual de las enfermedades raras (EE.RR.). Para ello se procederá a identificar y validar biomarcadores de EE.RR. para las que, en el momento actual, no disponemos de indicadores diagnósticos y/o pronósticos efectivos.

Por otro lado, se desarrollarán nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de estas enfermedades. Se utilizarán muestras humanas y animales modelo para entender la base molecular de las enfermedades, para evaluar la actividad de fármacos candidatos y para descubrir biomarcadores. En definitiva, el programa pretende llenar el vacío existente entre la investigación básica y el desarrollo comercial de sistemas diagnósticos y tratamientos, por lo que perseguimos transferir este conocimiento a empresas y transformar el conocimiento biomédico en productos y servicios que mejoren la salud humana. Con este fin, hemos establecido contactos con empresas biotecnológicas y farmacéuticas que han mostrado su interés en nuestro programa. Por otra parte, queremos acercar nuestros descubrimientos a la sociedad mediante la divulgación científica, con el fin de hacerla partícipe y que contribuya, mediante un mecanismo de retroalimentación, a informar al grupo de investigación sobre las necesidades reales de los pacientes.

##### **Misión y visión**

##### **Misión del programa transversal de investigación**

Nuestra misión se centra fundamentalmente en los siguientes aspectos:

- El estudio de la fisiopatología, la historia natural, las bases epigenéticas, genéticas y metabólicas fundamentales de EE.RR. principalmente neuromusculares, de base metabólica o respiratoria entre todas ellas destacamos: la Ataxia de Friedreich, la Enfermedad de Duchenne, Enfermedad de Lafora, Sepsis Neonatal, Genodermatosis, Síndrome de Prader-Willi, Distrofia Miotónica, Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, Atrofia Muscular Espinal, Déficit de Alfa-1 Antitripsina, Disquinesia Ciliar Primaria y enfermedades intersticiales pulmonares en la infancia.
- Explorar estrategias terapéuticas e identificar dianas moleculares y fármacos como tratamiento potencial para estas EE.RR.
- Transferir los resultados de la investigación al sector biotecnológico para su transformación efectiva en mejoras en la atención sanitaria y la calidad de vida de los pacientes

##### **Visión del programa transversal de investigación, horizonte y objetivos a alcanzar**

La investigación desarrollada en este programa transversal contribuirá a la identificación de los procesos celulares y moleculares que participan en el desarrollo de las EE.RR. descritas anteriormente, que pueden ser importantes en la manifestación patológica de otras enfermedades mayoritarias. Nuestros resultados no sólo permitirán mejorar los criterios diagnósticos de algunas de estas patologías, gracias a incrementar el

conocimiento de la fisiopatología del proceso patológico, sino que también dará lugar al desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos.

Nuestros objetivos son descubrir y desarrollar nuevos biomarcadores diagnósticos y pronósticos en fluidos biológicos. Al tratarse de muestras que requieren métodos de extracción mínimamente invasivos son de fácil automatización e implantación hospitalaria, por lo que serán de gran interés para las empresas biotecnológicas y farmacéuticas

### **Programa transversal de investigación en los próximos 5 años**

La investigación en EE.RR. es un área que está adquiriendo un gran interés y una alta repercusión internacional. Existe en la actualidad una especial sensibilidad social y gran importancia en las políticas regionales, nacionales e internacionales. El tiempo de diagnóstico y la calidad de vida de estos pacientes son sensiblemente peores a las del resto de patologías más prevalentes, por lo que es una necesidad estratégica potenciar dichos programas. Muchas EE.RR. son “paradigmas” de muchas enfermedades dado que suelen afectar a un único gen, por lo que facilitan la comprensión de rutas moleculares y celulares esenciales, dando explicación a las bases fundamentales de otras enfermedades mayoritarias. En este sentido, las perspectivas del programa para los próximos 5 años se centran en:

- Desarrollo de modelos celulares, derivados de células de pacientes diagnosticados con las EE.RR. en estudio. Obtenidos bien mediante la manipulación genética de células sanas para mimetizar las mutaciones asociadas a estas enfermedades o de modelos animales, con el fin de mejorar el conocimiento de la fisiopatología de cada enfermedad.
- Descubrir nuevas dianas terapéuticas y proponer nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento de estas patologías.
- Potenciar la colaboración con los servicios del Hospital Clínico implicados en el tratamiento de estas EE.RR., haciendo énfasis en la atención primaria para mejorar su potencial diagnóstico.
- Desarrollo de nuevos métodos diagnósticos y pronósticos.
- Desarrollo de tecnologías “ómicas” para avanzar en la investigación en EE.RR.

### **Principales líneas de investigación del programa transversal de investigación**

- Estudio de la fisiopatología de las enfermedades neuromusculares raras
- Regulación epigenética de la sepsis neonatal
- Fisiopatología de genodermatosis con afectación de los telómeros
- Fisiopatología del déficit de alfa-1 antitripsina, de la discinesia ciliar primaria, de las enfermedades intersticiales de la infancia y del síndrome de Prader-Willi.
- Modificadores genéticos y epigenéticos en ataxia de Friedreich
- Terapia génica para el tratamiento de enfermedades raras respiratorias.
- Diseño y ensayo de nuevos biomarcadores para enfermedades raras

- Caracterización de los mecanismos celulares y moleculares asociados a la patología de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, Distrofia Miotónica y ataxia de Friedreich e identificación de dianas moleculares para el desarrollo de nuevas terapias.
- Estudio de nuevos tratamientos experimentales en modelos animales.
- Enfermedades raras que afectan al sistema músculo-esquelético: patología tumoral (formas múltiples de los tumores de estirpe cartilaginosa de carácter benigno) y patología metabólica del hueso.

#### **Repercusiones de la investigación desarrollada**

Las investigaciones desarrolladas permitirán la identificación de biomarcadores en algunas de las EE.RR. estudiadas, usando técnicas genómicas y epigenómicas. Este desarrollo de nuevos biomarcadores permitirá el diseño de procedimientos que implementen su uso como biomarcadores diagnósticos o pronósticos de la evolución de enfermedades, lo cual se podría incluir en futuras guías clínicas. Para ello, los grupos clínicos pertenecientes a la línea transversal podrán validar dichos marcadores en las distintas series de pacientes, que se incluyan en los estudios desarrollados dentro de la línea transversal. La mejor comprensión de los procesos fisiopatológicos podría generar transferencia tecnología en el ámbito farmacéutico y en empresas que desarrollan sistemas de diagnóstico clínico.

#### **Componente innovador del programa y explotación de sus resultados**

Posibles productos y servicios:

- Procedimiento de diagnóstico de infertilidad masculina idiopática (Empresa: Centro de Medicina Reproductiva CREA).
- Contratos con la empresa MINORIX para el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la Ataxia de Friedreich en modelos animales y en ensayos clínicos.
- Patente de una técnica de MS para el diagnóstico de la sepsis. De uso en sepsis neonatal.
- Desarrollo de un test para el diagnóstico rápido del déficit de alfa-1 antitripsina (Empresa: GrifolsSL; CSL-Behring).
- Desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas en la terapia génica para el déficit de alfa-1 antitripsina (Empresas: Grifols SL; CSL-Behring).
- Genómica Traslacional (GT): Reposicionamiento de fármacos en SMA y LGMD1F ( posible interés de SOM Biotech); prueba de concepto y desarrollo de oligonucleótidos bloqueadores de miRNAs (antimiRs) o silenciadores de mRNAs (gapmers) en distrofia miotónica (ARTHEX Biotech).
- Determinaciones de metabolitos tiólicos en modelos animales de cistinuria y en pacientes con cistinuria.
- Estudio detallado de la implicación de la respuesta inmune innata en el desarrollo de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, identificación de dianas moleculares y evaluación de su valor como herramientas de diagnóstico y terapia,

### 3.2-. Análisis DAFO

#### Oportunidades: situaciones externas, factores socioeconómicos, políticos, culturales.

- Nuestro programa está completamente alineado con la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud, cuyo objetivo fundamental es mejorar la atención de las personas con EE.RR., incluyendo la generación de medicamentos huérfanos.
- Se ha creado bajo el liderazgo de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública de la Generalitat Valenciana y de INCLIVA, la Alianza para la Investigación Traslacional en Enfermedades Raras de la Comunitat Valenciana con el fin de coordinar la investigación, la formación y la divulgación de las EE.RR. en el ámbito de la CV, tareas formativas dirigidas al personal sanitario a través de la Conselleria de Sanitat (Cursos de formación EVES).
- Coordinación desde INCLIVA de la Estrategia de Investigación de Enfermedades Raras de la Consellería de Sanidad para la dotación de equipamiento científico técnico FEDER.
- También, a nivel europeo, se han promocionado distintos órganos en el ámbito de las enfermedades raras, se han coordinado todas las organizaciones de enfermos y se han generado y establecido distintas fuentes de financiación para programas de investigación en EE.RR. y medicamentos innovadores para tratar estas dolencias.
- Interés de la industria por el nicho de las EE.RR. para diversificar su cartera de terapias.
- A nivel nacional, uno de los grupos cuenta con vinculación con el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras.
- Existen también ayudas para la investigación en EE.RR. ofrecidas por distintas fundaciones privadas a nivel estatal (Fundación Ramón Areces, Fundació La Marató de TV3, Fundación Alicia Koplowitz, Fundación Pablo Motos, Fundación Isabel Gemio, FEDER, Sociedad Valenciana de Neumología, Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, etc.) y a nivel internacional (Telethon Francés, FARA, Ataxia-UK, Alpha-1 Foundation, ALTA etc).

#### Amenazas a las que se enfrenta el programa transversal de investigación.

- La principal dificultad que detecta el grupo en estos momentos que puede limitar su desarrollo es la actual situación socioeconómica propiciada por la situación creada por el covid-19. Aunque se ha puesto en valor la importancia de la investigación biomédica, ha supuesto detraer fondos de otras áreas, entre ellas las EE.RR., y por supuesto ha disminuido la financiación privada.
- La contratación de personal de investigación o de apoyo a la investigación sigue siendo una asignatura pendiente. La deficiencia en capital humano formado en EE.RR. pone en riesgo la consolidación y el empoderamiento de la investigación en este campo.

## **Fortalezas: elementos diferenciadores que le permiten adaptarse y aprovechar las ventajas que ofrece el Entorno**

- Los grupos pertenecientes a este programa transversal de investigación tienen una naturaleza multidisciplinar al estar constituidos por médicos, químicos, farmacéuticos, bioquímicos y biólogos. Conjuntamente integran diferentes especialidades como la Biología Celular, Biología Molecular, Bioquímica, Fisiología, Genética y Biotecnología.
- En cuanto a técnicas y tecnologías, se dispone de las tecnologías más avanzadas para realizar los estudios epigenéticos en la Unidad Central de Investigación de Medicina (Facultad de Medicina-Universidad de Valencia) y en los laboratorios del FIHCUV-INCLIVA. Además, miembros de los equipos de investigación tienen experiencia en el manejo de distintas técnicas necesarias para los estudios epigenéticos, con las que no todos los investigadores del INCLIVA pueden estar familiarizados. Los grupos que pertenecen a este programa transversal de investigación poseen una gran experiencia en el manejo de distintas técnicas para la caracterización del perfil de estrés oxidativo en distintos modelos o tipos de muestras. Se ha desarrollado una tecnología para el diagnóstico clínico de biomarcadores inflamatorios sistémicos basada en la presencia de histonas en plasma, que ha sido patentada.
- Las terapias basadas en oligonucleótidos son un tipo de fármacos en auge y el programa está bien posicionado en este campo por la existencia de un grupo académico con investigación activa en este tema, una empresa spin-off desarrollando un producto (Arthex Biotech) y la organización de un congreso internacional ([www.uv.es/imot3](http://www.uv.es/imot3)).
- Se han creado, en el marco de la estrategia de EE.RR., dos start-ups derivadas de la UV el CIBERER y del INCLIVA, cuyos directores son el Dr. García-Giménez y la Dra. Beatriz Llamusi Troisi.
- También se han creado unidades mixtas (CIPF) para el desarrollo estrecho de las sinergias entre grupos afines.
- Financiación mediante proyectos regionales de excelencia (PROMETEO) de la línea de EE.RR.
- Disponibilidad de muestras de pacientes procedentes de distintas unidades clínicas.
- Existencia de empresas asociadas con grupos del programa, que se encuentran ubicadas en el parque científico de la Universitat de València, y que facilitarán el desarrollo y la posterior comercialización de los descubrimientos científicos generados por los grupos de investigación.

## **Debilidades actuales del área**

- La dificultad más acusada en estos momentos que puede limitar el desarrollo de la investigación en EE.RR. es la precariedad laboral, causada por la merma de recursos públicos para la investigación y, sobre todo, los recursos humanos. Los grupos que integran este programa son de pequeño tamaño, por lo que la pérdida de alguno de sus miembros repercute en gran medida en su actividad.

- A nivel científico, una debilidad es la falta de interacción e integración en INCLIVA de grupos químicos, con los que colaborar en el proceso de optimización química de “hits” (hit to lead).
- Sector biotecnológico regional débil (también el nacional).
- Falta de formación en emprendimiento/traslación de resultados.
- Oficinas de transferencia de resultados (OTRIS) generalistas y poco profesionalizadas.

### 3.3-. Grupos participantes en el Programa

#### Coordinadores del programa

Investigador principal	Institución	Denominación del Grupo	Principal aportación científica al programa
Dr. Federico Pallardó	UV	Fisiopatología celular y orgánica del estrés oxidativo	Estudios epigenéticos.
Dr. Francisco Dasí	INCLIVA	Enfermedades Raras Respiratorias	Técnicas analíticas en biología molecular y celular.

#### Participantes del programa

Investigador principal	Institución	Denominación del Grupo	Principal aportación científica al programa
Dr. Rubén Artero	UV	Genómica Traslacional	Modelos animales y celulares para Distrofia Miotónica y Atrofia Muscular Espinal (AME). Screening de fármacos
Dr. Federico Pallardó / Dr. José Luis García-Giménez	UV/CIBERER	Fisiopatología celular y orgánica del estrés oxidativo	Regulación epigenética en EE.RR. Sepsis Neonatal
Dr. Federico Pallardó / Dr. Pilar González Cabo	UV/CIBERER	Fisiopatología celular y orgánica del estrés oxidativo	Tratamiento de la ataxia de Friedreich. Modelos celulares y animales.
Dr. Federico Pallardó / Dr. JM Torres	UV	Fisiopatología celular y orgánica del estrés oxidativo	Modelos IPs para enfermedades raras.
Dra. Dolores Moltó	UV	Psiquiatría y Enfermedades Neurodegenerativas	Modelos animales de ataxia de Friedreich. Modificadores genéticos.
Dr. Jorge Navarro/ Dra. Beatriz Tomás Aguirre	HCUV	Grupo de Investigación de Atención Primaria.	Síndrome de Down.

Dr. Jesús Sancho/Dr. Jaime Signes-Costa	HCUV	Enfermedades Respiratorias	Problemas respiratorios en enfermedades neuromusculares ELA, Duchenne.
---	------	----------------------------	--

### Servicios Clínicos Asociados del programa

Investigador principal	Institución	Servicio Clínico	Principal aportación científica al programa
Dra. Silvia Castillo	HCUV	Pediatria	Pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT), disquinesia ciliar primaria (DCP) y enfermedades intersticiales de la infancia.
Dra. Cruz González	HCUV	Neumología	Pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT), disquinesia ciliar primaria (DCP) y enfermedades intersticiales.
Dr. Antonio Silvestre y Dra Mínguez HCUV/UV	HCUV	Traumatología y Cirugía Ortopédica	Enfermedades raras que afectan al sistema músculo-esquelético: patología tumoral (formas múltiples de los tumores de estirpe cartilaginosa de carácter benigno) y patología metabólica del hueso.

### Red de colaboraciones nacionales:

- Dr. Francesc Palau. Hospital Sant Joan de Deu (Barcelona). Modelos animales de Enfermedad de Friedreich.
- Dra. Virginia Nunes. IDIBELL (Barcelona). Fisiopatología de la cistinuria.
- Dra. Teresa Sevilla. Hospital Universitario La Fe (Valencia). Muestras de pacientes de CMT.
- Dr. Luis Bataller. Hospital Universitario La Fe (Valencia). Muestras de pacientes de ataxia de Friedreich.
- Dr. Pascual Sanz. IBV-CSIC. Modelos animales y líneas celulares de la Enf. Lafora.
- Dr. José M. Millán. Hospital Universitario La Fe. IIS La Fe (Valencia).
- Dra. Carmina Espinós. CIPF. Unidad Mixta INCLIVA-CIPF. Genética de las enfermedades neuromusculares.
- Dr. Máximo Ibo Galindo. CIPF. Unidad Mixta INCLIVA-CIPF. Modelos de enfermedades neuromusculares en *Drosophila melanogaster*.
- Dra. Pilar Codoñer. H. Dr. Peset (Valencia). Pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina.
- Dr. Estrella Fernández-Fabrellas y Francisco Sanz. Hospital General Universitario de Valencia. Pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina. Extracción de Condensado de Aire Exhalado.
- Dr. Salvador Aliño Hospital Universitario La Fe (Valencia). Terapia génica en déficit de alfa-1 antitripsina

- Dr. Francisco Casas. H. Universitario San Cecilio (Granada). Pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina.
- Dra. María Luisa Torres. Complejo Hospitalario Universitario Vigo. Pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina.
- Dr. José Luis López Campos. Hospital Virgen del Rocío (Sevilla). Pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina.
- Dra. Myriam Calle Rubio. Hospital Clínico San Carlos (Madrid). Pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina.
- Dr. Javier Ramón, IBEC, Barcelona. Modelos celulares 3D en distrofia miotónica
- Dr. Adolfo López de Munain (Biodonostia). Investigación clínica en distrofia miotónica

**Red de colaboraciones internacionales:**

- Dr. Alex Lyakhovich Institute of Molecular Biology and Biophysics of the “Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine”, Novosibirsk, Russia.
- Dr. Marco Trifoggi. Department of Chemical Sciences, Federico II Naples University, Italy.
- Dr. G. Pagano (Italia): Anemia de Fanconi, Hutchinson-Gilford y Síndrome de Werner.
- Dra. Beatriz Porto (Portugal): Anemia de Fanconi.
- Dra. Małgorzata Duszczyk, (Mossakowski Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland).
- Dr. Michał Malek, (Mossakowski Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland).
- Dr. Serzy W. Lazarewicz (Mossakowski Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland).
- Dr. Luca Tiano Department of Life and Environmental Sciences, Polytechnical University of Marche, Ancona, Italy.
- Dr. Stephan Schneuwly, Institute of Zoology, University of Regensburg, Alemania.
- Dr. A. Lahoz (IIS La Fe, Valencia)
- Dr. J.C. Izpisúa-Belmonte (Instituto Salk, La Jolla EEUU). Matthew Wood, Professor of Neuroscience, Department of Physiology, Anatomy and Genetics; Fellow of Somerville College.
- Dra. Geneviève GOURDON, DR-Inserm, Group leader Institute of Myologie (Paris).
- Dra. Cecile Martinat Group leader Institute I\_STEM (Paris).
- Dra. Marina Boido Neuroscience Institute Cavalieri Ottolenghi (NICO). Universidad de Torino
- Dra. Jane Lucas. University of Southampton (UK).
- Dra. Hannah Mitchison. University College London (UK)
- Dr. Dominique Norris. Medical Research Council. Oxfordshire (UK).

### **3.4-. Líneas de investigación del Programa**

#### **Déficit del alfa-1 antitripsina (DAAT) y la discinesia ciliar primaria (DCP).**

Las líneas de investigación específicas en este ámbito son:

Caracterizar los mecanismos moleculares (especialmente aquellos aspectos relacionados con la regulación REDOX) implicados en el desarrollo de enfermedad en pacientes con DAAT y DCP:

- Evaluar el valor diagnóstico y/o pronóstico de los ácidos nucleicos circulantes en plasma/suero.
- Desarrollo de modelos celulares a partir de células de pacientes con EERR, que permitan la investigación en estas enfermedades:
  - a. Inmortalización de monocitos y hepatocitos provenientes de pacientes con DAAT severo (genotipo ZZ) y células del epitelio nasal ciliado en pacientes con DCP.
  - b. Cultivos celulares derivado del epitelio nasal ciliado mediante técnica Aire-Líquido (ALI).
- Desarrollo de modelos animales de EE.RR.;
- Desarrollar nuevas estrategias terapéuticas basadas en terapia génica;

#### **Ataxia de Friedreich.**

Las líneas de investigación específicas en este ámbito son:

- Obtención de modelos celulares y animales (roedores y moscas (*Drosophila melanogaster*))
- Estudio de la Fisiopatología de la enfermedad. Papel del Calcio mitocondrial
- Estudio de la regulación por miRNAs
- Estudio del papel de los inhibidores de fosfodiesterasas.
- Nuevos abordajes terapéuticos. Búsqueda de compuestos con potencial terapéutico. Reposicionamiento de fármacos. Papel de los inhibidores de fosfodiesterasas.
- Identificación de genes modificadores de fenotipos asociados al déficit de frataxina.
- Identificación de modificadores epigenéticos

#### **Telomeropatías y ribosomopatías.**

Las líneas de investigación específicas en este ámbito son:

- Disqueratosis congénita.
- Síndrome de Werner.

#### **Enfermedad de Lafora.**

En esta enfermedad se trabajará en el estudio de la regulación epigenética en modelos murinos y líneas celulares derivadas de ellos.

#### **Sepsis neonatal.**

En este ámbito se trabajará en nuevos parámetros diagnósticos y pronósticos. Uso de marcadores epigenéticos

- a. miRNAs
- b. metilación del DNA

### **Distrofia Miotónica.**

Las líneas de investigación específicas en este ámbito son:

- Bases moleculares de la miopatía muscular y prueba de concepto de varias dianas terapéuticas nuevas
- Desarrollo de oligonucleótidos antisentido bloqueadores de miR-23b y miR-218 (antimiRs), y de blockmiRs (que bloquean la unión del miRNA a un mRNA), como terapias para distrofia miotónica
- Validaciones de antimiRs y blockmiRs en un modelo murino de la enfermedad y en mioblastos primarios
- Análisis transcriptómicos de alteraciones provocadas por la enfermedad
- Aplicación de las tecnologías de saRNAs y CRISPRa para la potenciación de la expresión de MBNL1.

### **Atrofia Muscular Espinal**

Las líneas de investigación específicas en este ámbito son:

- Repositionamiento de moxifloxacina como posible terapia para SMA
- Validación en mioblastos, motor neuronas y ratón (en colaboración) de fármacos identificados en un modelo en la enfermedad en Drosophila

### **Distrofia Muscular de Cintura tipo 1 (LGMD1F)**

En el marco de esta enfermedad, se proponen las siguientes líneas de investigación:

- Desarrollo de un modelo de la enfermedad en Drosophila melanogaster
- Rastreo de fármacos in vivo con el modelo en Drosophila
- Prueba de concepto de la modulación de la expresión génica en un modelo celular de la enfermedad.

### **Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth**

Las líneas de investigación propuestas son:

- Estudio de los modelos celulares (células pluripotentes inducidas, iPS) derivados de ratones modelo que contienen mutaciones en genes asociados a la enfermedad en humanos:
  - Generación de modelos de células iPS humanas derivados de la manipulación genética (técnica CRISPR-Cas9) de líneas celulares comerciales de origen humano.
  - Validación de los resultados encontrados en células de ratón sobre la implicación de la respuesta inmune innata en la disfunción de las redes neuronales constituidas por las motoneuronas y sus células de soporte gliales, las células de Schwann, constituyendo ambas las dianas celulares de la enfermedad.
  - Identificación de dianas de interés terapéutico en la enfermedad.

- Reposicionamiento de medicamentos para aliviar los efectos de la enfermedad mediante el escrutinio de librerías de medicamentos aprobados para su uso médico.
- Identificación de sustancias secretadas y potencialmente vertidas al torrente sanguíneo como consecuencia de este proceso patológico, y valoración de su aplicabilidad terapéutica.
- Estudio papel de alteraciones en el metabolismo intermediario, así como la síntesis de ácidos grasos y lípidos estructurales en el proceso de transformación celular, encaminados a la detección de nuevas dianas terapéuticas en diversos procesos patológicos, incluyendo aquellos que tienen lugar en el desarrollo de las EE.RR.

**Enfermedades raras que afectan al sistema músculo-esquelético:**

- Patología tumoral en las formas múltiples de los tumores de estirpe cartilaginosa de carácter benigno.
  - Determinación de la familia de genes EXT de la exostosina en pacientes de una misma familia que padecen una osteocondromatosis múltiple o aclasia diafisaria o enfermedad de Ombredane (CIE-10: Q78.6), ya que se trata de una patología con patrón hereditario autosómico dominante y genéticamente heterogénea. Desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento basadas en terapias génicas.
  - Determinación de posible mutación heterocigótica (R150C) en el PTH/PTHrP receptor (gen PTHR1) en sujetos con una encondromatosis múltiple (enfermedad de Ollier o síndrome de Mafucci) [CIE-10: Q78.4]. Desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas en terapias génicas.
- Patología metabólica del hueso: osteogénesis imperfecta o enfermedad de los huesos de cristal.
  - Análisis en colaboración con grupo de tejidos, de la colágena tipo 1 que forma parte de la matriz extracelular, formada a partir del pro-colágeno alfa 1, codificada por COL1A1 y del pro-colágeno alfa 2, codificada por COL1A2.
  - Cultivos celulares con componentes del callo de fractura en lesiones abiertas o en procesos quirúrgicos.
  - Identificación de las formas autosómicas dominantes (tipo I a V) de los defectos genéticos de COL1A1 y COL1A2.
  - En las formas recesivas (VI-XI) detección de diferentes genes vinculadas a esta patología (SER-PINF-1; defectos en el complejo colágeno3-hidroxilación; ausencia de la proteína CRTAP; mutaciones LEPRE 1).
  - Estudios de los miRNA en el desarrollo de esta enfermedad.
  - Búsqueda de terapéuticas farmacológicas que permitan mejorar la microarquitectura ósea, evitando su fragilidad y fácil fractura.

### 3.5-. Contribución al Sistema Nacional de Salud

Establecimiento de nuevos procedimientos para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las EE.RR. Uno de los principales **objetivos** es el descubrimiento y desarrollo de nuevos biomarcadores **diagnósticos y pronósticos en fluidos biológicos (productos IVD)**. Al tratarse de muestras que requieren métodos de extracción mínimamente invasivos son de **fácil automatización e implantación hospitalaria**, por lo que serán de gran interés para las empresas biotecnológicas y farmacéuticas. Grupos del área ya tienen kits patentados de diagnóstico y contratos con empresas para el desarrollo de nuevas terapias basadas en las investigaciones de los grupos. Hay dos empresas biotecnológicas derivadas de grupos del área de EE.RR. que persiguen transferir al sistema nacional de salud sus desarrollos tecnológicos.

Por otra parte, se han desarrollado técnicas de **terapia génica y antagonirs que** han sido patentadas y licenciadas a ARTHEX Biotech. Actualmente se encuentran en desarrollo preclínico con idea de ensayo clínico en dos años despertando gran interés para la industria farmacéutica.

El **reposiciónamiento de fármacos** acelerará los tiempos de aplicación de un tratamiento farmacológico en las EE.RR., reducirá los costes y el riesgo para la industria farmacéutica, dado que el reposicionamiento comienza con compuestos que ya han sido ensayados en humanos y en muchos casos han demostrado un aceptable nivel de seguridad y tolerabilidad.

### 3.6-. Innovaciones previstas

Desarrollo de un sistema de Bioimpresión 3D para la creación de organoides y órganos artificiales con el fin de realizar barridos de fármacos potencialmente útiles en patologías de baja prevalencia. Muchas de las EE.RR. no tienen tratamiento en la actualidad. La bioimpresión 3D permite que las células y los biomateriales se puedan combinar y depositar, capa por capa, para crear desarrollos biomédicos que tienen las mismas (o similares) propiedades que los tejidos vivos, lo que nos permitiría estudiar modelos mucho más cercanos a la realidad.

Las bioimpresoras crean estructuras versátiles celulares 3D y diseños extensos con multitud de diferentes materiales conocidos como biopolímeros y biotintas (también llamados biomateriales). Incluso las bioimpresoras pueden generar modelos como huesos, córneas, cartílagos, corazón, riñón y piel, lo que permite generar modelos complejos que ayudarán de forma significativa en el avance de la investigación en las EE.RR. La posibilidad de trabajar con todos estos modelos permitirá que aumentemos el número de colaboraciones con otros grupos de investigación que trabajan con otras EE.RR., e incrementar el potencial de nuestro grupo en este nuevo campo de investigación en EE.RR.

Creación de una nueva línea de investigación basada en el desarrollo de modelos animales (peces Zebra; C. elegans ...) que faciliten la aplicación de tecnologías de alto rendimiento en el screening de fármacos.

### **3.7-. Perspectiva de género en la investigación**

Todos los proyectos realizados por los diferentes grupos de investigación serán llevados a cabo desde la inclusión de la perspectiva de género, según se detalla a continuación:

- 1.- En el material biológico utilizado se intentará que las muestras procedan de organismos de los dos性 (cuando estos existan), tanto en las muestras celulares, como animales o humanas.
- 2.- La revisión de la literatura científica indica que no existen diferencias de género en las enfermedades investigadas, es decir no existen diferencias de prevalencia entre hombres y mujeres, por lo que los resultados obtenidos serán válidos para ambos sexos.
- 3.- Se intentará en todo momento que exista un equilibrio de género en los diferentes equipos investigadores.
- 4.- En las convocatorias de selección de personal para la realización de los proyectos de investigación, existe un compromiso de acometer una política de igualdad de oportunidades (o de acciones compensatorias).
- 5.- La distribución de las tareas entre los miembros del equipo de investigación se realizará de acuerdo a su especialización científico-técnica.
- 6.- Existe por parte del equipo investigador y del IIS INCLIVA un compromiso explícito de facilitar la conciliación de la vida laboral y familiar del personal, que conforma los diferentes equipos de investigación de los grupos participantes.

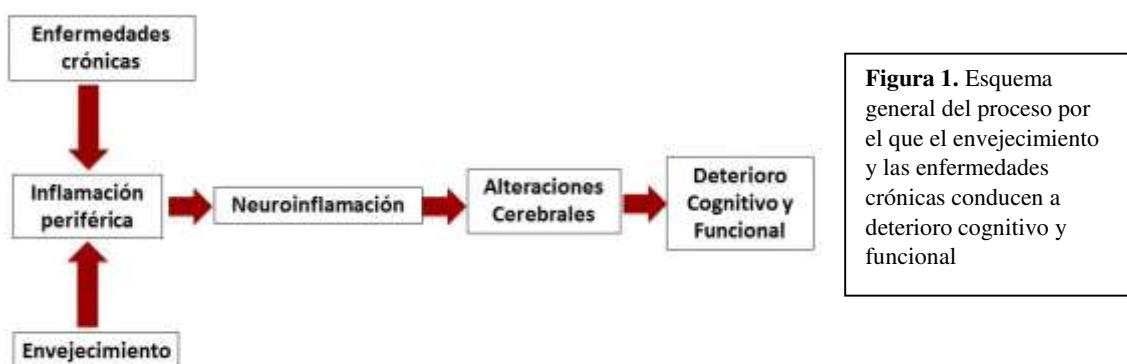
### 3.8-. Indicadores de interrelación

INDICADOR	VALOR ANUAL
Número de publicaciones firmadas por miembros de dos o más grupos del programa	3
Número de tesis doctorales co-dirigidas dentro del Programa Transversal	3
Número de patentes en coautoría	2
Estructuras mixtas de investigación	3
Número de proyectos de I+D+i en los que se ha participado	3
Número de contratos con empresas biotecnológicas	3
Participación en redes colaborativas oficiales (Alianzas, CIBERs, Redes Carlos III, “concerted actions” de la UE)	4
Nº de acciones de difusión (anual)	1

## 4-. Programa de deterioro neurológico

### 4.1-. Introducción y Objetivos

La inflamación asociada a muchas enfermedades crónicas (diabetes, cirrosis hepática, etc.), al envejecimiento o a grandes cirugías conduce a neuroinflamación y alteraciones cerebrales que acaban produciendo deterioro cognitivo y funcional. Este deterioro reduce la calidad de vida y aumenta el riesgo de accidentes, caídas, fracturas y consecuencias adversas, lo que conlleva un aumento de hospitalizaciones y del uso de recursos públicos. El deterioro cognitivo y funcional asociado al envejecimiento y a muchas enfermedades crónicas, unido al aumento de la longevidad, supone uno de los retos más importantes para la calidad de vida de la población y la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. La detección temprana y el tratamiento y prevención del deterioro cognitivo y funcional mejoraría la calidad de vida de las personas mayores o con enfermedades crónicas y reduciría la demanda de recursos al sistema de salud, mejorando su sostenibilidad. Por tanto, es necesario diseñar nuevas aproximaciones para abordar estos retos, basadas en los avances del conocimiento sobre los mecanismos, diagnóstico temprano, prevención y tratamiento del deterioro cognitivo y funcional.



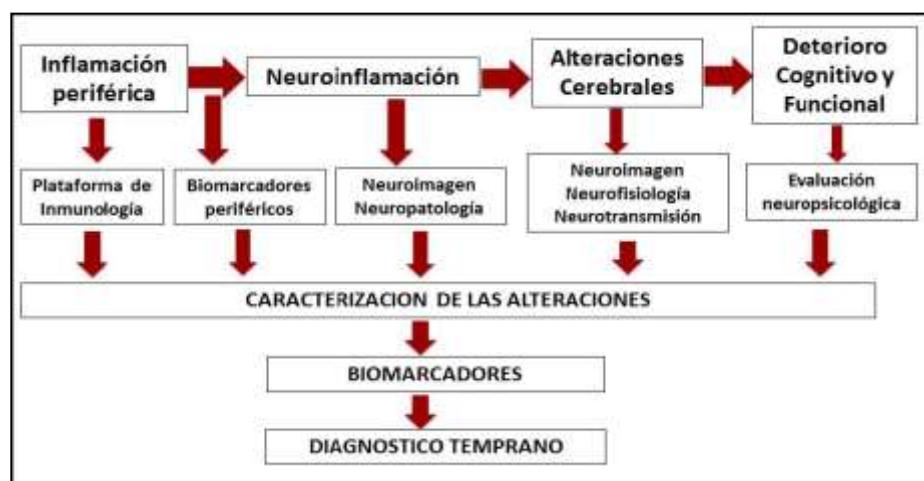
En una fase inicial se produce una inflamación crónica que va progresando, produciendo una serie de alteraciones (inmunológicas, metabólicas, estrés oxidativo, etc) que se reflejan en cambios en una serie de moléculas clave que pueden servir como biomarcadores periféricos tempranos del deterioro cognitivo y funcional.

Las alteraciones periféricas acaban trasladándose al cerebro conduciendo a neuroinflamación y alteraciones en la neurotransmisión (Figura 1). Estas alteraciones se reflejan en alteraciones funcionales y estructurales en el cerebro que pueden ser analizadas por técnicas y metodologías de neurofisiología y neuroimagen, que también pueden proporcionar biomarcadores para la detección temprana del deterioro neurológico.

Por último, las alteraciones en neurotransmisión, funcionales y estructurales del cerebro conducen a las alteraciones cognitivas y funcionales (Figura 1), que pueden ser detectadas de forma temprana mediante evaluaciones neuropsicológicas adecuadas.

El proceso descrito en la Figura 1 es general en las enfermedades crónicas y en envejecimiento. Además, cada patología puede potenciar este proceso con alteraciones específicas (hiperglicemia en diabetes, hiperamonemia en cirrosis, etc). Sin embargo, el proceso general ocurre en todas las situaciones mencionadas.

El diagnóstico del deterioro cognitivo en sus fases más tempranas, aún asintomáticas, debe basarse en la determinación de los biomarcadores más sensibles de las alteraciones en cada paso del proceso, como se resume en la Figura 2.



**Figura 2.** La caracterización detallada del proceso por el que el envejecimiento y las enfermedades crónicas conducen a deterioro cognitivo y funcional proporciona biomarcadores para el diagnóstico temprano.

La misión del programa es mejorar el diagnóstico temprano, el tratamiento y la prevención del deterioro cognitivo y funcional asociados al envejecimiento, a distintas enfermedades crónicas y a grandes cirugías con el fin de mejorar la calidad de vida de las personas que las padecen y reducir la demanda de recursos a los sistemas de salud, lo que mejorará su sostenibilidad.

Esta misión se aborda utilizando una aproximación colaborativa multidisciplinar entre grupos clínicos y básicos expertos en envejecimiento, en diferentes enfermedades crónicas (cirrosis hepática, diabetes, daño vascular) y anestesia así como grupos expertos en análisis de inflamación, neuroinflamación, neurotransmisión, neurofisiología, neuroimagen, neuropatología y evaluación neuropsicológica para identificar mecanismos, dianas terapéuticas y biomarcadores de la aparición del deterioro cognitivo y funcional y diseñar y ensayar nuevos procedimientos diagnósticos y terapéuticos para prevenir o revertir su aparición.

**Los objetivos del programa de deterioro neurológico** son los siguientes:

Los principales objetivos del programa en el estudio del envejecimiento, enfermedades crónicas (cirrosis hepática, diabetes, daño vascular) y grandes cirugías serán:

1. Caracterizar las alteraciones en
  - a. Inflamación y mecanismos relacionados

- b. Neuroinflamación
  - c. Neurotransmisión
  - d. Función y estructura cerebral asociadas a la aparición de deterioro cognitivo y funcional
- 2. Caracterizar en detalle las alteraciones cognitivas y funcionales
- 3. Identificar biomarcadores para la detección temprana del deterioro cognitivo y funcional
  - a. Marcadores periféricos (parámetros de inflamación, estrés oxidativo, metabólicos,...)
  - b. Por técnicas de neuroimagen
  - c. Por técnicas neurofisiológicas
  - d. Paneles de combinaciones de biomarcadores
- 4. Identificar los mecanismos por los que:
  - a. La inflamación periférica conduce a neuroinflamación;
  - b. La neuroinflamación conduce a alteraciones funcionales, estructurales y en neurotransmisión en cerebro;
  - c. Las alteraciones cerebrales conducen al deterioro cognitivo y funcional
- 5. Identificar dianas terapéuticas para revertir o prevenir el deterioro cognitivo y funcional
- 6. Diseñar y ensayar nuevos procedimientos terapéuticos para revertir o prevenir el deterioro cognitivo y funcional

Conforme se avance en los objetivos anteriores, se incluirán nuevas líneas de actuación enfocadas a:

- 7. Elaborar nuevos procedimientos diagnósticos tempranos del deterioro cognitivo y funcional
- 8. Tratar de transferir a la práctica clínica los nuevos procedimientos diagnósticos elaborados
- 9. Evaluar en pacientes la eficacia y utilidad de los nuevos procedimientos terapéuticos para prevenir o revertir el deterioro cognitivo y funcional que hayan sido eficaces en modelos animales
- 10. Transferir a la práctica clínica los nuevos procedimientos terapéuticos validados.

Estos objetivos se lograrán mediante la generación, integración y validación de múltiples conjuntos de datos de investigación clínica y básica derivados de una amplia variedad de fuentes y tecnologías para proporcionar información, para cada paciente individual, sobre su estado neurológico, alteraciones funcionales y estructurales en el cerebro, microbiota y sobre alteraciones moleculares en los niveles de expresión génica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, lipidómica, inflamación, inmunofenotipo y comunicación intercelular, incluida la función de los exosomas.

La investigación desarrollada en este programa proporcionará conocimientos y

herramientas para el diagnóstico temprano, prevención y tratamiento del deterioro cognitivo y funcional para mejorar la calidad de vida y la vitalidad de las personas mayores o con enfermedades crónicas o grandes cirugías y reducir las hospitalizaciones y la demanda de recursos al sistema de salud, mejorando su sostenibilidad. Además, este programa proporcionará herramientas terapéuticas cuya traslación a la clínica puede generar oportunidades de negocio.

Los objetivos del programa se alinean con las políticas europeas en el campo. La Comisión Europea ha lanzado una estrategia para la detección temprana y la prevención de la progresión del deterioro cognitivo y funcional con iniciativas como el European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing (EIP- AHA) o la Comunidad de Conocimiento e Innovación (KIC) InnoLife. El programa está participando en estas iniciativas y coordinándose con iniciativas relacionadas de otras instituciones y la Conselleria de Sanitat para el desarrollo de una Estrategia de detección temprana y prevención del deterioro cognitivo y funcional de la Comunidad Valenciana.

Otro de los objetivos del Programa, es mejorar su visibilidad, el conocimiento sobre el Programa y la difusión de los resultados alcanzados, facilitando su llegada a la comunidad científica y asistencial, usuarios y pacientes y a la sociedad en general.

#### 4.2-. Análisis DAFO

##### **Oportunidades: situaciones externas, factores socioeconómicos, políticos, culturales.**

- La investigación de las causas del deterioro cognitivo y de nuevas estrategias terapéuticas en el deterioro cognitivo y funcional constituye una línea prioritaria de la Organización Mundial de la Salud, de la Comunidad Económica Europea y del Ministerio de Economía y Competitividad.
- Participación del programa en iniciativas promovidas por la Comisión Europea. Los objetivos del programa se alinean con las políticas europeas en el campo. La Comisión Europea ha lanzado una estrategia para la detección temprana y la prevención de la progresión del deterioro cognitivo y funcional con iniciativas como el European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing (EIP-AHA) o la Comunidad de Conocimiento e Innovación (KIC) InnoLife. El programa participa en estas iniciativas.
- El programa se inscribe de lleno en los objetivos y prioridades del reto Salud, Cambio Demográfico y Bienestar de la Estrategia Española de Ciencia y Tecnología.
- El proyecto también se enmarca en las líneas de investigación prioritarias de la Acción Estratégica de Salud (AES) gestionada por el Instituto de Salud Carlos III.
- Adquisición en 2016 de equipamiento gracias a fondos FEDER gestionados por la Conselleria de Sanitat. Se ha aprobado la adquisición de nuevo equipamiento en 2020, con fondos FEDER, destinado a la mejora de las infraestructuras de investigación de dicha Estrategia.
- Las líneas de investigación y objetivos del programa son considerados prioritarios en las Estrategias Europeas, Españolas y Valencianas, lo que debería facilitar la captación de recursos, lo que supone una oportunidad única.

- Existe un interés creciente de las empresas farmacéuticas en el tratamiento precoz del deterioro neurológico y en colaboraciones con grupos básicos y clínicos para avanzar en el desarrollo de nuevos tratamientos

#### **Amenazas a las que se enfrenta el programa transversal de investigación.**

- Situación económica actual, que limita la obtención de fondos para investigación, dado que un porcentaje mayoritario de los recursos económicos de los grupos del programa se obtiene a través de convocatorias públicas.
- Alta competencia en el ámbito de las neurociencias. Sin embargo, esta amenaza puede también considerarse como una oportunidad de establecer colaboraciones que permitan dar una respuesta coordinada a los retos del campo.
- Dispersión de objetivos y amplia variedad del campo, que vienen determinadas por el amplio abanico de aspectos de las ciencias neurológicas sobre los cuales se interviene.

#### **Fortalezas: elementos diferenciadores que le permiten adaptarse y aprovechar las ventajas que ofrece el Entorno**

- Experiencia de los grupos del programa con una trayectoria consolidada y considerable **experiencia en la obtención de proyectos de investigación financiados mediante fondos competitivos públicos y privados**. La gran experiencia y reconocimiento profesional (“know-how”) de los grupos del programa, avalada por el número de artículos publicados en revistas internacionales y por el buen número de citaciones de las mismas.
- Buen clima de trabajo colaborativo. Abordaje cooperativo conjunto de la investigación de los diferentes pasos del proceso que conduce al deterioro cognitivo (ver Figura 1) de forma coordinada para diferentes situaciones: envejecimiento, enfermedades crónicas y grandes cirugías.
- Buenas relaciones científicas y personales con otros investigadores que trabajan en líneas de investigaciones complementarias y afines y que podrán generar nuevas colaboraciones para abordar nuevos objetivos más ambiciosos.
- La naturaleza multidisciplinar de los grupos de este Programa transversal (constituidos por médicos, químicos, farmacéuticos, psicólogos, bioquímicos y biólogos) es otra de las fortalezas, permitiendo un abordaje multidisciplinar de los estudios colaborativos en curso que nos permitirán avanzar más rápidamente en el conocimiento de los estudios propuestos.
- Solvencia económica de la mayoría de los grupos de investigación.
- Los grupos del programa disponen de equipamiento propio necesario para abordar las líneas de investigación que se están llevando a cabo.
- La experiencia en las líneas actuales y la gran disponibilidad de población de pacientes y patologías para llevar a cabo los estudios en muchas de las situaciones estudiadas.

#### **Debilidades actuales del área**

- Actual situación socio- económica donde claramente se están mermando los recursos públicos para la investigación y sobre todo los recursos humanos.
- Falta de financiación específica para la investigación en el área de deterioro neurológico en España y Europa.
  - Poca posibilidad de promoción de los jóvenes investigadores
  - Sensación de insuficiente reconocimiento de la investigación para la promoción clínica.

#### 4.3-. Grupos participantes en el Programa

##### Coordinadores del programa

Investigador principal	Institución	Denominación del Grupo	Principal aportación científica al programa
Dra. Carmina Montoliu	UV	Deterioro Neurológico	Caracterización de las alteraciones neuropsicológicas y cerebrales en pacientes con encefalopatía hepática mínima con deterioro cognitivo leve.
Dra. Vicente Felipo	CIPF (adscrito a INCLIVA)	Neurobiología	Mecanismos moleculares del deterioro cognitivo, motor y en ritmos circadianos en modelos animales. Nuevos procedimientos terapéuticos.

##### Participantes del programa

Investigador principal	Institución	Denominación del Grupo	Principal aportación científica al programa
Dr. José Viña /Dra. Ana Lloret	UV	Envejecimiento ejercicio físico	y Búsqueda de nuevos biomarcadores periféricos de deterioro cognitivo ligero en envejecimiento y enfermedad de Alzheimer.
Dra. Mª Jesús Sanz	UV	Inflamación	Nuevos procedimientos terapéuticos para revertir o prevenir el deterioro cognitivo y funcional
Dr. Josep Redón	HCUV/UV	Riesgo cardiometabólico renal	y Fragilidad e hipertensión
Dr. José Real	HCUV/UV	Riesgo cardiometabólico diabetes	y Estudio de biomarcadores relacionados con lesión axonal- desmielinizante de la neuropatía diabética.
Dra. Marina Soro	HCUV/UV	Anestesiología reanimación	y Mejora de los procesos anestésicos y los cuidados intensivos, para reducir el deterioro neurológico asociado.

Dr. Rafael Tabarés / Dr. Gabriel Selva	UV	Unidad de evaluación de autonomía personal, dependencia y trastornos mentales severos	Evaluación del déficit neurocognitivos y funcionales. Entrenamiento y recuperación de habilidades neurocognitivas.
Evelin Balaguer	HCUV	Grupo Asociado en Cuidados	Cuidados de Enfermería

#### Servicios Clínicos Asociados del programa

Investigador principal	Institución	Servicio Clínico	Principal aportación científica al programa
Dra. Paula Cases	HCUV	Neurofisiología	Evaluación neurofisiológica de pacientes con diferentes patologías asociadas a deterioro cognitivo

#### Grupos Externos Asociados del programa

Investigador principal	Institución	Denominación del Grupo	Principal aportación científica al programa
Dra. Alicia Salvador	UV	Laboratorio de Neurociencia Social Cognitiva	Neurociencia Social Cognitiva
Dra. Concepción López	UV	Unidad de Biología. Departamento de Patología	Estudio de biomarcadores genéticos asociados al deterioro cognitivo leve en diferentes patologías

#### 4.4-. Líneas de investigación del Programa

Las líneas de Investigación del Programa Transversal de Deterioro Neurológico son las siguientes:

1. Caracterización de las alteraciones cognitivas y funcionales
2. Deterioro cognitivo en Diabetes
3. Deterioro cognitivo por Grandes Cirugías y Anestesia
4. *Alzheimer* y Deterioro Cognitivo Leve
5. Deterioro cognitivo y funcional en Hiperamonemia y Enfermedades Hepáticas

Las evaluaciones cognitivas, funcionales y clínicas son necesarias para descifrar cómo las personas han de lidiar con las actividades diarias en una situación de enfermedad o discapacidad, proporcionando información para implementar medidas preventivas. La prevención y las intervenciones de diagnóstico precoz son por ello necesarias si queremos prolongar la vida independiente, mejorar la calidad de vida y reducir el coste sanitario. Proceso que se aplica a sujetos que padecen o están en riesgo de padecer deficiencias cognitivas, daño neurológico o trastornos psiquiátricos, en contextos

clínicos, médico- legales y de investigación; empleando test, entrevistas, cuestionarios y escalas provenientes de la psicología, la psiquiatría y la neurología para la exploración de capacidades o funciones cognitivas, funciones ejecutivas, nivel de autonomía y/o los cambios secundarios a lesiones o patologías.

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con alteraciones en las funciones cerebrales que, a su vez, implican: deterioro cognitivo, demencia, depresión y enfermedad cerebrovascular. El deterioro cognitivo leve se denomina encefalopatía diabética o disfunción cognitiva diabética e, incluso, se ha diferenciado en encefalopatía diabética primaria y secundaria. La primaria causada por hiperglucemia y alteración en la acción de la insulina, relacionada con el tiempo de evolución de la hiperglucemia y se asocia con pérdida neuronal apoptótica y deterioro cognitivo; en contraparte, la encefalopatía diabética secundaria parece ser resultado de enfermedad microvascular subyacente o consecuencia de hipoglucemias.

Alrededor del 40% de los pacientes con cirrosis hepática presentan encefalopatía hepática mínima (EHM) (más de 2.000.000 en la Unión Europea, unos 200.000 en España), no evidente, con deterioro cognitivo leve y enlentecimiento psicomotor que reduce la calidad de vida, aumenta el número de accidentes, caídas y hospitalizaciones, progresiona a encefalopatía abierta y reduce la supervivencia. La EHM es un importante problema clínico, social y económico.

La detección y tratamiento temprano del deterioro cognitivo leve asociado a estas patologías prevendría la progresión del deterioro cognitivo y funcional, mejoraría la calidad de vida y reduciría costes sanitarios. La mayoría de los pacientes permanecen sin diagnosticar ni tratar por falta de procedimientos sencillos. Tampoco se dispone de tratamientos específicos eficaces para las alteraciones cognitivas y motoras de estos pacientes. La identificación de los mecanismos moleculares responsables de cada tipo de alteración neurológica permite diseñar tratamientos terapéuticos para revertir y prevenir la progresión del deterioro cognitivo y funcional.

El deterioro neurológico es una prioridad en el reto de Salud de H2020. El número de procedimientos quirúrgicos es creciente año tras año. Por tanto, la incidencia del deterioro neurológico asociado al delirio y disfunción cognitiva postoperatoria (tras una cirugía o una estancia en la Unidad de Críticos) es creciente. La incidencia tan elevada y las graves consecuencias que ocasiona a nuestra sociedad son "problemas de la sociedad a resolver".

El delirio y la disfunción cognitiva afectan a parámetros como la mortalidad y morbilidad del paciente. Tienen implicaciones económicas en términos de costes generados y días de estancia hospitalaria. Por otro lado, afectan de manera llamativa al estado de bienestar y la calidad de vida de los pacientes (impidiendo en gran medida la reincorporación a las actividades habituales de la vida diaria).

El constante incremento de la esperanza de vida y la clara relación entre la edad avanzada y la incidencia de delirio y la disfunción cognitiva, hace que el proyecto esté enmarcado en el reto de cambio demográfico que se está produciendo en el ámbito nacional e internacional.

En su conjunto, las enfermedades cerebrales adquiridas suponen la primera causa de discapacidad ajustada a los años de vida en el mundo (Lancet Vol 380 December

15/22/29, 2012). Solo en nuestro país residen 420.064 personas con daño cerebral adquirido (EDAD 2008. [http://sid.usal.es/estadisticas\\_edad2008.asp](http://sid.usal.es/estadisticas_edad2008.asp)). Este elevado número de pacientes con discapacidad precisan atención a través de recursos sociosanitarios a largo plazo. Resulta imprescindible el desarrollo de sistemas de rehabilitación en fase aguda y de atención en la fase crónica que resulten eficaces, individualizados, y sostenibles económicoamente.

Según los últimos datos (2007) del Ministerio de Sanidad la tasa de mortalidad para la Enfermedad de Alzheimer es de 247 por 1000.000 habitantes. Las estimaciones de prevalencia se sitúan entre el 4 y el 6%. A partir de estos valores, en España deben existir actualmente algo más de 500.000 casos de demencia y de 320.000 a 380.000 casos de enfermedad de Alzheimer en mayores de 64 años.

**Morbilidad asociada:** Las demencias se asocian a tres patologías: patología psiquiátrica y neurológica, patología secundaria a la inmovilidad y patología secundaria al déficit cognitivo.

**Incapacidad y deterioro de la calidad de vida:** Depende del deterioro cognitivo y de la comorbilidad asociada. La incapacidad aumenta a medida que progresla enfermedad; todo ello redonda en una notable reducción de su calidad de vida.

**Repercusión sobre el entorno:** La enfermedad de Alzheimer no sólo la padece el enfermo sino también sus familiares y convivientes que deben atenderlos durante las veinticuatro horas del día.

**Coste:** Tras las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, las demencias constituyen el tercer problema sanitario en importancia, en cuanto al coste que generan. En España se ha estimado un coste anual global por paciente ambulatorio de 19.200 €. El componente más importante del gasto es el tiempo de dedicación del cuidador principal.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en todo el mundo, representando alrededor del 30% de las muertes anuales registradas. Las muertes por ECV afectan por igual a ambos sexos, y más del 80% se producen en países de ingresos bajos y medios, representando estos datos una idea sobre el alcance del problema.

La ECV va muy ligada a inflamación y estrés oxidativo como lo demuestra el hecho de que este grupo de enfermedades es más frecuente y se desarrolla antes en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas y marcado estrés oxidativo como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico. Es importante la detección y caracterización de biomarcadores tanto solubles como asociados a membrana de la inflamación vascular inducida por ciertos factores de riesgo de la aterosclerosis. Consecuentemente, es importante la búsqueda e identificación de nuevos biomarcadores inflamatorios y de estrés oxidativo, para implementar el diagnóstico y la prevención de las diferentes patologías, así como el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Cada uno de los grupos del programa está ya desarrollando su investigación con unos calendarios propios que se indican en sus correspondientes planes estratégicos. Los grupos van avanzando en la consecución de sus objetivos y de sus hitos que se van a ir alcanzando progresivamente en un futuro próximo, en el rango de 2-5 años.

En los últimos años se han obtenido los siguientes resultados:

- **Alteraciones en la inflamación:** Hemos identificado alteraciones específicas del sistema inmune asociadas con la aparición de deterioro cognitivo en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima. Estamos comenzando a analizar los cambios en la inflamación en pacientes con diabetes tipo 2 con y sin deterioro cognitivo leve.
- **Alteraciones en la neuroinflamación:** Hemos demostrado que el cerebro de pacientes fallecidos con enfermedad hepática crónica muestra neuroinflamación (activación de microglia y astrocitos) y pérdida neuronal. Hemos identificado en modelos de ratas algunos de los mecanismos por los cuales la hiperamonemia y la inflamación periférica inducen neuroinflamación.
- **Alteraciones en la neurotransmisión:** hemos identificado alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica y GABAérgica en modelos de rata de encefalopatía hepática mínima que son responsables de alteraciones en la función cognitiva o motora.
- **Caracterización en detalle de las alteraciones cognitivas y funcionales** mediante una amplia batería de pruebas psicométricas para evaluar diferentes aspectos de la función cognitiva y motora en pacientes con distintas patologías.
- **Identificación de biomarcadores para la detección temprana del deterioro cognitivo y funcional.** Estamos analizando 180 metabolitos plasmáticos para buscar un panel de metabolitos útiles para diagnosticar la encefalopatía hepática mínima en pacientes cirróticos. También estamos analizando la utilidad de un análisis de 115 parámetros de movimientos oculares para detectar deterioro cognitivo leve.
- **Identificación de objetivos terapéuticos para revertir o prevenir el deterioro cognitivo y funcional.** Hemos podido revertir, en los modelos de ratas, la neuroinflamación en el hipocampo y cerebro, la alteración de la neurotransmisión glutamatérgica y GABAérgica, el deterioro del aprendizaje espacial, la memoria y la coordinación motora mediante tratamientos que actúan sobre diferentes objetivos terapéuticos.
- **Diseñar y probar nuevos procedimientos terapéuticos para revertir o prevenir el deterioro cognitivo y funcional.** Hemos patentado, con la compañía sueca Umecline, un nuevo compuesto para el tratamiento de la encefalopatía hepática que actúa reduciendo la potenciación de los receptores GABA por los neuroesteroideos.
- **Los pacientes con trastorno bipolar** que reciben terapia de remediación funcional mejoran en el funcionamiento social y la memoria verbal tras un año de seguimiento, mostrando una mejor eficacia que el tratamiento habitual.

El presente plan estratégico aborda, a través de una aproximación traslacional y haciendo uso de las tecnologías disponibles como base instrumental sobre la que impulsar la medicina personalizada, el estudio de problemas clínicos relevantes, que pretende trasladar el conocimiento básico en un mejor manejo clínico de los pacientes. Profundizar en el conocimiento del papel de diversos biomarcadores asociados a distintas patologías, podría ayudar a determinar, de forma individualizada, el

pronóstico y la aproximación terapéutica más adecuada para cada paciente. Con ello, no sólo se mejorará la eficacia y la eficiencia en el diagnóstico de las patologías contempladas, sino que se abrirán las puertas al desarrollo de nuevas moléculas como armas terapéuticas en estos desórdenes. Actualmente, la detección de biomarcadores inflamatorios y cascadas inmunológicas está alcanzando un gran interés diagnóstico en estas enfermedades. Sin embargo, se requieren esfuerzos con el fin de descubrir nuevos biomarcadores más precisos así como la validación de los ya detectados.

#### 4.5 Contribución al Sistema Nacional de Salud

La investigación desarrollada en este programa proporcionará conocimientos y herramientas para el diagnóstico temprano, prevención y tratamiento del deterioro cognitivo y funcional para mejorar la calidad de vida y la vitalidad de las personas mayores o con enfermedades crónicas o grandes cirugías y reducir las hospitalizaciones y la demanda de recursos al sistema de salud, mejorando su sostenibilidad.

La investigación en este Programa Transversal ha proporcionado las bases para el diseño de una Estrategia de detección temprana y prevención del deterioro cognitivo y funcional de la Comunidad Valenciana.

En los últimos años se han adquirido infraestructuras en el marco de esta Estrategia, que permitirán **desarrollar y aplicar los conocimientos y metodologías** para la:

- Identificación y validación de biomarcadores de deterioro cognitivo y/o funcional en sangre.
- Identificación y validación de biomarcadores de deterioro cognitivo y/o funcional por técnicas de neuroimagen.
- Desarrollo de herramientas para el diagnóstico temprano del deterioro cognitivo mediante imagen biomédica.

Además, las patologías asociadas a un deterioro neurológico se encuentran entre los principales problemas de interés para el SNS, o bien por su prevalencia o bien por su gravedad.

Por otro lado, el objetivo de mejorar la visibilidad de los resultados de la investigación y su difusión, facilitando su llegada tanto a la comunidad científica y asistencial como a los usuarios, pacientes y la sociedad en general debe asimismo significar una aportación al SNS, aunque sea de manera indirecta.

Por último, de las relaciones con el tejido empresarial clave del entorno, en cuanto produzca resultados con aplicabilidad clínica o preventiva, debe asimismo beneficiarse el SNS.

#### 4.6-. Innovaciones previstas

- Creación de un **Servicio de Evaluación Cognitiva y funcional**, donde se realizará una evaluación cognitiva y funcional de los pacientes de cada patología, utilizando una amplia gama de test psicométricos y sistemas de diagnóstico neuropsicológico computerizado, seleccionados en función del grado y tipo de deterioro en cada patología.

- El programa avanzará el conocimiento de los mecanismos implicados en el desarrollo del deterioro cognitivo y funcional en distintas situaciones patológicas, fisiológicas (envejecimiento) o tras intervenciones (cirugías) y facilitará su diagnóstico en fases tempranas. Esto permitirá reducir el riesgo, mejorar el cuidado clínico y optimizar la calidad asistencial.
- Proporcionar biomarcadores para el diagnóstico temprano de deterioro cognitivo leve. Ya se ha patentado uno: la determinación de 3-nitrotirosina en sangre para el diagnóstico temprano del deterioro cognitivo leve (encefalopatía hepática mínima) en pacientes cirróticos. Se espera identificar y patentar otros biomarcadores.
- Proporcionar la identificación de nuevas dianas terapéuticas que podrían conllevar el desarrollo de nuevos procedimientos terapéuticos para revertir o prevenir el deterioro cognitivo. Una empresa interesada en este aspecto es Umeocrine Cognition (Suecia). Además, se pueden identificar nuevas aplicaciones terapéuticas de fármacos ya existentes (por ejemplo, uso del tadalafilo para tratamiento del deterioro cognitivo leve).
- Nuevos biomarcadores y herramientas terapéuticas cuya traslación a la clínica puede generar oportunidades de negocio.
- Identificación de los mecanismos por los que grandes cirugías conducen a alteraciones cognitivas y el papel de la anestesia en ello, permitiría desarrollar intervenciones efectivas para prevenirlas. Empresas interesadas en el tema serían Sedana Medical (Sweden) y Air Liquide Medicinal (Paris).
- Publicación de artículos y presentaciones en Congresos. Es previsible que los resultados del proyecto se publiquen en un buen número de artículos, algunos de ellos en las mejores revistas del campo, como ha venido ocurriendo en los últimos años.

El programa tiene otros impactos en el ámbito de la investigación:

- a) El proyecto genera sinergias entre doctores con práctica clínica asistencial diaria a tiempo completo e investigadores básicos.
- b) Ayudará al desarrollo de grupos emergentes utilizando infraestructuras que ya funcionan. El desarrollo adecuado de este proyecto permitirá consolidar la labor investigadora de grupos emergentes clínicos.
- c) Se espera que el programa facilite reclutar nuevos talentos para la investigación clínica con apoyo básico de alto nivel.

#### **4.7-. Perspectiva de género en la investigación**

Se han establecido las siguientes actuaciones para la incorporación de la dimensión de género en las investigaciones a desarrollar por el programa:

- Incorporación de la perspectiva de género de modo trasversal en todos los proyectos que se realizan y que se plantean.

- Asegurar que los análisis de los datos se realizan sin sesgos de género, teniendo en cuenta no solo el género sino otras variables sociodemográficas distintas entre hombres y mujeres

Se analizarán los mecanismos causales biológicos que conducen al deterioro cognitivo leve en pacientes con distintas patologías y la influencia del género en estos mecanismos mediante la identificación y validación de:

1. Vías biológicas alteradas en pacientes con deterioro cognitivo leve e involucradas en la patogénesis de la enfermedad, teniendo en cuenta la influencia del género
2. Determinantes y factores de riesgo para la inducción de las alteraciones cognitivas y motoras. Papel del género.
3. Biomarcadores útiles para el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo leve en pacientes con distintas patologías, para estratificar a los pacientes y controlar la progresión del deterioro cognitivo y la respuesta a los tratamientos, teniendo en cuenta la influencia del género.
4. Predictores del inicio de los síntomas, del resultado y de la respuesta al tratamiento teniendo en cuenta la influencia del género.
5. Identificación de los mecanismos por los cuales las distintas patologías promueven el deterioro cognitivo leve de manera diferencial en hombres y mujeres.

Los mecanismos diferenciales de género, los determinantes, los factores de riesgo y los biomarcadores se identificarán analizando por separado los datos de hombres y mujeres. Los análisis de los datos se realizarán sin sesgos de género, comparando los grupos de estudio en el que exista una proporción equivalente de hombres y mujeres en cada grupo.

Según la prevalencia de cirrosis, se espera que el 70% de los pacientes sean hombres y el 30% mujeres. En estudios previos realizados por dos de los grupos del Programa, se ha encontrado un claro sesgo de género. Por un lado, la prevalencia de EHM en pacientes cirróticos parece ser diferente en hombres y mujeres. Por otro lado, la diabetes promueve la aparición de EHM de una manera dependiente del género: lo promueve en hombres, pero no en mujeres. Los mecanismos e interacciones causales diferenciales de género entre las comorbilidades, los determinantes, los factores de riesgo y los biomarcadores se evaluarán analizando por separado los datos de hombres y mujeres.

No se ha estudiado la fisiopatología de las diferencias de género en la incidencia, la historia natural y los resultados de la cirrosis hepática y la EHM. Varios mecanismos potenciales incluyen el efecto de las hormonas sexuales en las vías metabólicas, la transcripción diferencial de genes en respuesta a lesiones en mujeres en comparación con los hombres, y las diferencias sexuales en la regulación inmune. Se sabe que algunos mecanismos que modulan la función cognitiva y la neuroinflamación son específicos de género. Esto puede contribuir a las diferencias de género en los mecanismos que conducen a la EHM y en su prevalencia. Estos estudios contribuirán a comprender mejor estas diferencias de género al evaluar los mecanismos diferenciales de género, los determinantes, los factores de riesgo y los biomarcadores al analizar por separado los datos de hombres y mujeres. Esta evaluación se aplicará a todas las patologías de

estudio del Programa, para comprender mejor estas diferencias de género y su influencia sobre el deterioro cognitivo.

#### 4.8-. Indicadores de interrelación

INDICADOR	VALOR ANUAL
Número de publicaciones firmadas por miembros de dos o más grupos del programa	1
Número de tesis doctorales co-dirigidas dentro del Programa Transversal	0
Redes de Investigación Cooperativa	5
Número de proyectos europeos en los que se ha participado como IPs principales o colaboradores	5
Número de proyectos de I+D+i en los que se ha participado	4
Ayudas de la Generalitat Valenciana para Grupos de Excelencia	2
Ayudas de la Generalitat Valenciana para Grupos de Excelencia para adquisición de equipamiento científico con Fondos FEDER gestionados por la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana.	1
Número de Proyectos de Fundaciones privadas y empresas	5

## 5-. Programa de oncología traslacional

### 5.1-. Introducción y Objetivos

El cáncer sigue siendo una enfermedad de gran relevancia en la salud, pero también a nivel social y económico. Según datos de Globocan, en Europa en 2018 se diagnosticaron cerca de 4.230.000 casos, siendo más de 270.000 en España, con una mortalidad media del 42%. A pesar de los muchos avances que se están haciendo en el estudio de la carcinogénesis y las resistencias a fármacos, así como el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas y desarrollo de fármacos, las previsiones para 2040 indican un aumento de la incidencia a nivel mundial del 63% aproximadamente.

En este contexto, surge como necesidad tener herramientas que permitan, por un lado, identificar biomarcadores diagnósticos que nos ayuden a identificar tempranamente a los pacientes, donde las opciones de curación son mayores y, por otro lado, biomarcadores de resistencia a tratamiento o recaídas, de manera que se adecue el tratamiento según el perfil del paciente y, finalmente, poder mejorar el pronóstico.

La identificación de estos tipos de biomarcadores lleva asociado de manera paralela el desarrollo de modelos funcionales en los cuales poder testar, en un modelo que mimetice las características del paciente, la robustez, sensibilidad de los propios biomarcadores asociados, así como el cribado de fármacos.

Además, hoy en día se genera gran cantidad de datos asociados a un único paciente, no sólo datos propiamente clínicos, sino de imágenes radiológicas de diagnóstico y seguimiento o cualquier tipo de dato molecular del análisis de los tumores. Todos estos datos, analizados de manera conjunta pueden servir de base para el desarrollo de sistemas de ayuda para la toma de decisiones, ya que tiene el potencial de albergar millones de datos de muchos pacientes.

Finalmente, tener presente que nuestro objetivo final es que el paciente reciba el mejor trato posible, desde el diagnóstico hasta el tratamiento y seguimiento. Es por ello, que se necesita una colaboración coordinada entre los servicios hospitalarios, la atención primaria y la enfermería. Sólo de esa manera se conseguirán los objetivos planteados que en su conjunto convergen en uno, mejorar la vida del paciente oncológico en todos sus aspectos.

### Misión y visión

#### *Misión del programa transversal de investigación*

El programa de oncología traslacional se desarrolla con la misión de ser un programa que aúne esfuerzos desde diferentes ángulos que permitan incrementar las probabilidades de curación de los enfermos de cáncer, al mismo tiempo que mejoramos la calidad de vida de estos pacientes. Nuestros esfuerzos se centran en aproximar aquellos avances científicos más prometedores hacia la práctica clínica, mediante una investigación traslacional de calidad.

## *Visión del programa transversal de investigación, horizonte y objetivos a alcanzar*

Como programa colaborativo, nuestro mayor interés se poder desarrollar en los próximos cuatro años herramientas realmente útiles para poder diagnosticar y tratar mejor el cáncer. A través de diferentes modelos funcionales, como son los organoides, los xenoinjertos o modelos 3D bioimpresos, poder conocer mejor el proceso de carcinogénesis y metástasis, mediante el uso de herramientas con la biopsia líquida y la patología digital, poder diagnosticar tempranamente un cáncer o sus recaídas o mediante el desarrollo de ensayos clínicos poder evaluar la eficiencia y eficacia de tratamientos innovadores que permitan una mejora de pronóstico de los pacientes.

### 5.2-. Análisis DAFO

#### **Oportunidades: situaciones externas, factores socioeconómicos, políticos, culturales.**

El cáncer sigue siendo una enfermedad con calado en la sociedad, por lo que el apoyo por parte de ésta a la investigación contra el cáncer es muy dinámico.

- Hay muchas iniciativas de asociaciones de pacientes que quieren colaborar de manera activa y lo hacen a través de colaboraciones económicas a proyectos de investigación de INCLIVA, lo que nos permite mostrar a la sociedad la investigación que estamos llevando aquí, reforzando el apoyo de la sociedad.
- Europa ha mostrado un interés específico por la lucha contra el cáncer y para 2021 va a lanzar un programa específico de convocatorias para proyectos de investigación en cáncer (Misión en cáncer). Esto nos permitirá tener más oportunidades de financiación y colaboración internacional.
- Muchos de los grupos participantes del programa están involucrados en otras iniciativas colaborativas como CIBER, lo que permite tener al alcance del programa mayor número de colaboraciones y oportunidades.

#### **Amenazas a las que se enfrenta el programa transversal de investigación.**

Las tecnologías utilizadas en la investigación biomédica avanzan muy rápidamente. Sin embargo, como instituto de investigación no tenemos la oportunidad de avanzar tan rápidamente.

- Todos los grupos participantes tienen sus propias líneas de investigación que están desarrollando de manera paralela, por lo que las exigencias externas (publicaciones, conseguir fondos competitivos) obligan a tomar una línea muy dirigida, lo que obliga a tener menos dedicación a otras iniciativas interesantes, pero no tan directamente relacionadas con los indicadores de calidad para potenciar sus propias líneas de investigación.

#### **Fortalezas: elementos diferenciadores que le permiten adaptarse y aprovechar las ventajas que ofrece el Entorno**

- Actualmente, prácticamente todos los grupos que participan de este programa transversal colaboran activamente con otros grupos de investigación y clínicos de otros

hospitales a nivel nacional, pero también internacional. Esto nos habilita para ampliar nuestra red de contactos y colaboradores, aumentando nuestras probabilidades de participación de proyectos de investigación.

- Los antecedentes de los diferentes grupos, en base a publicaciones y proyectos principalmente, nos hace salir reforzados para ser tanto socios como líderes de proyectos de investigación colaborativos.
- INCLIVA integra grupos con diferentes áreas de experiencia que pueden colaborar entre ellos y, además, dispone de las plataformas necesarias para que la investigación traslacional sea una realidad
- A pesar de que hay técnicas en las que aún tenemos poca experiencia, hay otras en las que estamos en primera línea, como es el caso de la biopsia líquida, el análisis microscópico digital o los ensayos clínicos de fase.
- Somos centros de referencia para diferentes pruebas (CAR-T cells).

### **Debilidades actuales del área**

- Las técnicas propuestas y los modelos a desarrollar (organoides, modelos 3D), son complejos y requieren de dedicación y una experiencia. Aunque estamos trabajando en estos modelos, hay grupos de otras instituciones mucho más potentes y con más experiencia.
- Las colaboraciones con grupos de investigación de áreas complementarias como puedan ser ingenieros de materiales, matemáticos, ingenieros informáticos, no está muy desarrollado. Estas colaboraciones podrían impulsar investigaciones traslacionales de mayor relevancia.

### **5.3-. Grupos participantes en el Programa**

#### **Coordinadores del programa**

<b>Investigador principal</b>	<b>Institución</b>	<b>Denominación del Grupo</b>	<b>Principal aportación científica al programa</b>
Dr. Andrés Cervantes	HCVU/UV	Desarrollos Diagnósticos y Terapéuticos Innovadores en Tumores Sólidos	Identificación de biomarcadores a partir de muestras tisulares o biopsia líquida. Desarrollo de modelos funcionales (organoides) a partir de muestras de pacientes. Desarrollo de EECC de fase I en tumores sólidos.

#### **Participantes del programa**

<b>Investigador principal</b>	<b>Institución</b>	<b>Denominación del Grupo</b>	<b>Principal aportación científica al programa</b>
Dr. Samuel Navarro/Dra. Rosa Noguera	UV	Tumores sólidos pediátricos	Integración de datos moleculares y de imagen para el desarrollo de sistemas de ayuda a la toma de decisiones en tumores de baja prevalencia.

			Modelos funcionales murinos y 3D bioimpresos para el estudio de screening de fármacos.
Dra. Ana Lluch Dra. Pilar Eroles	UV INCLIVA	Biología en Cáncer de Mama	Desarrollo de organoides y cultivos primarios de pacientes. Determinación de marcadores pronósticos y predictores en plasma. Análisis de RNAseq de muestras de pacientes de diferentes características y estadios. Mecanismos de resistencia a tratamientos: estudios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .
Dr. Carlos Solano	HCUV/UV	Transplantes Hematopoyéticos	Identificación de biomarcadores. Desarrollo de terapias experimentales.
Dra. Mar Tormo	HCUV	Neoplasias de línea mieloide	Identificación de biomarcadores. Desarrollo de terapias experimentales.
Dra. MªJosé Terol	HCUV	Síndromes Linfoproliferativos	Identificación de biomarcadores. Desarrollo de terapias experimentales.

#### **Servicios Clínicos Asociados del programa**

Investigador principal	Institución	Servicio	Principal aportación científica al programa
Dr. Julio Palmero	HCUV	Radiología	Experto en análisis de imágenes de radiología
Dr. Antonio Ferrández	HCUV	Patología	Experto en patología y análisis de imágenes histopatológicas
Dr. Carratalá	HCUV	Laboratorio central	Experiencia en el estudio y análisis de biomarcadores
Dr. Manuel Alós	HCUV	Farmacia	Experiencia en análisis de coste-eficiencia de fármacos y en terapias innovadoras
Dr. José María Martínez Jabaloyas	HCUV	Urología	Experiencia en la identificación de biomarcadores en biopsia líquida.

#### **Plataformas Asociados del programa**

Responsable	Institución	Plataforma asociada	Principal aportación científica al programa
Dra. Lorena Peiró	INCLIVA	Biobanco	Gestión de muestras de diferente naturaleza (tejido, sangre, orina, saliva, heces, ...). Extracción de material genético.

Dra. Pilar Rentero	INCLIVA	Unidad de Medicina de Precisión	Experiencia en el análisis de muestras por diferentes tecnologías: NGS, ddPCR, Nanostring.
Dra. Sheila Zúñiga	INCLIVA	Unidad de Bioinformática y Bioestadística	Desarrollo específico de pipelines para el análisis de resultados de secuenciación.

**Red de colaboraciones nacionales:**

Dr. Josep Tabernero, Vall d'Hebrón Institut d'Oncologia – VHIO (Barcelona)

Dr. Enrique Aranda, Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba -IMIBIC (Córdoba)

Dra. Clara Montagut, Hospital del Mar - IMIM (Barcelona)

Centro de Investigación Biomédica en Red en Oncología – CIBERONC

Dr. Ángel Alberich, QUIBIM (Valencia)

Dra. María José Safont, Hospital General (Valencia)

Dr. Jaime Sanz Caballer, Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia)

Drs. Carmen Martínez y Álvaro Urbano-Ispizua, Hospital Clínic Barcelona (Barcelona)

Drs. José Antonio Pérez-Simón e Ildefonso Espigado, Hospital Virgen del Rocío (Sevilla)

Drs. José Luis Díez y Mi Kwon, Hospital Gregorio Marañón (Madrid)

Drs. Pere Barba y Gloria Iacoboni, Hospital Vall d'Hebrón- VHIO (Barcelona)

Dr. Josep Samitier, IBEC - Universidad de Barcelona (Barcelona)

Dra. María Blanco Universidad de Navarra – UNA (Navarra)

Dra. Adela Cañete, Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia)

Dra. Gloria Bueno, Universidad Castilla la Mancha - UCLM (Ciudad Real)

Dr. Enrique de Álava, Universidad Sevilla – IBIS (Sevilla)

Dr. Joan Albanell Mestre, Hospital del Mar - IMIM (Barcelona)

Dr. Federico Rojo, Fundación Jiménez Díaz (Madrid)

Dr. Ramón Martínez Máñez, Instituto Interuniversitario de Investigación de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico, Universidad Politécnica de Valencia – UPV (Valencia)

Dr. Aleix Prat, IDIBAPS (Barcelona)

Dr. Joaquín Arribas, Vall d'Hebrón Institut d'Oncologia – VHIO (Barcelona)

Dr. Toni Celià, Hospital del Mar -IMIM, PRBB, Universitat de Barcelona (Barcelona)

Dr. Emilio Alba, Universidad de Málaga (Málaga)

**Red de colaboraciones internacionales:**

- Dr. Silvia Marsoni, The FIRC Institute of Molecular Oncology – IFOM (Italia)
- Dr. Fatima Carneiro, Institute of Molecular Pathology and Immunology of the University of Porto – IPATIMUP (Portugal)
- Dr. Alberto Bardelli, Candiolo Cancer Institute IRCCS (Italia)
- Dr. Florian Lordick, Leipzig University – ULEI (Alemania)
- Dr. Elisabeth C. Smyth, Cancer Research UK, Cambridge Center (Reino Unido)
- Dr. Nicolaus Kröger, University Medical Center Hamburg (Alemania)
- Dr. Francesca Bonifazi, S. Orsola-Malpighi University Hospital, University of Bologna (Italia)
- Dr. Didier Blaise, Institute Paoli-Calmettes, Marseille (Francia)
- Dr. Gudrun Schleiermacher, Instituto Curie (Francia)
- Dr. Tommy Martinsson, Universidad Gotenburgo (Suecia)
- Dr. Peter Ambros, Universidad Viena (Austria)
- Dr. Klaus Beiske, Universidad de Oslo (Noruega)
- Dr. Charles M Perou, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina (USA).
- Dr. Carmen Jerónimo, Portuguese Oncology Institute of Porto (Portugal)
- Dr. Juan José Hidalgo, Londres

**5.4-. Líneas de investigación del Programa****1) Biopsia líquida como herramienta diagnóstica**

Las biopsias líquidas incluyen cualquier fluido corporal que se pueda obtener de manera poco invasiva, siendo las muestras de sangre, de donde se obtiene el plasma, el exponente más común. En el plasma se pueden encontrar células tumorales circulantes (CTC), exosomas y DNA circulante tumoral libre (DNAct), siendo una proporción de este último DNA tumoral que deriva de los tumores primarios, lesiones metastásicas y de CTCs lisadas. En la actualidad se han desarrollado múltiples métodos que nos permiten detectar y evaluar el DNAct, como la secuenciación de nueva generación y la PCR digital para detectar y cuantificar con alta sensibilidad mutaciones del DNA.

Existen varias ventajas claras para medir el DNAct como marcador dinámico de los tumores. Varios estudios han demostrado que el DNAct puede reflejar bien la carga tumoral y que los niveles de DNAct corresponden con el curso clínico. Otra aplicación potencial del DNAct es la detección de la enfermedad mínima residual después de la cirugía o la terapia. Se ha visto que hay un rápido incremento en los niveles del DNAct

con la progresión de la enfermedad y decrecimiento de los niveles después del tratamiento con la terapia farmacológica adecuada o la resección quirúrgica.

Es por todo esto que las biopsias líquidas (análisis del DNA en plasma) se usarían como un sustitutivo dinámico de las biopsias tumorales tisulares. La obtención de tejido tumoral puede ser difícil de realizar en órganos no accesibles y conllevan con frecuencia un alto riesgo de complicaciones asociadas. Las biopsias líquidas permitirían tener una información menos sesgada de la heterogeneidad tumoral y permitirían un seguimiento más dinámico de la evolución de la enfermedad.

## **2) Modelos funcionales de organoides, murinos y 3D bioimpresos para el estudio de resistencias y screening de fármacos**

El cáncer es una patología multifacética en la que, tanto factores celulares como acelulares, interactúan para impulsar la progresión del cáncer y la metástasis. Los métodos actuales para investigar la naturaleza heterogénea del cáncer se basan principalmente en cultivos de células 2D, los cuales son inadecuados para llevar a cabo los ensayos de toxicidad y eficacia de fármacos ya que no pueden predecir de manera óptima la respuesta tumoral a los agentes anticancerosos puesto que no recapitulan las vías moleculares que pueden actuar en un modelo multicelular y en el seno de un organismo.

Además, si tenemos en cuenta que llevar un nuevo medicamento al mercado significa unos costes superiores a los dos mil millones de dólares, y que puede llevar más de una década, la investigación en modelos de sistemas preclínicos que incrementen la eficacia del desarrollo terapéutico es una necesidad acuciante. Históricamente se han utilizado los sistemas de ensayos *in vitro* de dos dimensiones. Aunque son todavía predominantes, empiezan a ser cuestionados en cuanto a su relevancia fisiológica y de predictibilidad clínica. Así pues, la falta de datos reales para su traslación hace necesaria la búsqueda de otros modelos complejos. Es por ello que está emergiendo la utilización de modelos en cultivo 3D, formados a partir de células del propio tejido tumoral o sano de la biopsia o resección de pacientes, donde se puede reproducir de manera controlada los tumores primarios o tejidos sanos como controles. Con desarrollos tecnológicos interesantes, su relevancia fisiológica, su capacidad de reproducir el microambiente tumoral, capacidad de reproducir diferenciación celular, el potencial escalado como plataforma de alto rendimiento de cribado de agentes e identificación de perfiles de biomarcadores, los organoides están generando expectativas en el mundo clínico.

Reproducir el entorno tumoral *in vitro* es un desafío dada la complejidad de los mecanismos relacionados con la progresión del cáncer y la metástasis. Sin embargo, los avances en la ingeniería de tejidos, el desarrollo de nuevos biomateriales y tecnologías innovadoras en el campo de la microscopía, permiten la fabricación de modelos de cáncer 3D *in vitro* que cada vez mimetizan mejor el entorno tumoral, incluso correlacionando mejor con los perfiles genéticos de tejido humano que con los datos de modelos animales. Además, también permiten una mejor correlación con los ensayos clínicos en humanos en términos de respuesta a los agentes quimioterapéuticos.

Desafortunadamente, debido a las grandes variabilidades entre los modelos de cáncer en 3D, su posible participación como herramientas preclínicas para el cribado de medicamentos de una manera reproducible y confiable aún es discutible. Es por ello, que el uso potencial de estos modelos es una herramienta esencial para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas al mismo tiempo que nos permite elucidar las bases moleculares del proceso de carcinogénesis.

Por último, los modelos murinos de la enfermedad nos permiten poner en contexto la realidad del tumor, en cuanto a su relación con otros tipos celulares y el desarrollo dentro de un organismo vivo. Aunque tiene una gran utilidad, los modelos animales a menudo no detectan los efectos secundarios de los medicamentos, ni reproducen la progresión metastásica o la interacción entre el cáncer y el sistema inmunológico, debido a diferencias biológicas en humanos y animales. Es por ello por lo que se necesitan mejores modelos de ratón que sean más adecuados para poder hacer este tipo de estudios.

### **3) Integración de datos moleculares y de imagen para el desarrollo de sistemas de ayuda a la toma de decisiones**

El uso mayoritario de las tecnologías a gran escala ha puesto de manifiesto la gran complejidad genética de los tumores, añadiendo confusión a la capacidad de desentrañar la funcionalidad de cada uno de los genes alterados.

Nuestro fin último es aspirar a que los pacientes oncológicos tengan acceso a un tratamiento óptimo administrado en el momento adecuado y evitando toxicidad innecesaria. En otras palabras, creemos que el mismo tratamiento no puede ser adecuado para todos los pacientes y que las terapias deben seleccionarse en función de las características individuales de los pacientes. Para lograr este objetivo, los biomarcadores genéticos estándar o las firmas de expresión génica son insuficientes. Se requiere una nueva clase de clasificadores integradores que se basen en medidas multidimensionales, que integren datos -ómicos, de expresión, de imagen y clínicos que junto con modelos matemáticos y metodologías de aprendizaje automático permitirán el desarrollo de sistemas de ayuda a la toma de decisiones, acercándonos así a conseguir nuestra meta.

### **4) Promover el desarrollo e implementación de programas en terapias avanzadas, particularmente, terapia celular CAR-T cells y otros modelos.**

El desarrollo de la inmunoterapia ha alcanzado un importante punto de inflexión en la historia del tratamiento del cáncer. El gran potencial de la inmunoterapia se basa en el aprovechamiento del propio sistema inmune para combatir las células tumorales. Resultados recientes muestran la existencia de intersecciones entre fenómenos genéticos e inmunológicos en las células tumorales, por lo que es de crucial importancia la búsqueda de biomarcadores, que puedan predecir la respuesta a estos agentes inmunoterapéuticos.

La terapia celular para las neoplasias hematológicas es un campo que evoluciona rápidamente. Desde los primeros resultados prometedores de las células CAR-T en las neoplasias malignas de células B CD19 +, se ha desarrollado múltiples ensayos clínicos de esta terapia celular, aprobándose esta terapia finalmente por parte de la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos para indicaciones específicas. A pesar de la eficacia conseguida, se ha observado variabilidad de este tipo de terapia en relación con los perfiles de fabricación, disponibilidad y toxicidad. Es necesario llevar a cabo más estudios, no solo para abordar las limitaciones de esta terapia celular, sino para desarrollar nuevas estrategias basadas en la terapia celular.

En el caso de los tumores sólidos, la sobreexpresión de PDL1 es el único biomarcador predictivo de respuesta para la terapia antiPD1/PDL1 que está aceptado y bien estudiado, aunque numerosos ensayos clínicos han tratado de correlacionar la expresión de PDL1 con la respuesta al tratamiento sin resultados determinantes. Estos tratamientos funcionan dirigiéndose a moléculas que sirven como controles y equilibrios en las respuestas inmunes. Bloqueando estas moléculas inhibidoras o, alternativamente, activando moléculas estimuladoras, estos medicamentos están diseñados para desencadenar o potenciar respuestas inmunitarias anticáncer preexistentes.

##### **5) Mejora continuada de la inclusión de pacientes en ensayos clínicos, en coordinación con atención primaria**

Los ensayos clínicos de tratamiento del cáncer brindan a los pacientes la oportunidad de desempeñar un papel en el desarrollo de nuevas terapias prometedoras y en garantizar que estas terapias estén disponibles para todos los pacientes que las necesiten. Sin el beneficio de la valiosa información obtenida a través de los ensayos clínicos, la investigación médica no podría avanzar como lo hace.

Las bajas tasas de reclutamiento en los ensayos clínicos son una barrera importante para el progreso de nuevas terapias en cáncer. Los datos indican que un sistema de ensayos clínicos que recluta mayor número de pacientes produce avances más rápidamente, incluyendo una supervivencia más prolongada y reducciones en la mortalidad.

Aunque los ensayos clínicos son esenciales para mejorar y prolongar la vida de los pacientes con cáncer, existen barreras que pueden impedir la inscripción en el ensayo; sin embargo, se están investigando los esfuerzos para reconocer y abordar estas barreras y mejorar la inscripción a los ensayos.

#### **5.5 Contribución al Sistema Nacional de Salud**

Una mejor comprensión de las bases biológicas y moleculares de la enfermedad tumoral permitirá caracterizar la carcinogénesis, los mecanismos específicos de resistencia al tratamiento de los pacientes y proporcionará a los médicos herramientas originales para contrarrestar estos efectos.

Por un lado, el desarrollo de modelos personalizados de la enfermedad y técnicas diagnósticas permite principalmente mejorar en tres aspectos: el diagnóstico, el tratamiento y la prevención. En definitiva, estas estrategias posibilitan el desarrollo de biomarcadores que sirve para un diagnóstico temprano de la enfermedad, así como la identificación validada de marcadores de resistencias útiles para un tratamiento más adecuado, racionalizando el uso de los fármacos. Por último, la detección de recaídas de la enfermedad de manera temprana permite adelantar los tratamientos y, en definitiva, disminuir las consecuencias del progreso de la enfermedad. Todo esto condice a una disminución del uso de los recursos del Sistema Nacional de Salud (SNS) pues el objetivo final, es el uso racional de los fármacos, y la reducción de los efectos adversos sobre los pacientes, disminuyendo las estancias en los hospitales.

Por otro lado, la inclusión de pacientes en ensayos clínicos o llevar a cabo tratamientos experimentales en coordinación con otros servicios como son la atención primaria, se traduce no sólo en una mejor calidad asistencial para el paciente, sino en un ahorro para el SNS, principalmente por el uso de fármacos financiados en parte por la industria farmacéutica.

Por último, destacar que la generación de todos los datos, la creación de los diferentes modelos y la integración de la información va a desarrollar sistemas de ayuda a la toma de decisiones que mejorarán la atención al paciente, permitiendo dar diagnósticos y tratamientos más personalizados, acordes con la evolución lógica de la investigación traslacional en el campo de la biomedicina.

## 5.6 Innovaciones previstas

Gracias al trabajo colaborativo entre clínicos, bioinformáticos, físicos y biólogos que participan en este proyecto, caracterizaremos parámetros que predicen la respuesta al tratamiento y proporcionaremos biomarcadores de pronóstico a las clínicas. Nuestros hallazgos permitirán distinguir los mecanismos específicos de resistencia de los pacientes a la terapia y permitirán identificar una estrategia personalizada no solo para mejorar el resultado sino también para reducir los efectos secundarios de los medicamentos. Nuestros modelos preclínicos se traducirán en herramientas complementarias que predicen la respuesta al tratamiento y respaldarán la evaluación eficiente de las terapias antes del tratamiento de los pacientes. Es importante destacar que nuestra metodología podría extenderse en el futuro a otros tipos de cáncer y mejorar el estándar de atención para muchos más pacientes con tumores de distinto origen.

De manera general, proponemos un enfoque traslacional donde los avances en el laboratorio puedan ser extrapolados a ensayos preclínicos y clínicos, de manera que permitan avanzar en la mejora de los tratamientos personalizados en cáncer.

Por un lado, con la identificación y validación de biomarcadores (diagnóstico, pronóstico) y el desarrollo de los diferentes modelos funcionales se podría refinar la selección de pacientes que pueden beneficiarse de una terapia específica, de manera que puedan desarrollarse kits diagnósticos o terapéuticos a partir de los datos obtenidos.

Además, la implicación en el desarrollo de ensayos clínicos y el terapias avanzadas, permite estar en primera línea del desarrollo de nuevos fármacos que pueden mejorar las opciones de supervivencia de los pacientes, a través de nuevas estrategias terapéuticas innovadoras en cuanto al mecanismo de acción del fármaco.

Finalmente, la integración de datos de diferente naturaleza, como son las imágenes, los datos clínicos y moleculares, abre las puertas a la generación de toda una línea de investigación en oncología integrativa, que permita desarrollar nuevas herramientas y sistemas de ayuda a la toma de decisiones, dando apoyo a los médicos en un campo donde la complejidad del conocimiento adquirido dificulta a veces la toma de decisiones.

## 5.7 Perspectiva de género en la investigación

Todos los proyectos realizados por los diferentes grupos de investigación serán llevados a cabo desde la inclusión de la perspectiva de género, según se detalla a continuación:

1.- En el material biológico utilizado se intentará que las muestras procedan de organismos de los dos性 (cuando estos existan), tanto en las muestras celulares, como animales o humanas.

2.- Dada la naturaleza de algunos tipos de cáncer, estos afectan exclusivamente a un género, como es el cáncer de mama donde el 95% de las pacientes son mujeres, o el de próstata que es exclusivo de hombres. Hay otros tipos de tumores donde la prevalencia es similar según el sexo y otros en los que sí que hay un cierto desequilibrio en la incidencia según el sexo. Es por ello que se tomará el sexo siempre como un factor para el análisis de los resultados y se analizarán de manera detallada cómo afecta este parámetro en los resultados obtenidos.

3.- Se intentará en todo momento que exista un equilibrio de género en los diferentes equipos investigadores. Por lo que, en las convocatorias de selección de personal para la realización de los proyectos de investigación, existe un compromiso de acometer una política de igualdad de oportunidades (o de acciones compensatorias).

4.- Los diferentes equipos que forman parte del programa se comprometen a seguir el compromiso del IIS INCLIVA explícito de facilitar la conciliación de la vida laboral y familiar del personal que conforma los diferentes equipos de investigación de los grupos participantes.

## 5.8-. Indicadores de interrelación

<b>INDICADOR</b>	<b>VALOR ANUAL</b>
Número de publicaciones firmadas por miembros de dos o más grupos del programa	4
Número de tesis doctorales co-dirigidas dentro del Programa Transversal	2
Número de patentes	1
Número de proyectos de I+D+i en los que se ha participado	3
Número de contratos con empresas biotecnológicas	2
Participación en redes colaborativas oficiales (Alianzas, CIBERs, Redes Carlos III, “concerted actions” de la UE)	2
Nº de acciones de difusión (anual)	1

## 6-. Programa de medicina reproductiva

### 6.1-. Introducción y Objetivos

La infertilidad es un problema de salud generalizado que afectó aproximadamente al 15% de parejas en edad reproductiva en todo el mundo en 2010. Con frecuencia es considerada un asunto privado, pero es un problema médico con un impacto negativo no sólo en la vida de las personas, sino también en la perspectiva de salud pública y el reemplazo poblacional. La tasa de natalidad ha disminuido notablemente en los últimos 50 años. Europa reporta entre un 8 y un 9% de casos de infertilidad anualmente. Es el continente con la tasa de fertilidad total (TFR) más baja, de tan sólo 1.5 niños por mujer. La baja fertilidad europea se relaciona principalmente con un aumento general en la incidencia de infertilidad debido a causas específicas, relacionadas con cada uno de los tres principales sistemas biológicos implicados: esperma, útero y embriones. Además, se espera que la TFR disminuya a medida que la maternidad se pospone cada vez más. Según las tendencias actuales, la edad promedio de la población en la Unión Europea será de 49 años para 2050. Combinando esto con una TRF de 1.5, por debajo del 2.1 necesario para reemplazar a la población, enfatiza un grave problema con implicaciones a largo plazo, según lo declarado por el Parlamento Europeo. Por tanto, la salud reproductiva óptima es fundamental para el crecimiento económico efectivo y el bienestar social.

La demanda de tratamientos de reproducción asistida ha experimentado un fuerte impulso en los últimos años. Las tecnologías de reproducción asistida (TRA) representan un conjunto importante de técnicas médicas para abordar la infertilidad. Las TRA permiten también evitar enfermedades genéticas hereditarias, y por lo tanto tiene un impacto en la salud futura de siguientes generaciones. Una técnica clave de TRA es la fertilización in vitro (FIV). Según las estadísticas europeas, más de medio millón de ciclos de FIV se realizan anualmente, lo que resulta en 100.000 recién nacidos o el 1,5% de todos los bebés nacidos en Europa. Se espera que el tamaño del mercado de tecnología reproductiva asistida global alcance 31.4 mil millones \$ para 2023 según un nuevo informe de investigación por Global Market Insights, Inc. En cuanto a España, los últimos datos de Eurostat muestran que es el segundo país europeo con mayor media de edad en la que las mujeres tienen su primer hijo. Este retraso de la maternidad, la limitada cobertura asistencial pública y la flexibilidad de la legislación española al respecto, ha favorecido un incremento considerable del volumen de negocio de los centros privados especializados en estos tratamientos, siendo de 467 millones de euros en 2018. La tendencia de aumento de la penetración de las empresas privadas en detrimento de los centros hospitalarios públicos, dejando desatendida esta patología médica para muchas familias e impactando directamente en el bienestar social. Por lo tanto, las TRA representan no solo un medio para aliviar el sufrimiento de las personas con incapacidad de tener hijos y palanca política para incrementar tasas de fertilidad en Europa, sino también un mercado poderoso que impacta en el crecimiento económico europeo.

Aunque las posibilidades tecnológicas para tratar la infertilidad y proporcionar servicios de reproducción humana han mejorado en los últimos años, los resultados clínicos siguen siendo decepcionantes. El objetivo final, el nacimiento de un niño sano se logra de forma rutinaria en sólo uno de cada cinco tratamientos. La generalización excesiva de las intervenciones de TRA de rutina parece ser la causa de este bajo rendimiento. La medicina personalizada es un área de investigación emergente también dentro del

campo de la medicina reproductiva, que muestra resultados prometedores. Es necesario fomentar el avance de nuestro conocimiento tanto básico y molecular como clínico de las condiciones de salud y enfermedad del sistema reproductivo, y trabajar con repositorios genómicos y otros datos médicos en toda la UE con el objetivo de armonizar los conjuntos de datos existentes y proporcionar una recopilación sistemática de datos, de modo que permita actualizar efectivamente el conocimiento actual y transferirlo al cuidado del paciente, para una mejor calidad asistencial.

Sin embargo, la colaboración a nivel europeo en este campo de estudio ha sido baja en los últimos años. Médicos, científicos y otros expertos en el campo de la Medicina Reproductiva en toda Europa han establecido proyectos de investigación nacionales relevantes, generalmente con recursos financiados a nivel nacional, ya que la reproducción humana ha estado fuera del alcance o topics de convocatorias de financiación de los programas europeos, tanto pasado (7PM), actual (H2020) y futuro (HorizonEurope). Como resultado, ha habido pocas interacciones entre grupos de investigación en toda Europa. Esta es una de las razones que impiden la mejora de la investigación en el campo de la reproducción humana. Esta falta de contacto entre los grupos de investigación de infertilidad ha llevado a que la investigación se financie a nivel nacional, de acuerdo con las peculiaridades de cada país. Una colaboración estrecha y una mayor inversión en I + D en el campo de la reproducción humana colocaría a Europa a la vanguardia de las innovaciones en el campo y, por lo tanto, fortalecería su competitividad.

Por tanto, la relevancia del sector de la Medicina Reproductiva y la velocidad a la que crece requiere realizar un constante esfuerzo para mantenerse en altos niveles de competitividad científica global.

INCLIVA crea en el año 2015 el programa transversal en Medicina Reproductiva, que ha ido creciendo en productividad científica y presencia internacional.

### **Misión y visión**

Su misión es avanzar en el entendimiento de los procesos asociados a la reproducción humana para su aplicación traslacional, mejorando la eficiencia de los tratamientos de reproducción asistida y disminuyendo sus efectos adversos. La visión es el reconocimiento internacional por su contribución científica y tecnológica al sector de la medicina reproductiva y comunidad científica.

Este programa se compone de dos líneas principales:

1. **Caracterización molecular con resolución de célula única del útero humano** con sus implicaciones en la salud y la enfermedad.
2. **Estudio de los mecanismos de comunicación materno-embionario** y su impacto sobre la salud

Los objetivos de investigación y coordinación específicos del área de Medicina Reproductiva son:

**Objetivo 1.** Crear el mapa celular del útero humano.

**Objetivo 2.** Estudio a nivel de célula única del origen de los miomas

**Objetivo 3.** Estudio de la resistencia a la decidualización en el origen de la patología gestacional tardía.

**Objetivo 4.** Establecer los mecanismos de comunicación materno-fetal previos a la implantación embrionaria.

**Objetivo 5.** Diagnóstico precoz y tratamiento de la endometriosis y cáncer endometrial.

**Objetivo 6.** Mediadores moleculares en oncogénesis hormono-dependiente en endometrio y ovario.

**Objetivo 7.** Estrategia de éxito en la implementación de actividad física en reducción de riesgo en enfermedad crónica en la mujer.

Para alcanzar los objetivos 1,2,3 se trabajará de forma colaborativa con expertos en la caracterización a nivel de célula única y bajo el paraguas de la Comisión Europea y la iniciativa internacional Human Cell Atlas (HCA). Varias fuentes de financiación competitiva están activas para la implementación de estos objetivos, a través de principales proyectos de investigación como son:

- Human Uterus -Cell Atlas (HUTER). Acuerdo de Subvención nº 874867, Comisión Europea. 4,2M€. Coordinado por el Prof. Carlos Simón.
- Contribución materna en la patogénesis de enfermedades gestacionales tardías como la preeclampsia. Ref. RTI2018-094946-B-I00. IP: Dr. Carlos Simón
- Análisis transcriptómico a nivel de célula única y tejido endometrial completo del fallo en decidualización presente en pacientes con preeclampsia severa. Ref. PI19/01659. Instituto de Investigación Carlos III. 93.170€. IP: Dra. Tamara Garrido.
- Línea de investigación Miomas uterinos. CP19/00162 IP: Dra. Aymara Mas

El proyecto europeo HUTER se dirige a la caracterización de las células uterinas desde la perspectiva del perfil celular del endometrio y el miometrio, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Dicho perfil se llevará a cabo mediante la identificación de tipos y estados celulares a partir de patrones distintivos de expresión génica de las células individuales. También se establecerá la resolución espacial dentro del órgano y los tejidos mediante un análisis espacial de transcriptómica y proteómica altamente multiplexada de tejido intacto a partir de técnicas como inmunohistoquímica, inmunofluorescencia multiplexada entre otras. Finalmente, para optimizar e implementar el análisis multiómico de células disociadas se utilizarán técnicas de metilación de células individuales que proporcionen una imagen completa de los estados celulares y transmitan una información mecanicista detallada.

Los datos y resultados obtenidos en el proyecto HUTER sumado a las investigaciones lideradas por la investigadora emergente la Dra. Aymara Mas, Investigadora Miguel Servet I desde 2019, y la investigadora la Dra. Tamara Garrido, proporcionaron un avance significativo en el conocimiento del útero humano tanto a nivel fisiológico como en la enfermedad.

La investigadora emergente la Dra. Aymara Mas, Investigadora Miguel Servet I desde 2020, dirige la línea de investigación en miomas o fibromas uterinos. Éstos son originados a partir de las células del miometrio y constituyen el tumor ginecológico benigno más frecuente en las mujeres en edad reproductiva. Actualmente no existen

tratamientos médicos para su gestión a largo plazo, y la cirugía es la única opción desde hace un siglo. Se pretende estudiar el origen de los miomas uterinos en pacientes afectas mediante el análisis transcriptómico (single-cell RNAseq) de las células individuales que constituyen el tumor. Además, se llevará a cabo la caracterización epigenómica de los miomas uterinos a resolución de célula individual.

Su colaboración en el proyecto europeo HUTER, permitirá la generación de mapas espaciales de alta resolución de estos tumores miometriales basados en mapas de expresión transcriptómica y proteica. Los resultados esperados, permitirán estratificar con mayor precisión los miomas uterinos en una subclase molecular clínicamente relevante. A diferencia de la clasificación utilizada hasta la fecha (FIGO), basada en su localización, la clasificación molecular debe servir en el futuro para mejorar la gestión y el pronóstico a través de tratamientos personalizados. Además, la identificación de targets o biomarcadores involucrados en los principales mecanismos de acción tumorigénica que permitan un posible tratamiento- no quirúrgico, más específico para cada tipo de tumor.

Respecto al objetivo 4, el grupo dirigido por el Dr. Felipe Vilella, investigador Miguel Servet II, ha demostrado la existencia de la comunicación materno-embrial durante el proceso preimplantatorio. Concretamente se ha descrito cómo el endometrio materno secreta miRNAs al líquido endometrial y diferentes tipos de vesículas que contienen diferentes tipos de moléculas (material genético, proteínas, lípidos etc). Las células del trofoectodermo del embrión internalizan dichas vesículas o los miRNAs que son procesados por las células del embrión provocando cambios a nivel transcriptómico y/o epigenético en el embrión (Vilella, et al 2016, Simon et al 2018, Balaguer et al 2019.). En el programa 2020 – 2024, se generará el Modelo de útero humano in vitro usando la tecnología Organ-on-a-chip: para poder entender mejor los mecanismos de comunicación materno-fetal se utilizará una nueva tecnología que pretende mimetizar la compleja fisiología y microambiente de un tejido a través del control espacio-temporal de la arquitectura del tejido teniendo en cuenta su dinámica de fluidos. Para este objetivo trabajaremos con un sistema que sea lo suficientemente robusto para mimetizar el endometrio humano y el espacio preconcepcional, sin tener que recurrir a modelos animales. Este sistema ha sido creado y es distribuido por la compañía Emulate, INC (<https://www.emulatebio.com>). Publicaciones independientes en prestigiosas revistas indexadas (Science Translational Medicine PMID: 31694927, Stem Cell Reports PMID: 29576540, entre otros) citan el uso de este sistema para emular el hígado, el intestino, los riñones y los vasos sanguíneos. Así pues, planeamos usar el sistema Emulate para mimetizar el endometrio humano y predecir cómo responde el tejido endometrial a la implantación embrionaria.

Para lograr el objetivo propuesto se utilizarán chips de dos canales donde se colonizarán el canal superior con células primarias de epitelio endometrial y el canal inferior con células primarias estromales tal y como ocurre fisiológicamente en el endometrio. Para ello, obtendremos biopsias endometriales, que procesaremos en nuestro laboratorio para separar las fracciones epiteliales y estromales. Las diferentes fracciones se usarán para sembrar los dos canales diferentes del biochip. Los chips se mantienen bajo perfusión constante de medio fresco a través de los canales superior e inferior, y los dos canales están conectados por una membrana semipermeable que deja la comunicación entre los distintos tipos celulares del chip. Con este sistema podemos recuperar tanto el

medio de cultivo que ha estado en contacto con las diferentes células, como las células en sí mismas para poder realizar estudios de célula única. Para mimetizar el proceso de implantación, usaremos blastoides humanos, procedentes de células madre pluripotenciales, han sido descritos recientemente en el laboratorio del Prof. Izpisua-Belmonte en el Salk Institute (Ii et al. 2019), en nuestro laboratorio tenemos una colaboración científica con el Dr. Izpisua-Belmonte. Utilizaremos tanto muestras de pacientes fértiles como infértils con patologías endometriales putativas como endometriosis, fallo recurrente de implantación, pérdida recurrente de embarazo o endometritis crónica que se modelarán usando el sistema Organ on chip para así mejorar aún más nuestra comprensión de la biología de implantación humana y el diálogo materno-fetal.

## 6.2-. Análisis DAFO

### **Oportunidades: situaciones externas, factores socioeconómicos, políticos, culturales.**

- Incremento considerable del mercado de la reproducción asistida, con más de 500.000 ciclos de fertilización in vitro anual, pero cuya tasa de éxito sigue siendo baja (25-30%), indicando la necesidad de la investigación en el sector para incrementar su eficacia.
- Perspectiva de incremento en la financiación pública europea y estatal para la I+D en salud.
- Europa es el continente con la tasa de fecundidad total más baja, por lo que la infertilidad se está convirtiendo en un problema de salud pública, que acelera las políticas e inversión en el sector.
- El tejido productivo en el área de la reproducción humana y la biotecnología es cada vez más relevante, facilitando establecer colaboraciones pública-privada que aceleren la transferencia de los resultados de investigación.
- Durante la pasada década, importantes investigaciones y desarrollos en el sector, permiten ahora una I+D más acelerada, relevante y con TRLs más cercanos a mercado, lo que se traduce en una investigación traslacional inmediata en el ámbito clínico.

### **Amenazas a las que se enfrenta el programa transversal de investigación.**

La baja consideración de los problemas de infertilidad como un problema de salud pública, con bajos presupuestos destinados a medicina reproductiva en el SNS.

- La formulación de políticas en esta área sigue siendo responsabilidad exclusiva de los estados miembros de la UE y no existe una política comunitaria. Esto genera una amplia variabilidad en la atención reproductiva transfronteriza dentro de Europa, dificultando la armonización de datos y el avance del conocimiento para transferirlo al cuidado del paciente.
- Falta de financiación específica para la financiación en Medicina Reproductiva en España y Europa.

- La competencia de otros grupos de investigación pública o privada que desarrollen ideas y productos o servicios similares a los que se proponen en nuestro programa.

### **Fortalezas: elementos diferenciadores que le permiten adaptarse y aprovechar las ventajas que ofrece el Entorno**

- Experiencia profesional (konw how), reconocida a nivel internacional, con la que cuentan los grupos que forman parte de este programa transversal en Medicina reproductiva.
- Aumento en la masa crítica investigadora en este campo de investigación: en los últimos años los planes de investigación a nivel nacional han promovido la consolidación y crecimiento de los grupos existentes.
- La colaboración con grupos afines internacionales se ha visto reforzada en los últimos años.
- Se ha reforzado la colaboración entre investigadores/grupos básicos y clínicos que permite la implementación clínica de los proyectos del área.
- En general, los grupos del área cuentan con mayores y mejores recursos técnicos, humanos y de captación de fondos para acometer las futuras investigaciones.

### **Debilidades actuales del área**

- la absorción por actividades clínicas y docentes de buena parte del tiempo de los investigadores del área reduce significativamente el tiempo dedicado a investigación.
- Precariedad laboral especialmente en investigadores en formación (predoctorales) que concluye en la pérdida de talento.

### **6.3-. Grupos participantes en el Programa**

#### **Coordinadores del programa**

<b>Investigador principal</b>	<b>Institución</b>	<b>Denominación del Grupo</b>	<b>Principal aportación científica al programa</b>
Dr. Carlos Simón	UV/Fund. Igenomix	Medicina Reproductiva	Creación del mapa celular del útero humano.
Dr. Felipe Vilella	INCLIVA	Comunicación materno-fetal	Comunicación materno-fetal

#### **Participantes del programa**

<b>Investigador principal</b>	<b>Institución</b>	<b>Denominación del Grupo</b>	<b>Principal aportación científica al programa</b>
Dr. Antonio Cano	UV/HCUV	Salud de la Mujer	Metabolismo óseo en la mujer

			Citoquinas implicadas en oncogénesis hormonodependiente en endometrio y ovario.  Impacto en salud mujer de implementación actividad física
Dr. Raúl Gómez	INCLIVA	Diagnóstico Precoz de la Endometriosis y el Cáncer Endometrial	Agentes inmunomoduladores en el diagnóstico precoz y tratamiento de la endometriosis y el cáncer de endometrial.
Dra. Aymara Mas	INCLIVA	Investigadora emergente en GI en Medicina Reproductiva	Estudio a nivel de célula única del origen de los miomas

#### Servicios Clínicos Asociados del programa

Investigador principal	Institución	Servicio Clínico
Dr. Francisco Raga	HCUV	Ginecología y Obstetricia
Dr. David Navarro	HCUV	Microbiología

#### Colaboraciones externas nacionales e internacionales

Investigador principal	Institución	Principal aportación científica al programa
Dr. Sarah Teichmann and Dr. Roser Tormo-Vento	Wellcome Sanger Institute	Genómica de célula única
Dr. David Monk	University of East Anglia	Epigenética
Dr. Cecilia Lindskog	Uppsala University	Proteómica
Dr. J. Carlos Izpisua	Salk Institute	Ingeniería genética
Dr. Stephen R. Quake	Stanfor University	Microfluídrica y aislamiento de célula única
Dr. Linda Griffith	MIT	Organoides 3D
Dr. Andres Salumets	Tartu University	Medicina Reproductiva

#### 6.4-. Líneas de investigación del Programa

Las líneas de investigación del área comprenden tanto estudios básicos, con los que se adquirirán nuevos conocimientos y que permitirán potencialmente abrir nuevas líneas de investigación relacionadas, como estudios o proyectos traslacionales tales como

ensayos clínicos y de desarrollo de productos o protocolos clínicos que tienen una clara aplicabilidad inmediata tanto al sector productivo como a la práctica clínica rutinaria. Ejemplo de estos proyectos son el desarrollo de un test o protocolo de diagnóstico de la endometritis crónica, miomas uterinos y el desarrollo de un test predictivo de preeclampsia.

#### **Estudio de la receptividad endometrial y mapa celular del útero humano.**

Investigaciones previas utilizando la tecnología de microarrays, han permitido establecer una firma transcriptómica de receptividad endometrial humana. Usando biopsias endometriales, hemos publicado estos hallazgos en 20 artículos científicos. En la actualidad, se trabaja en nuevos métodos mínimamente invasivos que se puedan correlacionar con los días del ciclo de mayor receptividad endometrial, abriendo, por lo tanto, un nuevo campo de estudio para el análisis de los cambios experimentados por el endometrio durante el ciclo menstrual manteniendo un novedoso enfoque no invasivo.

Además, se participa en la iniciativa internacional Human Cell Atlas a través del proyecto HUTER con financiación europea, cuyo objetivo es caracterizar a nivel de célula única el útero humano en condiciones fisiológicas. Crearemos así el primer mapa celular del útero, de gran relevancia para la comunidad científica y futuras investigaciones en el campo.

#### **Comunicación materno-fetal.**

En esta línea de investigación se ahondará en el conocimiento de la comunicación materno-fetal y en entender cuál es el mecanismo y cómo influyen estas moléculas secretadas por la madre al embrión. Parte de las investigaciones previas se ha visto que, durante el proceso preimplantatorio, el endometrio secreta miRNAs y diferentes tipos de vesículas que son capaces de internalizarse en las células del embrión modificando al embrión justo en el momento antes de iniciar el embarazo. Para poder entender mejor los mecanismos de comunicación materno-fetal se utilizará una nueva tecnología que pretende mimetizar la compleja fisiología y microambiente de un tejido a través del control espacio-temporal de la arquitectura del tejido teniendo en cuenta su dinámica de fluidos. Para este objetivo se trabajará con un sistema que sea lo suficientemente robusto para mimetizar el endometrio humano y el espacio preconcepcional, sin tener que recurrir a modelos animales. Este sistema ha sido creado y es distribuido por la compañía Emulate, INC (<https://www.emulatebio.com>). Publicaciones independientes en prestigiosas revistas indexadas (Science Translational Medicine PMID: 31694927, Stem Cell Reports PMID: 29576540, entre otros) citan el uso de este sistema para emular el hígado, el intestino, los riñones y los vasos sanguíneos. Así pues, se usará el sistema Emulate para mimetizar el endometrio humano y predecir cómo responde el tejido endometrial a la implantación embrionaria. Se obtendrán biopsias endometriales y se procesarán para separar las fracciones epiteliales y estromales con las que se colonizarán los chips Emulate. Con este sistema podemos recuperar tanto el medio de cultivo que ha estado en contacto con las diferentes células, como las células en sí mismas para poder realizar estudios de célula única. Para mimetizar el proceso de

implantación, se usarán blastoides humanos, procedentes de células madre pluripotenciales, descritos recientemente en el laboratorio del Prof. Izpisua-Belmonte en el Salk Institute (li et al. 2019), con el que mantenemos una colaboración científica. Utilizaremos tanto muestras de pacientes fértiles como infértilas con patologías endometriales putativas como endometriosis, fallo recurrente de implantación, pérdida recurrente de embarazo o endometritis crónica que se modelarán usando el sistema Organ on chip para así mejorar aún más nuestra comprensión de la biología de implantación humana y el diálogo materno-fetal.

#### **Papel del microbioma endometrial en reproducción.**

El Proyecto Microbioma Humano ha puesto de manifiesto la relación entre los microorganismos que habitan el cuerpo humano, y sus genomas, en los distintos procesos fisiológicos y patológicos humanos (Human Microbiome Project Consortium, 2012). El avance de las tecnologías de secuenciación masiva ha permitido la caracterización de poblaciones bacterianas en los distintos nichos corporales, incluso aquellos que tradicionalmente se habían considerado estériles, revelando la importancia de detectar microbiomas disbióticos o patogénicos para mejorar el manejo clínico en distintos campos de la medicina.

Se ha descrito la existencia del microbioma endometrial y demostrado que pacientes de reproducción asistida con disbiosis de la cavidad uterina presentan peores resultados reproductivos. Estos resultados sugieren que las desviaciones patogénicas de bacterias del género *Lactobacillus* en el endometrio podrían jugar un papel en la infertilidad (Moreno et al., 2016).

El objetivo de esta línea consiste en estudiar la relación entre el microbioma endometrial y la reproducción humana, aplicando técnicas de microbiología molecular para investigar el papel del microbioma endometrial en infertilidad y complicaciones obstétricas como fallo de implantación, aborto recurrente, parto prematuro, etc. Además, la presencia de ciertas especies bacterianas en el endometrio puede causar infección o inflamación (endometritis). Se está trabajando en el desarrollo de nuevos protocolos de diagnóstico de la Endometritis crónica menos invasivos, más específicos, adecuados y fiables, basados en técnicas moleculares para mejorar el diagnóstico y pronóstico de pacientes infértils.

#### **Diagnóstico precoz de preeclampsia y otras complicaciones del embarazo.**

La preeclampsia es una complicación médica que afecta al 5-10% de todos los embarazos. El único tratamiento eficaz es la terminación de la gestación, lo cual cursa con la aparición de secuelas en las madres e hijos. Está ampliamente demostrado que la placenta juega un papel central en la etiología de la enfermedad. No obstante, novedosamente hemos demostrado que existe una deficiencia en la decidualización/preparación del estroma endometrial de pacientes que han sufrido una preeclampsia previa, así como, en la placenta de mujeres con preeclampsia tras el parto. Estos defectos moleculares durante la decidualización pueden explicar el impacto negativo de la invasión embrionaria y del desarrollo placentario cuando el embarazo se establece. Considerando nuestro descubrimiento de la contribución materna al desarrollo de la preeclampsia, nos planteamos poder identificar una firma transcriptómica endometrial para usarla como base de una herramienta que detecte de forma precoz la aparición de la enfermedad.

### **“Estudio a nivel de célula única del origen de los miomas uterinos”:**

La heterogeneidad intratumoral representa uno de los mayores retos en oncología y biología tumoral. De hecho, las interacciones entre las células, así como los mecanismos locales y autónomos dentro del microambiente del tumor, podrían ser fundamentales para una mejor comprensión del origen y evolución de los miomas uterinos.

En ese sentido, se ha demostrado la existencia de una población iniciadora de tumores en los LM (Mas et al., 2012). Además, gracias a tecnologías emergentes como la secuenciación del ARN de célula única (del inglés single-cell RNA seq), que combina técnicas de aislamiento de una sola célula con el RNA-seq, se han podido identificar jerarquías de desarrollo celular, programas de resistencia a fármacos y patrones de infiltración inmunológica relevante para la biología, diagnóstico y terapia de tumores.

Basándonos en esas premisas, lo que se pretende con el programa propuesto, es llevar a cabo un análisis transcriptómico de célula única (scRNAseq) en los miomas uterinos para comprender los mecanismos moleculares y celulares involucrados en el desarrollo de estos tumores miometriales a nivel individual.

La información derivada de este proyecto podría conducir a la identificación de las rutas genéticas que explican la patogénesis de estos tumores miometriales, permitiendo, además, clasificar con mayor precisión cada uno en una subclase clínicamente relevante, evaluar su clonalidad, así como el potencial de recurrencia, pudiendo dar pistas sobre su prevención. Finalmente, podría implicar también, un cambio en el enfoque de las intervenciones terapéuticas, de la masa celular total del mioma a una población de células pequeñas, transformando así el campo de la biología uterina y la medicina hacia moléculas específicas en vías concretas.

### **Diagnóstico Precoz y Tratamiento de la Endometriosis y el Cáncer Endometrial**

En esta línea se ha estado estudiando el papel de los agentes antiangiogénicos sobre distintas patologías ginecológicas de alta prevalencia. Durante los próximos años pretende abordar el papel de agentes inmunomoduladores en el diagnóstico precoz y tratamiento de la endometriosis y el cáncer de endometrial.

### **Factores moleculares implicados en el inicio y progresión de tumores hormono-dependientes en endometrio y ovario**

Las hormonas ováricas, estrógenos y progestágenos, están implicados en el desarrollo de tumores en endometrio y mama, respectivamente. El riesgo de malignización en el ovario también se potencia por estrógenos. Inestabilidad en genes guardianes como los BRCA aumentan el riesgo de cáncer de mama y ovario. El sustrato molecular parece mediado por citoquinas de la familia de TNF, específicamente RANK/RANKL. El mecanismo está bien descrito en mama, pero menos en endometrio y ovario. Paralelamente, RANK y RANKL se comportan como biomarcadores de agresividad tumoral, en lo que parece un mecanismo en parte desligado con la propia tumorigénesis.

### **Implementación de actividad física como estrategia de mejora de indicadores de salud en la mujer.**

La necesidad de mejorar la salud y calidad de vida es una necesidad a nivel global, y más específicamente en países como España, donde hay una larga expectativa de vida. La

medicalización de la reducción de riesgo de enfermedad ha conseguido hitos destacados, pero la implementación de actividad física de forma regular ha mostrado protección general, y específicamente, en las patologías de género (osteoporosis, síndrome metabólico, etc.) de la mujer de edad media y avanzada. Su implementación es limitada, pero puede mejorar con un uso racional de la integración de recursos sanitarios, a nivel primario y especializado. La implementación de nuevas tecnologías y la modulación de la acción orientada de profesionales redundará en mejores tasas de éxito.

#### 6.5-. Contribución al Sistema Nacional de Salud

El objetivo general del programa transversal de Medicina Reproductiva es fomentar la generación de conocimiento que contribuya a mejorar la calidad de la atención en Medicina Reproductiva del SNS. Para ello, todas las líneas de investigación propuestas identifican las necesidades de actuación prioritarias en el área tras valorar la pertinencia y viabilidad de los objetivos propuestos en cada una de ellas.

Con la consecución de este programa pretendemos profundizar en nuestro conocimiento del útero humano. La creación del mapa celular del útero humano será un recurso crucial para la comunidad científica ya que ayudará a definir las bases celulares de la salud y la enfermedad, permitiendo la asistencia sanitaria y el rápido desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico, pronóstico y terapéuticas.

El útero tiene un papel crucial en la reproducción. La baja tasa de éxito de los tratamientos de reproducción asistida, como la técnica de fertilización in vitro, a pesar de la transferencia de embriones euploides y de buena calidad, pueden explicarse por el papel del útero. Por ejemplo, nuestros resultados preliminares apuntan a que el microbioma endometrial tiene un papel en la infertilidad. El útero también tiene su implicación en la mortalidad y morbilidad materna e infantil, como hemos podido demostrar con nuestro trabajo que relaciona una deficiente decidualización del endometrio humano en la condición obstétrica más prevalente, la Preeclampsia. Por último, el útero tiene relevancia también en la salud de la mujer: diferentes afecciones patológicas uterinas, congénitas o adquiridas, benignas o malignas, tienen un impacto significativo en la salud de las mujeres y / o su calidad de vida. Por ejemplo, los miomas uterinos, que son tumores benignos del músculo liso con una prevalencia de ~70% de las mujeres en edad reproductiva. Estos tumores producen complicaciones que afectan a la salud y calidad de vida de las mujeres. De ahí, el gran impacto del programa “Estudio a nivel de célula única del origen de los miomas uterinos”, pues supone la interacción de los ámbitos clínicos y tecnológicos para abordar una necesidad clínica como conocer la etiología de los miomas uterinos y su clasificación precisa y objetiva en subclases clínicamente relevantes, de cara a un abordaje diagnóstico y terapéutico más personalizado.

Por último, cabe destacar la carga financiera que suponen los tratamientos de infertilidad tanto para los pacientes como para el SNS. Mejorar las tasas de éxito de los tratamientos reducirá el número de ciclos de reproducción asistida y esto se traducirá por tanto en un menor gasto para la administración.

## 6.6-. Innovaciones previstas

A partir de este programa transversal en Medicina Reproductiva se espera:

- Realizar solicitudes de patente en al menos la mitad de las líneas de investigación propuestas.
- La traslación de los resultados de las investigaciones en nuevos productos y servicios, en al menos un tercio de las líneas de investigación propuestas.

Las líneas de investigación propuestas se dirigen en su mayoría a resolver necesidades diagnósticas de enfermedades o condiciones patológicas que suponen un coste importante para el SNS, como son la infertilidad, preeclampsia, endometriosis, cáncer endometrial y miomas. Entendemos pues que de manera directa la transferencia de nuestros resultados a la práctica clínica supondría una reducción de costes y una ayuda en la toma de decisiones de los servicios del SNS y a mejoras en el servicio asistencial en el área de medicina reproductiva, ginecología, obstetricia y salud de la mujer.

Como ejemplo, la preeclampsia es la principal causa de afectación de la salud del embarazo, afectando al 5-8% de todos los embarazos y que puede causar complicaciones potencialmente mortales y secuelas importantes tanto para la madre como para el niño. Los costos de atención de la PE como de las complicaciones asociadas a esta patología representan por tanto una carga económica importante para los sistemas de salud. Las investigaciones propuestas se dirigen al desarrollo de una herramienta diagnóstica y preventiva de la aparición de la preeclampsia. El mayor impacto de esta línea de investigación es su alta traslacionabilidad de los resultados previstos a la clínica. La identificación precoz del riesgo de tener preeclampsia permitiría la identificación temprana del grupo de pacientes asintomáticos de alto riesgo, una mayor vigilancia de embarazos de alto riesgo, aumento de posibilidad de intervención de mayor alcance, o adoptar medidas profilácticas como por ejemplo un mayor control ginecológico y el inicio temprano de medicamentos, así como, intentar aplicar terapias destinadas a paliar o eliminar el impacto de esta enfermedad. Esta línea de investigación parte de resultados previos que han dado lugar a la patente “Methods and devices for detecting biomarkers associated with preeclampsia” (WO2019048927A2)

Otro ejemplo de traslacionabilidad clínica es la ejecución de la línea de investigación de los miomas uterinos. Ésta requiere de conocimientos avanzados en ginecología, oncología y el uso de secuenciación masiva avanzada acoplada a un tratamiento de datos bioinformáticos complejo que permite el análisis multidimensional de datos. De este modo, la traslación de dicho programa a la clínica consistiría en hacer extensible los conocimientos generados a los servicios de ginecología oncológica y obstetricia del SNS para la creación de un programa de prevención y desarrollo de estos tumores benignos. Ello podría implicar también, un cambio en el enfoque de las intervenciones terapéuticas, permitiendo el desarrollo e implementación de terapias más dirigidas y personalizadas a través de targets o biomarcadores.

De este modo, si los conocimientos generados en las diferentes líneas de investigación del programa de Medicina Reproductiva son susceptibles de ser protegidos industrialmente, se someterán a evaluación de patentabilidad antes de su comunicación y diseminación. Además, todos los grupos implicados participan activamente en

proyectos colaborativos con empresas del sector, con lo que se agilizará la explotación del conocimiento derivado.

### 6.7 Perspectiva de género en la investigación

La reproducción, aunque mayoritaria, no es exclusiva de la mujer, y por tanto se ha tenido en cuenta la perspectiva de género en la elección de las líneas de investigación propuestas: todas las líneas de investigación recogidas en el área de Medicina Reproductiva están centradas por y para la mujer.

Principales consideraciones previstas para la perspectiva de género en el Área de Medicina Reproductiva:

- muchos de los proyectos planteados que se enmarcarán en las líneas de investigación propuestas, son exclusivos de pacientes femeninas, principalmente porque se enfocan al sistema reproductivo femenino. Por tanto, hay una discriminación positiva hacia el sexo femenino.
- Se contempla la transferencia de sus resultados a las necesidades específicas de las mujeres, y para ello se propone: i) la realización de ensayos clínicos para elevar los estudios a un entorno relevante, ii) una colaboración activa con asociaciones de pacientes y iii) actividades de comunicación y difusión centradas hacia la mujer y salud reproductiva.
- en el abordaje de los proyectos se primará como primera indicación sobre una subpoblación femenina desfavorecida (la mujer infértil) y el abordaje del impacto sobre la población femenina no sólo en salud reproductiva, sino también en aspectos éticos y sociales.

Uno de los derechos básicos de las mujeres en materia de salud reproductiva es el derecho a la información y a decidir libremente. Esto implica ofrecer a las mujeres las alternativas basadas en la evidencia científica para que puedan tomar decisiones informadas y de forma autónoma sobre el cuidado que desean recibir. Generar conocimiento y comunicarlo es el objetivo principal de las investigaciones del programa transversal en Medicina Reproductiva.

Por último, cabe destacar que todos los miembros de los equipos investigadores del área de Medicina Reproductiva están comprometidos con la igualdad de género y el personal involucrado en los proyectos tanto como el personal de nueva contratación será seleccionado en base a la experiencia y capacidades profesionales, independientemente del género del candidato, y promoviendo la igualdad.

### 6.8-. Indicadores de interrelación

<b>INDICADOR</b>	<b>VALOR ANUAL</b>
Número de publicaciones firmadas por miembros de dos o más grupos del programa en revistas indexadas.	3
Número de publicaciones en CONGRESOS NACIONALES y/o INTERNACIONALES	2
Número de tesis doctorales co-dirigidas dentro del Programa Transversal	2
Número de proyectos europeos en los que se ha participado como IPs principales o colaboradores	5
Número de proyectos nacionales de I+D+i en los que se ha participado como IPs	10
Ayudas captación RRHH	5
Número de Proyectos de Fundaciones privadas y empresas	5

## 7-. Programa en Envejecimiento y enfermedades asociadas

### 7.1-. Introducción y Objetivos

Este programa transversal tiene la prioridad de mejorar la calidad de vida de las personas mayores y promocionar en lo posible la longevidad. El envejecimiento de la población supone un reto para los sistemas de salud actuales ya que la población mayor de 65 años contribuye, en un porcentaje muy significativo, al gasto sanitario. A medida que la expectativa de vida aumenta, también lo hacen las enfermedades asociadas al envejecimiento. En este contexto, ha surgido el concepto de “Healthspan” (calidad de vida). Somos muchos los investigadores y profesionales de la salud que consideramos que los esfuerzos por alargar la vida a expensas de provocar una discapacidad física o psíquica severa son erróneos y, por el contrario, debemos centrarnos en alargar la parte de la vida durante la cual somos capaces de mantener la autonomía, la independencia, la productividad y el bienestar. Una idea directriz central en este programa es que las personas que alcanzan una longevidad excepcional (por ejemplo, los centenarios) sirven como modelo de envejecimiento satisfactorio. Por otro lado, se considera que la expresión más problemática del envejecimiento poblacional es la condición clínica de la fragilidad ya que una parte importante del colectivo de personas mayores presenta criterios de fragilidad. Aproximadamente, un cuarto de las personas mayores de 85 años se estima que son frágiles. La fragilidad es un síndrome geriátrico caracterizado por un aumento de la vulnerabilidad a las agresiones externas, como resultado de una alteración de las reservas fisiológicas de múltiples sistemas, lo cual origina dificultades para mantener la homeostasis.

Pretendemos identificar dianas moleculares específicas para poder intervenir de manera concreta y racional para mejorar la calidad de vida de las personas mayores.

Para ello, el INCLIVA cuenta con una enorme ventaja que es la gran integración que existe, por proximidad y por intereses, entre el Hospital Clínico Universitario de Valencia y la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia. Este marco permite la intensa colaboración entre los grupos de investigación básica que desarrollan los posibles biomarcadores asociados al envejecimiento saludable, la fragilidad o enfermedades asociadas al envejecimiento y los grupos de investigación clínica, que por una lado aportan muestras de los sujetos, y por otro pueden trasladar al paciente aquellos resultados que hayan sido interesantes a nivel de investigación básica.

Además, en el INCLIVA se encuentra registrado el primer y único GRUPO ESPAÑOL PARA EL ESTUDIO DE CENTENARIOS que cuenta con grupos de investigación que trabajan en este campo distribuidos en diferentes comunidades españolas.

#### **Objetivo General**

Avanzar en el entendimiento de los mecanismos que regulan el envejecimiento y las enfermedades asociadas al mismo, haciendo especial hincapié en la fragilidad y la longevidad extrema, para comprender las bases de envejecimiento saludable y potenciarlo entre la población.

### **Objetivos específicos**

- Determinación de parámetros de estrés oxidativo e inflamación asociados al envejecimiento saludable, a la fragilidad y a enfermedades asociadas al envejecimiento (principalmente cardiovasculares y neurodegenerativas)
- Determinación de biomarcadores genéticos (microRNAs, mRNAs y SNPs) asociados al envejecimiento saludable, a la fragilidad y a enfermedades asociadas al envejecimiento (principalmente cardiovasculares y neurodegenerativas)
- Determinación de biomarcadores epigenéticos asociados al envejecimiento saludable, a la fragilidad y a enfermedades asociadas al envejecimiento (principalmente cardiovasculares y neurodegenerativas)
- Determinación de biomarcadores metabolómicos asociados al envejecimiento saludable, a la fragilidad y a enfermedades asociadas al envejecimiento (principalmente cardiovasculares y neurodegenerativas)
- Protocolos de ejercicio físico y otras intervenciones de vida saludable para la prevención de la fragilidad.

### **Misión del programa transversal de investigación**

La misión del programa transversal en envejecimiento y enfermedades asociadas es contribuir a la mejora de la calidad de vida de las personas mayores. El objetivo no es solo aumentar la longevidad sino de que se alcance la máxima longevidad con gran calidad de vida, retrasando la fragilidad y previniendo la dependencia.

### **Visión del programa transversal de investigación, horizonte y objetivos a alcanzar**

La visión de este programa transversal es encontrar distintas intervenciones que consigan actuar de una manera satisfactoria en la calidad de vida de las personas mayores aumentando, por tanto, el envejecimiento satisfactorio. Para ello se pretende:

- Encontrar nuevos biomarcadores de fragilidad que permitan intervenir con el objetivo de retrasar la dependencia de las personas mayores
- Encontrar nuevos biomarcadores de distintas enfermedades asociadas al envejecimiento, en la medida de lo posible en fases tempranas de las mismas para poder abordarlas clínicamente de forma más satisfactoria.
- Determinar las características genéticas que hacen de los centenarios el modelo de envejecimiento más saludable con el objetivo de buscar estrategias factibles (nutricionales, fisiológicas, farmacológicas) para reproducir estas características
- Determinar protocolos de ejercicio físico y otras intervenciones de vida saludable apropiados para retrasar la aparición de la fragilidad.

### **Importancia y alcance del programa**

El programa transversal de envejecimiento y enfermedades asociadas tiene una gran importancia. La inversión de la pirámide de población hace que por primera vez en la historia haya más personas mayores que adolescentes. Es del mayor interés para el bienestar de los individuos y para la sociedad, que entendamos los mecanismos asociados al envejecimiento y que sepamos tratar las enfermedades asociadas al mismo.

Es opinión generalizada en los expertos que es mucho más importante que entendamos los mecanismos de envejecimiento para poder intervenir y evitar la considerable cantidad de sufrimiento que se asocia a un mal envejecimiento. Si curásemos todas las enfermedades solamente alargaríamos la longevidad unos quince años. Incluso algunas de las enfermedades más estudiadas, como las cardiovasculares, si se curasen completamente, solo aumentaría la longevidad solo unos pocos años. Y además, esto no nos mejoraría la calidad general de vida del paciente que puede estar sujeto a otros de los muchos males que se asocian al envejecimiento no saludable. Por lo tanto, en este programa hacemos énfasis en la mejora de la calidad de vida con dos aspectos fundamentales: el primero, retrasar y en la medida de lo posible, evitar la fragilidad. En el segundo caso, hacemos hincapié en evitar la dependencia. Esto causa una enorme carga social y, en nuestra opinión más importante, una enorme carga personal para las personas mayores que lo sufren.

Naturalmente, prestamos atención a las enfermedades asociadas al envejecimiento como las enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares que suponen a nivel individual un gran sufrimiento para las personas que las padecen.

Mediante el conocimiento de los mecanismos de envejecimiento saludable, podríamos intentar intervenir en los mismos para una mayor calidad de vida de las personas mayores.

Nuestro programa contempla el estudio de los biomarcadores, desde lo relacionados con el estrés oxidativo hasta inflamatorios, genéticos, epigenéticos o metabolómicos.. Mediante las medidas “high output”, es decir, alto rendimiento que desde el punto de vista analítico también estamos abordando en el INCLIVA, nos permitirá determinar si las intervenciones que hacemos a nuestros pacientes están siendo efectivas. Además, dado que el envejecimiento es altísimamente individual, se trata de hacer una medicina personalizada y estimular en cada individuo o grupo de individuos aquellas intervenciones que puedan ser más eficaces siempre estudiando los marcadores de envejecimiento saludable.

## 7.2-. Análisis DAFO

### **Oportunidades: situaciones externas, factores socioeconómicos, políticos, culturales.**

El estudio del envejecimiento saludable es una de las acciones estratégicas entorno a las cuales se articulan los intereses del H2020 de la Unión Europea. En ese sentido, este programa transversal se va a poder beneficiar de la posibilidad de recibir financiación de fondos europeos y de poder interrelacionarse con un amplio elenco de científicos europeos que trabajen en temas afines.

### **Amenazas a las que se enfrenta el programa transversal de investigación.**

La principal dificultad a la que se enfrenta el desarrollo de este proyecto se deriva de la actual situación socio-económica. Claramente ha habido una merma de la inversión pública en investigación. Ello podría redundar en una menor competitividad ya que hoy en día es necesario tener acceso a reactivos y técnicas relevantes, las cuales presentan un coste notable. Asimismo es muy preocupante la falta de financiación en personal de

investigación tanto de técnicos de apoyo como de jóvenes investigadores. Ello conducirá a un enlentecimiento en la obtención de resultados y, por tanto, afectará a la productividad científica.

### **Fortalezas: elementos diferenciadores que le permiten adaptarse y aprovechar las ventajas que ofrece el Entorno**

Los grupos pertenecientes a esta línea transversal tienen una naturaleza multidisciplinar al estar constituido por investigadores clínicos y básicos procedentes de distintas licenciaturas (médicos, químicos, farmacéuticos, bioquímicos o biólogos). Además, los diferentes miembros de los equipos de investigación tienen experiencia en el manejo de distintas técnicas para los estudios epigenéticos, de biología molecular y celular, conocimientos de genómica y metabolómica con los que no todos los investigadores del INCLIVA pueden estar familiarizados.

Como ya se ha comentado, el INCLIVA cuenta con el registro del primer y único GRUPO ESPAÑOL PARA EL ESTUDIO DE CENTENARIOS en el que se incluyen diversos grupos de toda España y algunos de ámbito internacional como la cohorte de Cerdeña (una de las 5 *blue zones* del mundo).

Además, el coordinador del programa pertenece a la Red de Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF) del ISCIII y forma parte del equipo de investigación del proyecto europeo FRAILOMICS, ambos dedicados al estudio de la fragilidad y sus posibles biomarcadores.

En cuanto a técnicas y tecnologías, por un lado el grupo de investigación dispone de las tecnologías más avanzadas para realizar los diferentes estudios establecidos, ya que cuenta con infraestructuras presentes en sus propios laboratorios como con aquellas disponibles en la Unidad Central de Investigación de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia. Además, los grupos que pertenecen a esta línea transversal poseen una gran experiencia en el manejo de distintas técnicas para la caracterización de mediadores inflamatorios y del perfil de estrés oxidativo tanto en modelos animales como en muestras humanas.

La mayoría de los grupos de investigación presenta solvencia económica gracias a la financiación recibida en convocatorias competitivas tanto a nivel de comunidad autónoma, nacional o europeo. Igualmente, muchos de ellos obtienen financiación privada a través de contratos con la industria farmacéutica o proyectos obtenidos y financiados por entidades privadas.

Finalmente, la mayoría de los integrantes de esta línea transversal han recibido formación en relevantes centros extranjeros, con lo que existen numerosas colaboraciones establecidas tanto dentro como fuera de nuestro país que redundan en una mejor calidad de la investigación biomédica llevada a cabo.

### **Debilidades.**

Como ya se ha comentado, la principal dificultad a la que se enfrenta el desarrollo de este proyecto se deriva de la actual situación socio-económica, especialmente después de la pandemia por la enfermedad COVID-19. Claramente ha habido una merma de la inversión pública en investigación. Ello podría redundar en una menor competitividad ya que hoy en día es necesario tener acceso a reactivos y técnicas relevantes, las cuales

presentan un coste notable. Asimismo, es muy preocupante la falta de financiación en personal de investigación tanto de técnicos de apoyo como de jóvenes investigadores.

### 7.3-. Grupos participantes en el Programa

#### Coordinadores del programa

Investigador principal	Institución	Denominación del Grupo	Principal aportación científica al programa
Dr. José Viña	UV	Envejecimiento y ejercicio físico	Estudio de la fragilidad y su transición a la dependencia
Dra. Consuelo Borrás	UV	Envejecimiento Saludable	Envejecimiento excepcional: centenarios
Dra. Mª Carmen Gómez Cabrera	UV	Ejercicio, Nutrición y Estilo de Vida Saludable	Ejercicio físico para un envejecimiento saludable

#### Participantes del programa

Investigador principal	Institución	Denominación del Grupo	Principal aportación científica al programa
Dra. Carmina Montoliu	INCLIVA	Deterioro Neurológico	Biomarcadores enfermedades neurodegenerativas
Dra. Mª Jesús Sanz	UV	Inflamación	Determinación de parámetros de inflamación
Dr. Miguel Ángel García Pérez	UV	Genética de la Osteoporosis	Osteoporosis y envejecimiento
Dr. Josep Redón	HCUV/UV	Riesgo cardiom metabólico y renal	Fragilidad y síndrome coronario agudo
Dr. Guillermo Sáez	UV	Patología Oxidativa	Determinación de parámetros de estrés oxidativo
Dr. Federico Pallardó	UV	Fisiopatología celular y orgánica del estrés oxidativo	Determinación de factores epigenéticos
Dr. Juan Sanchis	HCUV/UV	Cardiología clínica	Fragilidad y síndrome coronario agudo
Dr. Carlos Hermenegildo	UV	Células Endoteliales	Reactividad vascular y función endotelial en el envejecimiento
Dr. Jorge Navarro	HCUV	Atención primaria y cardiometabolismo	Reclutamiento de pacientes y aplicación de protocolos.
Dr. Antonio Cano	HCUV/UV	Salud de la Mujer	La menopausia como modelo de envejecimiento en la mujer

Dr. Daniel Monleón	UV	Imagen molecular y metabolómica	Metabolómica del centenario y del anciano frágil
Evelin Balaguer	HCUV	Grupo Asociado en Cuidados	Cuidados de Enfermería

#### Grupos Externos Asociados del programa

Investigador principal	Institución	Principal aportación científica al programa
Dr. Francisco José García García	Hospital Virgen del Valle Toledo	Cohorte de fragilidad y de centenarios de Toledo
Dr. Leocadio Rodríguez Mañas	Hospital de Getafe	Parámetros clínicos de fragilidad
Dr. Francisco J. Tarazona	Hospital de La Ribera	Cohortes de fragilidad y de centenarios de Alcira

Para el desarrollo del presente programa se tendrá en consideración la participación de los facultativos de atención primaria con interés en las patologías a estudio, coordinados desde la dirección del Grupo de Atención Primaria liderado por el Dr. Jorge Navarro. De igual manera se involucrará en su desarrollo al Grupo Asociado de Investigación en Cuidados así como al personal de enfermería de los servicios clínicos implicados.

#### 7.4-. Líneas de investigación del Programa

- 1.4.1 Biomarcadores de envejecimiento.
- 1.4.2 Mecanismos del envejecimiento con especial atención al envejecimiento excepcional: centenarios.
- 1.4.3 Envejecimiento saludable: fragilidad y prevención de la discapacidad.
- 1.4.4 Intervención para el envejecimiento exitoso: ejercicio físico, nutrición.
- 1.4.5 Enfermedades asociadas al envejecimiento: cardiovasculares y neurodegenerativas.

#### 7.5-. Contribución al Sistema Nacional de Salud

Repercusión social: Todas las líneas de investigación que engloba este programa transversal tienen como mayor objetivo disminuir la dependencia y para ello retrasar al máximo la fragilidad.

Repercusión clínica: La identificación de nuevos biomarcadores de fragilidad y de enfermedades asociadas al envejecimiento, tendrá una importante repercusión en la

práctica clínica, puesto que se podrá hacer un mejor diagnóstico del estado de salud del paciente anciano y proporcionar el mejor tratamiento para frenar la evolución del mismo hacia la dependencia. Así mismo se buscará también el diagnóstico precoz mediante el desarrollo de los distintos tipos de biomarcadores mencionados anteriormente para buscar estrategias de prevención en los ancianos de riesgo. En este sentido, la prescripción de determinados protocolos de ejercicio físico para retrasar la fragilidad, también podrá modificar o mejorar los tratamientos prescritos en la práctica clínica.

Repercusión industrial: A nivel de las empresas farmacéuticas/biotecnológicas, la comercialización de kits que permitan medir los biomarcadores que se van a identificar será de gran interés. Además, también será de interés el desarrollo de estrategias o fármacos que permitan modificar esos biomarcadores para mejorar el estado de salud de nuestros ancianos.

#### 7.6-. Innovaciones previstas

Este programa presenta como innovación fundamental el estudio de mecanismos que conllevan al envejecimiento satisfactorio en personas que logran una gran longevidad con una gran calidad de vida. Para ello el INCLIVA cuenta con el registro del primer y único GRUPO ESPAÑOL PARA EL ESTUDIO DE CENTENARIOS en el que se incluyen diversos grupos de toda España y algunos de ámbito internacional como la cohorte de Cerdeña (una de las 5 blue zones del mundo)

La innovación que ofrecerán sus resultados será:

- Biomarcadores de fragilidad.
- Biomarcadores de enfermedades asociadas al envejecimiento (enfermedad hepática crónica, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas).
- Biomarcadores de longevidad extrema: estudio de la genética de centenarios.
- Programas de ejercicio físico para prevención de la fragilidad.

Empresas interesadas: empresas farmacéuticas o de biotecnología con fondos destinados a la investigación, residencias de ancianos o incluso gimnasios o marcas deportivas.

#### 7.7-. Perspectiva de género en la investigación

Desde que nació este programa transversal, la perspectiva de género ha sido uno de sus distintivos. Tal y como observamos en el grupo de los coordinadores del programa hace más de 15 años, existen diferencias biológicas que explican las diferencias de longevidad entre sexos. En las personas mayores, las mujeres viven más que los hombres pero sufren más multimorbilidad y discapacidades funcionales. Esto significa que las mujeres viven con el riesgo de discapacidad y dependencia durante más tiempo. Como ocurre en humanos, los ratones hembras responden peor a ciertas intervenciones para revertir la fragilidad que los machos. En nuestro programa transversal, todos los análisis de datos se realizarán en ambos sexos, ya sea en estudios con animales o con humanos. En los últimos años, hemos participado en la promoción del envejecimiento saludable y el

retraso de la fragilidad en las personas mayores, especialmente las mujeres. Proporcionamos evidencia molecular y hormonal para explicar por qué las mujeres viven más que los hombres. Por lo tanto, nuestro objetivo es promover el envejecimiento saludable de la población en general, pero con especial énfasis en las mujeres

#### 7.8-. Indicadores de interrelación

INDICADOR	VALOR ANUAL
Publicaciones científicas totales en el área	10
Publicaciones científicas en coautoría entre los miembros del programa	5
Publicaciones científicas derivadas de colaboraciones de excelencia nacionales e internacionales	6
Proyectos de investigación financiados en el área	3
Proyectos de investigación financiados colaborativos	1
Tesis doctorales en el área	2
Tesis doctorales colaborativas	1
Notas de prensa y actividades de difusión	10

## 8-. Sistema de monitorización y evaluación.

Para la correcta monitorización y evaluación del presente Proyecto Científico Compartido se han establecido para cada uno de los programas transversales de INCLIVA un apartado de indicadores de interrelación que permite realizar un seguimiento del progreso previsto por cada programa en el periodo 2020-2024.

Esta monitorización anual permitirá evaluar el progreso de los diferentes objetivos marcados por cada programa, los valores objetivo marcados para cada indicador se reajustarán anualmente según la consecución se los objetivos marcados, o en caso de no alcanzarse, se planificarán las acciones correctivas y correctoras que así se acuerde en el marco de cada programa.