



## ÁREA DE NEUROCIENCIAS

| GRUPO                                       | INVESTIGADOR PRINCIPAL     | FINANCIADOR                   | CÓDIGO     | TÍTULO   | OBJETIVOS   | RESULTADOS |
|---|----------------------------|-------------------------------|------------|--|---|------------|
| Psiquiatría y Salud Mental                  | de Dios Perrino, Consuelo  | Instituto de Salud Carlos III | PI13/00352 | Terapia Cognitiva basada en <i>Mindfulness</i> frente a intervención psicoeducativa en pacientes con Trastorno Bipolar con síntomas subsindrómicos depresivos: ensayo piloto randomizado | <p>Objetivo principal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar la eficacia en la reducción de los síntomas subsindrómicos de depresión de un programa grupal cognitivo basado en <i>mindfulness</i> (MBCT) frente a tratamiento psicoeducativo grupal estructurado en una muestra de pacientes ambulatorios con diagnóstico de trastorno bipolar con síntomas subsindrómicos depresivos, tratados en ambos casos con tratamiento psicofarmacológico estándar.</li> </ul> <p>Objetivos secundarios: Evaluar la eficacia y efectividad del tratamiento MBCT frente a psicoeducación en las siguientes variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantenimiento de la disminución de síntomas en el HAM-D a las 12 y a las 24 semanas</li> <li>• Impresión Clínica Global para el trastorno bipolar (ICG-BP) a las 8, 12 y 24 semanas</li> <li>• Funcionamiento general (FAST) a las 8, 12 y 24 semanas</li> <li>• Funcionamiento cognitivo (atención, memoria de trabajo, función ejecutiva ) a las 8 y a las 24 semanas</li> <li>• Percepción de la actitud de atención plena (FFMQ) en los pacientes del grupo experimental a las 8 y a las 24 semanas</li> <li>• Cognición social a las 8 y a las 24 semanas</li> <li>• Aumento de los niveles de BDNF respecto a los basales a las 8 y a las 24 semanas</li> </ul> |            |
| Neurología y Enfermedades Cerebrovasculares | Sanz Cuesta, Borja Enrique | Instituto de Salud Carlos III | CM13/00163 | Contrato Río Hortega   |   |            |

|   |                        |                               |                |   |  |  |
|---|------------------------|-------------------------------|----------------|---|--|--|
| Neurología y Enfermedades Cerebrovasculares | Díez Tejedor, Exuperio | Instituto de Salud Carlos III | RD12/0014/0006 | Red de Enfermedades Vasculares Cerebrales (ICTUS) | <p>INVICTUS se compone de un programa único de investigación titulado dianas terapéuticas para el ictus: del biomarcador a la patente, (Coordinador: José Castillo).</p> <p>Este programa de investigación se desarrolla entre diferentes paquetes de trabajo:</p> <p>WPI: La prevención de la enfermedad cerebrovascular. (Líder: Joan Montaner)</p> <p>WP2: Mecanismos, diagnóstico y tratamiento del ictus agudo. (Líder: Ignacio Lizasoain)</p> <p>WP3: Reparación cerebral después del ictus. (Líder: Exuperio Díez Tejedor)</p> <p>En un primer paquete de trabajo (WPI) se exploran las medidas preventivas que pueden ayudar a reducir incidencia de infartos cerebrales y su gravedad.</p> <p>Un segundo paquete de trabajo (WP2) explora nuevas vías para proteger el tejido cerebral de los daños durante la fase aguda del ictus, a través de un mejor conocimiento de los mecanismos de daño, los procedimientos de diagnóstico y el desarrollo de nuevas estrategias protectoras.</p> <p>Un paquete de trabajo final (WP3) explora el potencial del cerebro para repararse a sí mismo a través de procesos de reparación endógenos, aprender sobre los mecanismos que subyacen a estos procesos, y los factores que podrían ayudarnos a dirigir a lograr una mejor recuperación funcional de un infarto cerebral.</p> <p>La propuesta de estructura de la red INVICTUS surge a partir de 11 unidades de investigación que han dedicado la mayor parte de sus esfuerzos para generar conocimientos sobre aspectos básicos y clínicos de la enfermedad neurovascular en los últimos años. La mayoría de ellos, han estado cooperando en los últimos 5 años a través de una red anterior (RED RENEVAS), lo que demuestra el valor añadido del trabajo coordinado y sinérgico entre los diferentes grupos de investigación. Esta red se centra claramente en la traducción de los resultados a la práctica clínica. La generación de valor cuantificable y los resultados de traslación es el objetivo final de la red INVICTUS.</p> |  |
| Neurología y Enfermedades Cerebrovasculares | Otero Luna, Laura      | Instituto de Salud Carlos III | CD12/00706     | Contrato Sara Borrell                             |  |  |



## ÁREA CARDIOVASCULAR

| GRUPO   | INVESTIGADOR PRINCIPAL            | FINANCIADOR                   | CÓDIGO         | TÍTULO  | OBJETIVOS  | RESULTADOS   |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|----------------|---|--|--|
| Investigación en Cardiología Clínica e Invasiva | López-Sendón Hentschel, José Luis | Instituto de Salud Carlos III | PI13/00559     | Toxicidad cardiovascular por fármacos antitumorales. Valoración del riesgo y diagnóstico precoz | <p>Detección de cambios con respecto al basal que pueden predecir eventos cardiovasculares clínicos. Score de riesgo de desarrollo de cardiotoxicidad. Probablemente el riesgo de toxicidad cardiovascular por agentes antitumorales es multifactorial. La combinación de múltiples factores clínicos, funcionales y biológicos relacionados con el posterior desarrollo de toxicidad cardiovascular permitirá establecer una escala de riesgo para la determinación del riesgo en pacientes individuales. Secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Incidencia de toxicidad cardiovascular en sus diferentes formas a 1 año de seguimiento, en relación a la dosis acumulada y al tipo de agente antitumoral.</li> <li>-Analizar si las alteraciones de los marcadores biológicos son anteriores a los parámetros clínicos, ecocardiográficos y funcionales.</li> <li>- Comparar la eficacia en la identificación de precoz de toxicidad cardiovascular de una troponina de alta sensibilidad (troponina T) frente a una troponina convencional.</li> <li>-Definir la sensibilidad y especificidad de nuevos parámetros de función ventricular y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en la detección de toxicidad cardiovascular.</li> </ul> | <p>Datos preliminares del estudio sugieren que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-La identificación precoz de factores de riesgo cardiovascular y su tratamiento es una medida preventiva útil frente a la cardiotoxicidad por fármacos anticáncer.</li> <li>-Biomarcadores modernos como troponinas de alta sensibilidad y NtProBNP permiten la identificación precoz de pacientes de máximo riesgo de cardiotoxicidad y permiten seleccionar estos pacientes para realizar pruebas de función ventricular (ecocardiograma) evitando el empleo masivo de la ecocardiografía en todos los enfermos y repetidos cada pocos meses (lo que por otra parte es inviable desde el punto de vista práctico).</li> </ul> |
| Investigación en Cardiología Clínica e Invasiva | López-Sendón Hentschel, José Luis | Instituto de Salud Carlos III | RD12/0042/0063 | Red de Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA)   | <p>Valoración de función ventricular en diferentes patologías, con especial referencia al cáncer. Establecer una escala de riesgo de cardiotoxicidad por quimioterapia en pacientes con cáncer. Identificación precoz de disyunción ventricular e insuficiencia cardíaca en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia utilizando parámetros clínicos, biológicos (troponinas de alta sensibilidad y Nt-por BNP) y ecocardiográficos.</p>   |  |
| Unidad Metabólico-Vascular                      | Torres Jiménez, Rosa              | Instituto de Salud Carlos III | CES06/015      | Contrato de estabilización  |  |  |

|   |                           |                               |             |   |   |  |
|---|---------------------------|-------------------------------|-------------|---|---|--|
| Coagulopatías y Alteraciones de la Hemostasia | Butta Coll, Nora Viviana  | Instituto de Salud Carlos III | CP08/00182  | Contrato Miguel Servet  |   |  |
| Coagulopatías y Alteraciones de la Hemostasia | Butta Coll, Nora Viviana  | Instituto de Salud Carlos III | CP114/00024 | Contrato Miguel Servet Tipo II  |   |  |
| Fisiología y Farmacología Vascular            | Briones Alonso, Ana María | Instituto de Salud Carlos III | PI13/01488  | Relación entre prostanoides, especies reactivas de oxígeno y aldosterona del tejido adiposo y su papel en las alteraciones cardiovasculares asociadas a hipertensión y obesidad | <p>El objetivo general de este proyecto es investigar acerca del papel patológico de la aldosterona liberada del tejido adiposo en situaciones de hipertensión asociada o no a obesidad, así como el posible papel del estrés oxidativo y de los prostanoides en dicho efecto. Se estudiará además si el eje estrés oxidativo/prostanoides/aldosterona, tiene un papel en las alteraciones cardiovasculares asociadas a estas patologías y contribuye así al mantenimiento de la hipertensión arterial.</p> <p>Objetivo 1. Evaluar en pacientes con normopeso y obesos con y sin hipertensión arterial si los adipocitos son una fuente de aldosterona y si dicha aldosterona correlaciona y/o depende del grado de estrés oxidativo y de activación de COX-2. Asimismo, se evaluará si estos mediadores (ROS, prostanoides y aldosterona) se relacionan con los valores de presión arterial, parámetros metabólicos y de inflamación, función endotelial y fibrosis miocárdica.</p> <p>Objetivo 2. Evaluar en pacientes hipertensos obesos y no obesos los efectos del tratamiento con un antagonista del receptor mineralocorticoide comparados con los efectos del tratamiento con antagonistas del receptor ATI de Ang II y con un diurético tiazídico sobre la función vascular y cardíaca. Asimismo, evaluaremos si antagonizar el receptor mineralocorticoide tiene un efecto beneficioso sobre parámetros metabólicos y de inflamación.</p> <p>Objetivo 3. Evaluar en tejido adiposo de modelos animales, si la hipertensión y la obesidad alteran la expresión y/o la actividad de COX-2 y de otras enzimas implicadas en la síntesis de prostanoides así como de enzimas productoras de ROS. Asimismo, se evaluará el papel de ROS y/o prostanoides en la producción de aldosterona en este tejido.</p> <p>Objetivo 4. Evaluar si los prostanoides, ROS y/o aldosterona derivados del tejido adiposo perivascular participan en las alteraciones vasculares observadas en pacientes y modelos animales con hipertensión asociada.</p> | Nuestros resultados indican que el tejido adiposo podría ser una fuente de factores implicados en el desarrollo de la hipertensión arterial y sus complicaciones cardiovasculares. |



## ÁREA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS E INMUNIDAD

| GRUPO                           | INVESTIGADOR PRINCIPAL    | FINANCIADOR                   | CÓDIGO         | TÍTULO   | OBJETIVOS   | RESULTADOS   |
|---------------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------|--|---|--|
| SIDA y Enfermedades Infecciosas | Arribas López, José Ramón | Instituto de Salud Carlos III | INT 14/00055   | Contrato de Intensificación  |   |  |
| SIDA y Enfermedades Infecciosas | Arribas López, José Ramón | Instituto de Salud Carlos III | PI13/01467     | Envejecimiento prematura de pacientes VIH+: evaluación in vivo e in vitro del impacto del tratamiento con análogos nucleosidos en la longitud de los telómeros | 1) Comparar la longitud del telómero en DNA genómico de sangre de pacientes infectados por VIH con replicación viral suprimida que hayan estado expuestos o no de forma prolongada a TAR que incluye AN.<br>2) Comparar in vitro la actividad de la telomerasa en PBMCs provenientes de voluntarios sanos antes y después de exposición a concentraciones terapéuticas de tenofovir, emtricitabina, darunavir y ritonavir.<br>3) Estudiar los niveles de expresión de los diferentes componentes del complejo telomerasa en PBMCs tratados con aquellos compuestos que inducen una inhibición de la actividad telomerasa.<br>4) Evaluar cambios temporales en la longitud del telómero en DNA genómico de sangre de pacientes VIH+ suprimidos dependiendo de si el TAR incluye o no AN.   | 1) Hemos completado la medición de la longitud telomérica en 203 pacientes infectados por VIH. Hemos realizado el análisis estadístico de factores relacionados con la longitud telomérica.<br>2) Estudio finalizado. Manuscrito en preparación.<br>3) Estudio finalizado. Manuscrito en preparación.<br>4) Empezamos en breve la recolección de datos en la misma cohorte después de dos años de seguimiento. |
| SIDA y Enfermedades Infecciosas | Arribas López, José Ramón | Instituto de Salud Carlos III | RD12/0018/0023 | Red de Investigación Cooperativa en Enfermedades Tropicales (RICET)  | La participación de la Unidad de Medicina Tropical y del Viajero de La Paz-Carlos III en la RICET tiene como objetivo primordial consolidar una estructura de investigación multidisciplinaria y dinámica capaz de afrontar los retos de magnitud creciente que comportarán las enfermedades tropicales en el futuro, dentro del marco del Programa de prevención y control de enfermedades tropicales importadas y re-emergentes de elevado impacto. Con la participación activa de nuestra Unidad en la estructura reticular eficiente de la Red podemos facilitar las sinergias con otros grupos y poder así explotar de manera conjunta los datos con fines científicos para promover la investigación en enfermedades tropicales a nivel nacional. De esta manera se podrían obtener resultados que permitan contribuir realmente a mejorar la prevención de los viajeros, y del diagnóstico y |  |

|                                 |                          |                               |            |  |  |  |
|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------|--|--|--|
|                                 |                          |                               |            |  | <p>tratamiento en inmigrantes y viajeros que retornan enfermos. Esto contribuiría secundariamente a la investigación biomédica española en el marco europeo e internacional. Por otro lado, la colaboración específica en +REDIVI, que recopila datos de distintos centros sanitarios españoles, puede ofrecer una información sobre la patología importada por inmigrantes y viajeros más global y representativa de la realidad que las series de casos recopiladas por centros concretos o realizadas en localizaciones geográficas españolas particulares, aumentando, por tanto, su validez externa. La Unidad de Medicina Tropical y el Viajero del Hospital La Paz-Carlos III, debido al gran volumen de pacientes que se atiende, puede llevar a cabo herramientas que favorezcan la vigilancia y control de las enfermedades infecciosas tropicales importadas por inmigrantes y viajeros y emergentes, participando en el Programa de prevención y control de enfermedades tropicales importadas y re-emergentes de elevado impacto. De la misma manera, el grupo pueda aportar casuística al grupo de trabajo Eosinofilia: Helmintiasis y coinfecciones. Hay que destacar el papel primordial que desempeñó la Unidad de Medicina Tropical y del Viajero en la atención de los pacientes infectados por el virus del ébola en 2014-15, colaborando con el grupo de trabajo de RICET Virus tropicales emergentes y re-emergentes, vectores y reservorios, se ha traducido en varias publicaciones internacionales de alto impacto, así como comunicaciones a congresos nacionales e internacionales y charlas divulgativas en distintos foros.</p> |  |
| SIDA y Enfermedades Infecciosas | de Pablo Olaiz, Alicia   | Instituto de Salud Carlos III | CA12/00333 | Contrato de estabilización de Técnico de Apoyo |  |  |
| SIDA y Enfermedades Infecciosas | Gayá Moreno, Francisco   | Instituto de Salud Carlos III | ECA07/013  | Contrato de estabilización de Técnico de Apoyo |  |  |
| SIDA y Enfermedades Infecciosas | González Baeza, Alicia   | Instituto de Salud Carlos III | FI11/00338 | Contrato Predoctoral.                          |  |  |
| SIDA y Enfermedades Infecciosas | Martín Quirós, Alejandro | Instituto de Salud Carlos III | CM12/00063 | Contrato Río Hortega                           |  |  |

|                                 |                          |                               |            |  |   |  |
|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------|--|---|--|
| SIDA y Enfermedades Infecciosas | Montejano Sánchez, Rocío | Instituto de Salud Carlos III | CM14/00034 | Contrato Río Hortega   |   |  |
| SIDA y Enfermedades Infecciosas | Pérez Valero, Ignacio    | Instituto de Salud Carlos III | JR13/00016 | Contrato Juan Rodés  |   |  |
| SIDA y Enfermedades Infecciosas | Pérez Valero, Ignacio    | Instituto de Salud Carlos III | PI14/01876 | Seguridad neurocognitiva de terapias antirretrovirales no convencionales con inhibidores de proteasa (IPS) | <p>El estudio observacional seguridad neurocognitiva de terapias antirretrovirales no convencionales con Inhibidores de proteasa (PI14/1876), tiene como objetivo principal evaluar y comparar tras 96 semanas de seguimiento, la evolución de los niveles de NAA, MI y CHO, medidos mediante espectroscopia cerebral a nivel frontal, parietal y de los ganglios basales entre pacientes tratados con IPs en MT, con un IP + Lamivudina o con un IP + Tenofovir/Emtricitabina o Abacavir/Lamivudina. Son objetivos secundarios del mismo estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Evaluar y comparar tras 96 semanas de seguimiento, la evolución de los volúmenes cerebrales totales (sustancia gris, sustancia blanca y LCR) y de las estructuras cerebrales basales medida mediante RMC, entre pacientes tratados con IPs en MT, con un IP + Lamivudina o con un IP + Tenofovir/Emtricitabina o Abacavir/Lamivudina.</li> <li>2) Evaluar y comparar tras 96 semanas de seguimiento, la integridad de la sustancia blanca medida por anisotropía cerebral y medida mediante RMC, entre pacientes tratados con IPs en MT, con un IP + Lamivudina o con un IP + Tenofovir/Emtricitabina o Abacavir/Lamivudina.</li> <li>3) Evaluar y comparar tras 96 semanas de seguimiento, la perfusión cerebral medida mediante RMC, entre pacientes tratados con IPs en MT, con un IP + Lamivudina o con un IP + Tenofovir/Emtricitabina o Abacavir/Lamivudina.</li> <li>4) Correlacionar la evolución neurocognitiva global y de cada grupo de tratamiento con los niveles de NAA, CHO y MI, así como con la carga viral de VIH medida mediante técnicas ultrasensibles en el LCR.</li> <li>5) Evaluar y comparar los niveles de precursor de amiloide cerebral, medidos mediante espectroscopia cerebral será más elevado en pacientes con al menos 5 años de exposición a MT con IPs que en pacientes que reciben TAR triple.</li> </ol> | Hasta el momento disponemos de las evaluaciones neurocognitivas y de neuroimagen basales de 40 pacientes y estamos pendientes de completar el reclutamiento del estudio, programar las visitas de seguimiento, momento hasta el que no dispondremos de resultados del estudio. |
| SIDA y Enfermedades Infecciosas | Rodés Soldevilla, Berta  | Comunidad de Madrid           | CESI 1/021 | Contrato MS Estabilizado   |   |  |

|  |                                     |                                      |                       |  |   |  |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--|---|--|
| <p>SIDA y Enfermedades Infecciosas</p> | <p>González García, Juan Julián</p> | <p>Instituto de Salud Carlos III</p> | <p>PI14/01581</p>     | <p>Efectos de la erradicación del VHC en pacientes con cirrosis avanzada por VHC. Una aproximación translacional</p> | <p>El objetivo global de este proyecto es evaluar los efectos de la erradicación del VHC, en pacientes con cirrosis hepática por VHC (compensada y descompensada) con y sin coinfección por el VIH, sobre las alteraciones fisiopatológicas características de la cirrosis, la historia natural de la enfermedad y el sistema inmune. A corto y medio plazo estudiaremos los efectos de la erradicación del VHC sobre las alteraciones fisiopatológicas en diferentes órganos y sistemas inducidas por la enfermedad hepática. A medio y largo plazo estudiaremos los efectos de la erradicación del VHC sobre los eventos clínicos característicos de la cirrosis y sobre la respuesta inmune general y antígeno específica. Analizaremos también la influencia de la infección por VIH sobre la evolución de la cirrosis en pacientes con y sin RVS.</p> <p>Para el subproyecto 2 el objetivo específico principal es conocer los efectos a más largo plazo de la erradicación del VHC en pacientes con cirrosis por VHC (con y sin VIH) sobre una serie de eventos clínicos entre los que se incluyen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Descompensación hepática</li> <li>Carcinoma hepatocelular</li> <li>Trasplante hepático</li> <li>Muerte global y de causa hepática</li> </ol> <p>Como objetivo secundario conocer los efectos de la erradicación del VHC sobre la rigidez hepática en pacientes con cirrosis avanzada.</p> <p>Se prestará especial interés en la identificación de pacientes que, a pesar de lograr la erradicación del VHC, desarrollan eventos clínicos y se investigarán los factores de riesgo que permitan identificar a este subgrupo de pacientes. Se estudiarán los pacientes incluidos en el subproyecto 1 y también los pacientes con cirrosis hepática por VHC que han sido reclutados prospectivamente desde 2011 hasta febrero de 2014 en el proyecto coordinado titulado Erradicación del VHC en pacientes coinfectados por VIH/VHC: Efectos sobre la inflamación, el daño endotelial, la activación inmune y la aterosclerosis preclínica.</p> |  |
| <p>SIDA y Enfermedades Infecciosas</p> | <p>González García, Juan Julián</p> | <p>Instituto de Salud Carlos III</p> | <p>RD12/0017/0016</p> | <p>Red de SIDA (RIS)</p>   |   |  |

|                                 |                        |                               |            |  |   |   |
|---------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------|--|---|---|
| SIDA y Enfermedades Infecciosas | Paño Pardo, José Ramón | Instituto de Salud Carlos III | PI14/01832 | Cohorte ambispectiva de pacientes con infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasa   | <p>Establecer una cohorte ambispectiva de pacientes con bacteriemia por EPC-OXA-48 que permita someter a prueba diferentes hipótesis clínicomicrobiológicas entre las que se encuentran:</p> <p>a) Evaluar la tendencia temporal de mortalidad entre pacientes con bacteriemia EPC-OXA-48 (mortalidad a 7, 14, 28 días, intrahospitalaria y a 6 meses).</p> <p>b) Evaluar si el conocimiento del estatus de portador EPC-OXA-48 en el momento de la presentación clínica adelanta el inicio del tratamiento antimicrobiano apropiado y/o adecuado.</p> <p>c) Identificar los mecanismos implicados en la elevación de CMI a carbapenems.</p> <p>d) Evaluar, el efecto de la pérdida de porinas en la susceptibilidad (CMI) a diversos antimicrobianos.</p> <p>e) Evaluar la concordancia entre la actividad microbiológica de meropenem en cepas de EPC-OXA-48 determinada por E-test y por métodos de microdilución.</p>   | - |
| Microbiología Molecular         | Cendejas Bueno, Emilio | Instituto de Salud Carlos III | JR14/00027 | Contrato Juan Rodés  |   |   |
| Microbiología Molecular         | Mingorance Cruz, Jesús | Comunidad de Madrid           |            | Contrato de Estabilización   |   |   |
| Microbiología Molecular         | Mingorance Cruz, Jesús | Instituto de Salud Carlos III | PI13/01218 | Trazabilidad de microorganismos patógenos: tipificación de alta resolución mediante identificación de sitios de inserción de elementos móviles por secuenciación masiva dirigida | <p>1. Desarrollar un protocolo para la identificación de los sitios de inserción de los diferentes elementos móviles presentes en un genoma de referencia mediante secuenciación masiva dirigida. La información se presentará en una base de datos que incluya las posiciones de los elementos móviles sobre un genoma de referencia y la identificación de cada elemento.</p> <p>2. Utilizar el protocolo desarrollado para tipificar una colección de aislados clínicos de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de OXA-48 pertenecientes a los clones ST405 y ST11 recogidos en el Hospital Universitario La Paz y en otros hospitales de la Comunidad de Madrid desde el año 2011. Generar una base de datos de sitios de inserción de elementos móviles que permita hacer búsquedas y clasificar nuevos aislados rápidamente. Generar una base de datos que relacione los aislados con sus genotipos, y con datos epidemiológicos y permita inferir rutas de transmisión dentro del hospital así como entradas de nuevas cepas del exterior.</p> <p>3. Utilizar el protocolo desarrollado para tipificar una colección de aislados clínicos de <i>Mycobacterium</i></p> |   |

|                         |                              |                               |            |  |   |   |
|-------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------|--|---|---|
|                         |                              |                               |            |  | tuberculosis recogidos en el Hospital Universitario La Paz durante los años 2011-2015. Generar una base de datos de sitios de inserción del elemento IS6110 que permita hacer búsquedas y clasificar nuevos aislados rápidamente. Generar una base de datos que relacione los aislados con sus genotipos y con datos epidemiológicos y permita trazar rutas de transmisión en el contexto de la población del Hospital La Paz.  |   |
| Microbiología Molecular | Stella Ascariz, Natalia      | Instituto de Salud Carlos III | FI14/00391 | Contrato Predoctoral   |   |   |
| Inmuno-Reumatología     | de Miguel Mendieta, Eugenio  | Instituto de Salud Carlos III | PI13/02034 | Curso natural y factores predictivos de la Espondiloartritis de inicio   | <p>Objetivos principales:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estudiar la evolución de alteraciones clínicas (manifestaciones musculoesqueléticas, manifestaciones extraarticulares, comorbilidades), alteraciones analíticas y daño estructural (radiología, resonancia magnética, ultrasonografía) a 5 años de los pacientes con espondiloartritis de inicio reciente y derivación precoz.</li> <li>2. Comparar la evolución frente a pacientes similares sin derivación precoz. Objetivos secundarios:</li> <li>3. Estudiar patrones clínicos predictivos de evolución de la enfermedad y respuesta a distintos tratamientos.</li> <li>4. Evaluar en pacientes diagnosticados de espondiloartritis de &lt;2 a de evolución, la relación existente entre la actividad clínica, las diferentes medidas antropométricas y los biomarcadores de actividad, capacidad funcional, calidad de vida y afectación radiológica.</li> <li>5. Validar los criterios CASPAR en pacientes con artritis psoriásica de reciente inicio.</li> <li>6. Validar el modelo clínico-genético de progresión radiográfica así como las variables clínicas y polimorfismos asociados a pronóstico de capacidad funcional en los pacientes con afectación axial (nr-axial SpA y EA) que se obtuvieron en el estudio Regisponser y que están pendiente de validación en una cohorte de inicio.</li> </ol> | <p>El objetivo del proyecto para el que se solicitó la ayuda es estudiar cuál es la evolución de la enfermedad y cuáles son los factores predictores de un mal pronóstico en pacientes con espondiloartritis de inicio reciente. Para ello, se realizará un seguimiento de los pacientes que se incluyeron en el Programa Esperanza y se utilizarán los datos de la visita basal para establecer cuáles son los factores predictores. A día de hoy, sólo le ha correspondido realizar esta visita de seguimiento a la mitad de pacientes aproximadamente, por lo que aún no se han analizado los datos de la visita a los 5 años. Sin embargo, tras el trabajo de preparación de la base de datos de la visita basal de estos pacientes, sí que se han realizado varios análisis de varios estudios que tratan de dar respuesta a diferentes preguntas clínicas. Algunos de los resultados de estos estudios ya han sido publicados. Otros han sido enviados para su publicación, pero aún no han sido aceptados.</p> |
| Inmuno-Reumatología     | Miranda Carús, María Eugenia | Instituto de Salud Carlos III | PI13/00084 | Frecuencia, fenotipo y función de las células T helper foliculares en sangre periférica de pacientes con Artritis Reumatoide | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estudiar la frecuencia y fenotipo de las células Tfh y subpoblaciones de Tfh en sangre periférica y líquido sinovial de pacientes con AR.</li> <li>2. Estudiar la frecuencia de plasmablastos circulantes en pacientes con AR y establecer si su número se correlaciona con la frecuencia de células Tfh circulantes totales o subpoblaciones de las mismas.</li> <li>3. Estudiar la producción de IL-21 por parte de células Tfh aisladas de sangre periférica y líquido sinovial de pacientes</li> </ol>  | <p>Hemos observado que la frecuencia de células CXCR5+ circulantes dentro de las células T CD4+, no fue diferente entre pacientes con AR y controles. Sin embargo, la frecuencia de células Tfh-Th2 y Tfh-Th17 dentro de las células CXCR5 fue significativamente mayor en los pacientes con AR, y la frecuencia de células Tfh-Th1 dentro de las células CXCR5 fue</p>   |

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  | <p>con AR y controles, puesto que la IL-21 es un mediador principal de la acción de las células Tfh sobre los linfocitos B.</p> <p>4. Examinar la función de las células Tfh circulantes y de líquido sinovial (totales y subpoblaciones) de AR in vitro, evaluando su capacidad de favorecer la diferenciación y producción de anticuerpos por parte de linfocitos B autólogos.</p> <p>5. Establecer si la frecuencia, fenotipo y/o función de células Tfh circulantes totales o de subpoblaciones Tfh se correlacionan con parámetros clínicos como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Actividad de la enfermedad</li> <li>-Subtipos de enfermedad (ACPA+, ACPA-, FR+, FR-)</li> <li>-Respuesta al tratamiento</li> <li>-Erosiones y Evolución del daño estructural</li> </ul> | <p>significativamente menor en los pacientes con AR en comparación con los controles. Por tanto, la proporción (Tfh-Th17 + Tfh-Th2) / Tfh-Th1 estaba aumentada en los pacientes con AR. Es decir, las células CD4+CXCR5+ circulantes de pacientes con AR muestran un incremento de las subpoblaciones capaces de proporcionar ayuda a los linfocitos B. Al mismo tiempo, la frecuencia de plasmablastos circulantes estaba aumentada en los pacientes con AR en comparación con los controles. Es decir, los pacientes con AR muestran un aumento de las subpoblaciones de células CD4+CXCR5+ que poseen un fenotipo asociado a capacidad funcional Tfh. Al mismo tiempo, una mayor proporción de plasmablastos circulantes es evidente en los pacientes con AR. No encontramos correlación de la actividad medida por DAS 28 con las cifras de cTfh ni con las subpoblaciones de cTfh. Por otro lado, fue interesante observar que la cifra de cTfh se encontró elevada y las subpoblaciones de cTfh se encontraron alteradas no solamente en pacientes con AR activa sino también en aquellos que se encontraban en remisión. Por el contrario, el porcentaje de plasmablastos circulantes solamente se encontró elevado en pacientes con AR activa pero no en AR en remisión. Las alteraciones descritas se observaron en pacientes con AR ACPA+ pero no en pacientes ACPA-, lo cual indica que se trata de dos tipos diferentes de enfermedad.</p> |
|--|--|--|--|--|--|--|

|                         |                               |                               |                |   |   |   |
|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------|---|---|---|
| Inmuno-Reumatología     | Miranda Carús, María Eugenia  | Instituto de Salud Carlos III | RD12/0009/0012 | Red de Investigación en Inflamación Y Enfermedades Reumáticas (RIER)            | <p>El objetivo científico general del programa de investigación de la red se centra en la generación de nuevos conocimientos sobre aspectos fisiopatológicos, pronósticos y terapéuticos en Artritis Reumatoide. Asimismo tiene la finalidad de mejorar la capacidad predictiva mediante la búsqueda de potenciales biomarcadores terapéuticos y la obtención de conocimientos básicos sobre mecanismos fisiopatológicos alternativos, o no abordados directamente por las terapias actuales.</p> <p>El objetivo estratégico se dirige a mejorar la capacidad investigadora y formativa de los grupos más activos en la investigación de la AR en España, así como fomentar y facilitar la investigación cooperativa en ésta área a través del aumento de los recursos humanos y del desarrollo de las actividades coordinadas en la red.</p> |   |
| Respuesta Inmune Innata | López-Collazo, Eduardo Manuel | Instituto de Salud Carlos III | CES06/3011     | Contrato de estabilización  |   |   |
| Respuesta Inmune Innata | López-Collazo, Eduardo Manuel | Instituto de Salud Carlos III | PI14/01234     | Tolerancia a Endotoxinas: ¿Una puerta hacia el tratamiento eficaz de la Sepsis? | <p>Con el diseño propuesto pretendemos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.- Establecer el papel de la TE en la evolución de la sepsis en función de la gravedad del paciente.</li> <li>2.- Establecer un índice predictivo en esta patología.</li> <li>3.- Encontrar potenciales dianas moleculares sobre las cuales actuar.</li> <li>4.- Regular la entrada en TE con el uso de moléculas/compuestos que serán probadas en modelos in vitro e in vivo de sepsis.</li> </ol>   | <p>Los resultados obtenidos hasta ahora han sido publicados en:</p> <p>1.-Shalova IN, Lim JY, Chittezhath M, Zinkernagel AS, Beasley F, Hernández-Jiménez E, Toledano V, Cubillos-Zapata C, Rapisarda A, Chen J, Duan K, Yang H, Poidinger M, Melillo G, Nizet V, Arnalich F, López-Collazo E, Biswas SK. Human monocytes undergo functional re-programming during sepsis mediated by hypoxia-inducible factor-1<math>\alpha</math>. <i>Immunity</i>. 2015 Mar 17;42(3):484-98.</p> <p>2.-Toledano V, Hernández-Jiménez E, Cubillos-Zapata C, Flandez M, Álvarez E, Varela-Serrano A, Cantero R, Valles G, García-Río F, López-Collazo E. Galactomannan Downregulates the Inflammation Responses in Human Macrophages via NF<math>\kappa</math>B/p100. <i>Mediators Inflamm</i>. 2015;2015:942517. doi: 10.1155/2015/942517. Epub 2015 Sep 9. Actualmente, seguimos obteniendo datos de una amplia corte de pacientes con sepsis para cumplir todos los objetivos del proyecto.</p> |

|                         |                           |                               |            |   |  |  |
|-------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------|---|--|--|
| Respuesta Inmune Innata | Cubillos Zapata, Carolina | Instituto de Salud Carlos III | CD12/00542 | Contrato Sara Borrell                             |  |  |
| Respuesta Inmune Innata | Fernández Velasco, María  | Instituto de Salud Carlos III | MS11/00197 | Contrato Miguel Servet Tipo I                     |  |  |
| Respuesta Inmune Innata | Fernández Velasco, María  | Instituto de Salud Carlos III | CPI1/00197 | NLR-NOD1: Contribution to Diabetic Cardiomyopathy | <p>La cardiomiopatía diabética es una complicación asociada al desarrollo de diabetes mellitus y se acompaña de alteraciones metabólicas, aparición de insulino resistencia, alteración en la función mitocondrial, todo ello en un contexto de inflamación crónica. Se ha señalado que mediadores del sistema inmune innato como son TLRs y NLRs podrían participar en el desarrollo de la patología diabética. Sin embargo, no existen datos sobre la implicación de estos NLRs a nivel cardíaco</p> | <p>Datos recientes obtenidos por nuestro grupo de investigación, demuestran que existe una sobre-expresión de los receptores NLR-NOD1 en el tejido cardíaco de ratones diabéticos db/db. Considerando estos antecedentes, en el presente proyecto propusimos un estudio traslacional donde se determinarían si NOD1 está implicado en la cardiomiopatía diabética humana. Resultados obtenidos por nuestro grupo han demostrado que NOD1 está expresado en el miocardio de individuos que habían padecido diabetes tipo 2 y obesidad (DO) e individuos que no habían padecido diabetes ni enfermedades cardíacas (NDNC). Mediante técnicas de inmunohistoquímica hemos detectado la presencia de la proteína NOD1 en cardiomiocitos y fibroblastos de individuos DO y NDNC, siendo la expresión de este mediador significativamente mayor en el miocardio de los individuos DO. Además hemos demostrado que esta regulación al alza de NOD1 se relaciona directamente con una mayor expresión de factores proinflamatorios y apoptóticos. Durante este último año nuestro grupo ha publicado que la estimulación selectiva de NOD1 es capaz de inducir depresión de la función cardíaca mediante un mecanismo NF-kB dependiente. Estos resultados cobran especial relevancia si se considera que unos de los mayores problemas clínicos asociados a la cardiopatía diabética es la importante depresión de la función cardíaca que desarrollan estos pacientes. En conjunto nuestros resultados apuntan a NOD1 como un nuevo mediador de la función cardíaca con especial importancia a nivel de la cardiopatía diabética.</p> |

|                                |                                 |                                      |                   |   |   |  |
|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------|---|---|--|
| <p>Respuesta Inmune Innata</p> | <p>Fernández Velasco, María</p> | <p>Instituto de Salud Carlos III</p> | <p>PI14/01078</p> | <p>Implicación de los receptores NOD1 en el desarrollo de la insuficiencia cardiaca</p> | <p>1. Con el objeto de analizar el papel que juegan los receptores NOD1 en la insuficiencia cardiaca (IC) (Hipótesis A), vamos a llevar a cabo distintas aproximaciones:</p> <p>a) Determinación de la expresión y localización celular del receptor NOD1 en miocardio procedente de corazones explantados de pacientes con insuficiencia cardiaca severa sometidos a trasplante de corazón y en tejido miocárdico procedente de donantes sanos.</p> <p>b) Estudiar la activación del adaptador selectivo de NOD1, RIP2 así como la expresión de factores pro-inflamatorios NOS2 y COX2 estrechamente ligados a la activación de este receptor en miocardio de ambos grupos de individuos.</p> <p>c) Analizar los niveles de citoquinas proinflamatorias derivadas de la activación de NOD1 en tejido y plasma de individuos sanos e insuficientes.</p> <p>d) Establecer la expresión de proteínas reguladoras del proceso de excitación-contracción (EC) cardíaco como son RyR, SERCA, PLB y NCX y determinar la posible correlación entre la expresión de estas proteínas con los niveles de expresión cardíaco de NOD1 en ambos grupos de individuos.</p> <p>e) Estudiar los marcadores de remodelado cardíaco deletéreo ligados a la apoptosis y fibrosis y analizar la posible relación entre estos parámetros y la expresión cardíaca de NOD1 en ambos grupos de individuos.</p> <p>f) Analizar el grado de correlación entre la expresión miocárdica de NOD1 y parámetros funcionales relacionados con la contracción cardíaca (fracción de eyección, fracción de acortamiento y gasto cardíaco).</p> <p>2. Para establecer la funcionalidad del receptor NOD1 en el cardiomiocito humano (Hipótesis B) proponemos las siguientes determinaciones:</p> <p>a) Estudiar como la activación selectiva de NOD1 en células cardíacas humanas induce cambios en el manejo de Ca<sup>2+</sup> intracelular. Para ello, analizaremos en cardiomiocitos humanos el efecto directo que ejerce el agonista selectivo de NOD1, C12-iEDAP sobre el Ca<sup>2+</sup> sistólico (transitorios de Ca<sup>2+</sup>), sobre la carga de Ca<sup>2+</sup> del RS (medida mediante la adición de cafeína), sobre el Ca<sup>2+</sup> diastólico (olas y sparks), así como sobre la contracción celular.</p> <p>b) Analizar el grado de interacción entre NOD1 y</p> | <p>Dentro de las enfermedades cardiovasculares, la insuficiencia cardiaca (IC) ocupa un lugar destacado, ya que consume una partida importante de los recursos sanitarios y supone un problema socio-económico de magnitud creciente en nuestro país. La IC es un síndrome complejo en el que confluyen alteraciones funcionales, estructurales y moleculares. Estudios recientes apuntan a que la respuesta inflamatoria y más concretamente mediadores del sistema inmune innato, podrían participar de manera significativa en el progreso de esta enfermedad. NOD1 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 1) es un subtipo de receptor del sistema inmune innato que se ha relacionado con distintos procesos patológicos, como la diabetes mellitus o el cáncer.</p> <p>Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que NOD1 participa en el desarrollo de la cardiomiopatía diabética humana. También hemos probado en un modelo experimental, que la activación de NOD1 induce disfunción cardíaca, alteraciones en el dinamismo intracelular de calcio, así como un remodelado deletéreo del órgano, alteraciones muy similares a las observadas en la IC.</p> <p>En el presente Proyecto, proponemos estudiar la implicación de los receptores NOD1 en el desarrollo de la IC humana. Mediante el manejo de técnicas bioquímicas, moleculares, funcionales y de imagen, pretendemos dilucidar si el mediador pro-inflamatorio, NOD1, puede surgir como un nuevo biomarcador de daño cardíaco.</p> |
|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------|---|---|--|

|                         |                            |   |               |   |   |  |
|-------------------------|----------------------------|---|---------------|---|---|--|
|                         |                            |   |               |   | <p>proteínas reguladoras del EC como son RyR/SERCA en cardiomiocitos humanos y murinos.</p> <p>c) Corroborar el grado de implicación de la activación de NOD1 sobre el manejo de Ca<sup>2+</sup> intracelular en cardiomiocitos humanos comerciales.</p> <p>3. Por último, con el objeto de analizar si la ausencia del receptor NOD1 previene el remodelado deletéreo asociado al desarrollo de IC (Hipótesis C) vamos a llevar a cabo las siguientes aproximaciones experimentales:</p> <p>a) Determinar si la ausencia del receptor NOD1 previene el remodelado cardíaco deletéreo en la insuficiencia cardíaca experimental. Para cumplir este objetivo vamos a inducir la IC en un modelo murino mediante ligadura de la arteria coronaria descendente en ratones deficientes en la proteína NOD1 y en ratones con fenotipo salvaje. Trascurridas 6 semanas, determinaremos en ambos grupos de animales la función cardíaca mediante ecocardiografía.</p> <p>b) Estudiar los procesos de EC cardíaco en cardiomiocitos aislados en ambos grupos.</p> <p>c) Determinar fenómenos apoptóticos y profibróticos en tejido cardíaco de ambos grupos experimentales.</p> |  |
| Respuesta Inmune Innata | Hernández Jiménez, Enrique | Instituto de Salud Carlos III           | FI12/00284    | Contrato Predoctoral  |   |  |
| Respuesta Inmune Innata | Pérez de Diego, Rebeca     | Ministerio de Economía y Competitividad | RYC2011-07597 | Contrato Ramón y Cajal  |   |  |
| Respuesta Inmune Innata | Pérez de Diego, Rebeca     | Instituto de Salud Carlos III           | PI14/00616    | <p>Respuesta Inmune Celular y Humoral de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Papel de los Patrones Moleculares asociados a patógenos en la etiología y evolución clínica</p> | <p>Objetivos principales:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Analizar la respuesta inmune de células de colon de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), a fin de entender la contribución que los diferentes patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) tienen en la etiología de la enfermedad.</li> <li>2. Investigar la utilidad clínica de la determinación de los niveles de citoquinas en respuesta a diferentes PAMPs en células de colon, para el diagnóstico y progresión clínica de la EII.</li> <li>3. Identificar nuevos biomarcadores en suero de pacientes con EII.</li> <li>4. Investigar la modulación de la respuesta celular por fármacos utilizados en EII respecto a la señalización de los PAMPs.</li> </ol> <p>Objetivos secundarios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Encontrar un predictor para las diferentes entidades</li> </ol>   | <p>El objetivo del presente proyecto consiste en encontrar nuevas etiologías genéticas asociadas a pacientes con un subtipo de IDP, las deficiencias de anticuerpos, mediante técnicas de secuenciación exómic. Estos pacientes son estudiados en el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Paz-IdiPAZ (España), y gracias a la colaboración con el Laboratory of Human Genetics of Infect. Dis.(Necker-Imagine, Francia) se procedió a su análisis por secuenciación exómic.</p> <p>Para los cuatro pacientes enviados al análisis en dos de ellos parece que hay genes relevantes, al no tener aun confirmación por secuenciación Sanger no podemos indicar los nombres de los genes. Junto con el</p> |

|  |                              |                                 |                |                               |  |   |
|--|------------------------------|---------------------------------|----------------|-------------------------------|--|---|
|  |                              |                                 |                |                               | <p>clínicas de EII.</p> <p>6. Analizar el estado de metilación de las células en respuesta a PAMPs como una primera aproximación para entender la contribución epigenética a la patología.</p> | <p>análisis de estos pacientes se sumaron tres nuevas colaboraciones gracias a la estancia en el Instituto Imagine (Paris, Francia): 20 pacientes con deficiencia de Anticuerpos sin diagnóstico genético de la Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Teherán, Irán, que se suman a nuestra cohorte de trabajo. Un paciente del Hospital Garrahan (Argentina). Y un paciente del grupo de virus del Laboratory of Human Genetics of Infectious Disease-New York branch para analizar en exoma de dos hermanos que habían padecido encefalitis herpética por HHV6. Durante ese análisis he encontrado un nuevo gen posible responsable de la patología que en estos momentos se está haciendo la comprobación por secuenciación Sanger así como el estudio de la segregación familiar.</p> |
| Respuesta Inmune Innata  | Toledano Real, Víctor Manuel | Instituto de Salud Carlos III   | CA11/00341     | Contrato de Técnicos de Apoyo |  |   |
| Respuesta Inmune Innata  | Toledano Real, Víctor Manuel | Ministerio Ciencia e Innovación | PTA2013-8265-I | Contrato de Técnicos de Apoyo |  |   |
| Diagnóstico y Tratamiento de Patologías Asociadas a Alteraciones del Sistema del Complemento | Sánchez-Corral Gómez, Pilar  | Instituto de Salud Carlos III   | CES07/030      | Contrato de estabilización    |  |   |

|   |                            |                                  |            |   |   |  |
|---|----------------------------|----------------------------------|------------|---|---|--|
| Fisiopatología<br>Linfocitaria en<br>Inmunodeficiencias             | López Granados,<br>Eduardo | Instituto de Salud<br>Carlos III | PI13/02296 | Evaluación de Protocolos avanzados de Monitorización Inmunológica para un mejor manejo terapéutico en trasplante de progenitores hematopoyéticos e intestinal | <p>El objetivo general es describir los biomarcadores inmunológicos más eficaces para generar de forma prospectiva esquemas de decisión terapéutica personalizada, buscando una reducción globalizada de la todavía alta morbilidad y mortalidad del trasplante de progenitores hematopoyéticos, el trasplante intestinal y el trasplante multiorgánico en niños. El objetivo general se conseguirá en base a los siguientes objetivos específicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Caracterizar, de forma multidisciplinar e integrada, el proceso de reconstitución inmunológica tras el TPH alogénico en niños, mediante el estudio de biomarcadores de fenotipaje celular y competencia funcional inmunológica.</li> <li>2- Basados en nuestra importante experiencia en el estudio de las Inmunodeficiencias Primarias, en la literatura publicada y en el desarrollo de estrategias novedosas, abordar los siguientes escenarios clínicos.             <ul style="list-style-type: none"> <li>a- Reconstitución post TPH no patológica.</li> <li>b- Complicaciones postrasplante: - Reactivación de virus latentes: respuesta celular y humoral antiviral. - EICH agudo y crónico: equilibrio entre tolerancia y rechazo.</li> </ul> </li> <li>3- Analizar de forma individualizada la reconstitución inmune, según la enfermedad de base, el tipo de trasplante, el acondicionamiento o la inmunosupresión, entre otros, y comprobar el impacto en la reconstitución de las complicaciones ya mencionadas.</li> <li>4- Implementar el uso de los biomarcadores en la práctica clínica habitual, en base a un análisis coste-eficacia, incidiendo sobre todo en el manejo terapéutico del TPH, como es el trasplante intestinal o multiorgánico.</li> <li>5- Validar la inclusión de determinados parámetros inmunológicos para la indicación de la terapia con fotoféresis en la EICH. Analizar su correlación con la eficacia terapéutica, y de esa manera contribuir a mejorar el coste-beneficio de su uso, que se aplica de forma creciente en nuestro y en otros centros hospitalarios sin criterios inmunológicos estandarizados.</li> </ol> |  |
| Hipersensibilidad a<br>medicamentos y<br>Respuesta Inmune<br>Innata | Bellón Heredia, Teresa     | Instituto de Salud<br>Carlos III | CES06/016  | Contrato de estabilización  |   |  |

|   |                                 |                                      |                    |   |   |   |
|---|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------|---|---|---|
| <p>Hipersensibilidad a medicamentos y Respuesta Inmune Innata</p> | <p>Bellón Heredia, Teresa</p>   | <p>Instituto de Salud Carlos III</p> | <p>PI13/01768</p>  | <p>Lesiones cutáneas graves asociadas a medicamentos. Mantenimiento de un Biobanco de muestras e identificación de posibles marcadores Biológicos: Análisis de MicroRNAs como Biomarcadores de enfermedad</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Mantener un Biobanco de muestras biológicas (DNA, PBMCs, suero, plasma, piel y líquido y células de ampollas) asociadas al registro de casos de reacciones de hipersensibilidad cutánea graves (SJS/TEN, DRESS, AGEP) inducidos por medicamentos que ocurren en los hospitales de la Comunidad de Madrid (PIElenRed) integrado en el registro internacional RegiSCAR.</li> <li>Evaluación de la sensibilidad y especificidad del TTL en fase aguda y tras la resolución del cuadro clínico para las distintas patologías.</li> <li>Comparación de los resultados del TTL tradicional con los resultados de producción de Interferón-<math>\gamma</math> (IFN-<math>\gamma</math>) y FasL soluble (sFas-L) en PBMCs de los pacientes tras la estimación in vitro con el fármaco. Evaluación de la respuesta en pacientes tratados con fármacos inmunosupresores.</li> <li>Estudiar los perfiles de expresión de microRNAs en PBMCs de pacientes con SSJ/NET durante la reacción aguda y tras el tratamiento con ciclosporina A o corticoides y analizar su potencial como Biomarcadores de enfermedad y de respuesta a tratamientos específicos.</li> <li>Explorar la función de los microRNAs seleccionados como potenciales biomarcadores en relación con la función de linfocitos citotóxicos (CTLs y células NK) en pacientes con SSJ/NET.</li> </ol> | <p>Desde el inicio del proyecto se han registrado en el Biobanco de IdiPAZ (Nodo:INVEHipersensibilidad) 101 donaciones de muestras biológicas (plasma, suero, leucocitos, DNA, biopsias cutáneas) procedentes de 76 pacientes con reacciones graves de hipersensibilidad cutánea a medicamentos incluidos en el estudio PIElenRed (<a href="http://pielened.hol.es/PIElenRed">http://pielened.hol.es/PIElenRed</a>) y procedentes de distintos hospitales de la Comunidad de Madrid.</p> <p>Se ha realizado el test de proliferación (TTL) a 40 pacientes. La media de fármacos ensayados en cada caso ha sido de tres y se han probado en total 82 compuestos diferentes. El test ha dado resultados claramente positivos en 29 (72,5%) de los pacientes estudiados.</p> <p>Hemos identificado 24 miRNAs en suero de pacientes con SSJ/NET. Actualmente estamos explorando su potencial como biomarcadores de enfermedad y respuesta a tratamientos.</p> |
| <p>Clínico Asociado</p>   | <p>Soriano Vázquez, Vicente</p> | <p>Instituto de Salud Carlos III</p> | <p>ICI14/00372</p> | <p>¿Qué Antirretrovirales pueden determinar una mayor recuperación de Linfocitos T Cd4+ en pacientes Infectados por VIH-2?</p>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>Examinar la recuperación de linfocitos T CD4+ en pacientes infectados por VIH-2 que reciben inhibidores de la proteasa o de la integrasa. Comparación con la recuperación inmune en un grupo control de pacientes infectados por VIH-1 tratados con igual medicación.</li> <li>Examinar la correlación ente diferentes biomarcadores de traslocación microbiana, inflamación sistémica y activación inmune respecto a la recuperación longitudinal de linfocitos T CD4+ en pacientes infectados por VIH-2. De nuevo, comparación con un grupo control de pacientes infectados por VIH-1 tratados ocn igual medicación.</li> <li>Proponer un modelo predictivo de recuperación de linfocitos T CD4+ en pacientes infectados por VIH-2 tratados con antirretrovirales, en función de la carga viral y de los biomarcadores con mayor valor pronóstico identificados en el estudio.</li> <li>Validar el modelo predictivo en una cohorte de pacientes diferentes con infección por VIH-2.</li> </ol>  | <p>El VIH-2 es un retrovirus próximo al VIH-1 que también puede ocasionar sida, pero de forma más lenta. El tratamiento antirretroviral en pacientes VIH-2+ sigue los principios utilizados en la infección por VIH-1. Sin embargo, varios antirretrovirales muestran nula o escasa actividad frente al VIH-2.</p> <p>Este proyecto multicéntrico pretende examinar si los inhibidores de proteasa (IP) activos frente al VIH-2 son más eficaces que los inhibidores de integrasa (INI) para incrementar los linfocitos CD4+.</p> <p>Hipotéticamente los primeros podrían ser más activos para bloquear la producción viral.</p> <p>Hasta diciembre de 2014 se han comunicado al registro nacional de casos de infección por VIH-2 un total de 306 casos. De ellos,</p>   |

|                  |                    |                               |             |  |   |   |
|------------------|--------------------|-------------------------------|-------------|--|---|---|
|                  |                    |                               |             |  |   | <p>se ha obtenido información retrospectiva de 45. Un total de 25 reciben tratamiento con Darunavir y 20 con Raltegravir. Algo menos de la mitad de los pacientes son naive para tratamiento antirretroviral (47%). La media de seguimiento es de 12 meses, alcanzando carga viral indetectable el 71% y un incremento significativo de linfocitos T CD4+ (más de 60 células) el 62%. Los resultados preliminares de este proyecto sugieren que tanto la respuesta virológica como la respuesta inmunológica es superior en los pacientes que reciben INI respecto a los que reciben IP. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística. El estudio de biomarcadores independientes de la carga viral nos ayudará a explicar mejor estos hallazgos.</p>  |
| Clínico Asociado | Sainz Costa, Talia | Instituto de Salud Carlos III | ICI14/00207 | <p>Evaluación de Factores determinantes del reservorio Viral en niños Infectados por el VIH: avanzando hacia la erradicación</p> | <p>GENERAL: Identificar una cohorte de niños verticalmente infectados con reservorio viral indetectable candidatos a ensayos de nuevas estrategias orientadas a la curación. ESPECÍFICOS: - Evaluar el efecto de diferentes regímenes de inicio de TAR (específicamente, los no-análogos de nucleósidos frente a los inhibidores de la proteasa) sobre diferentes marcadores de persistencia de VIH-I: viremia residual, ADN proviral, títulos de anticuerpos frente a VIH-I. - Determinar el punto de corte para que un TAR precoz sea eficaz en términos de reservorio viral y futura erradicación de la infección. - Analizar factores determinantes del tamaño y la dinámica del reservorio viral relacionados con el paciente (función tímica, activación inmune), el virus (grupo, subtipo) o su tratamiento (regímenes de tratamiento antirretroviral, intensificación de tratamiento, interrupciones de tratamiento).</p> | <p>En Enero del presente año se comenzaron los trámites administrativos para la puesta en marcha del estudio. Por tratarse de un estudio nacional multicéntrico, el protocolo original se presentó a los Comités científicos y de ética investigadora del Hospital la Paz (centro de referencia), de la Cohorte Nacional Corispe así como del Biobanco VIH- HGUIGM para la cesión de las muestras clínicas. La aprobación de dichos comités de obtuvo el 25 de marzo de 2015. Inmediatamente después de contactó con los pediatras integrantes de la red nacional Corispe, y se comenzó la coordinación con los diferentes centros, junto con los correspondientes trámites a efectos de posibilitar la participación de pacientes y el envío de muestras al Biobanco para el estudio. A día de hoy, 18 pacientes procedentes de 7 centros han sido incluidos en el estudio. Cinco centros más se encuentran en trámites administrativos en la actualidad. Aun se espera que otros centros entren en contacto a lo largo del último trimestre del</p> |

|                  |                          |  |             |  |   |   |
|------------------|--------------------------|--|-------------|--|---|---|
|                  |                          |  |             |  |   | año. No obstante, la participación inicial ha cubierto las expectativas, por lo que esperamos poder alcanzar los objetivos en cuanto a reclutamiento, y poder empezar a analizar los primeros resultados hacia finales del próximo año según lo previsto. |
| Clínico Asociado | Burgueño García, Miguel  | Instituto de Salud Carlos III              | PI13/01404  | Uso comparativo de dos fuentes de células mesenquimales para el tratamiento de la osteonecrosis mandibular | Objetivo principal: Realización de un ensayo clínico en fase I para el tratamiento de la osteonecrosis mandibular con células mesenquimales autólogas.<br>Objetivo secundario: Conocer la mejor fuente de células mesenquimales en el tratamiento de la osteonecrosis mandibular secundaria a bisfosfonatos. Objetivo terciario: Conocer el mejor vehículo o prediferenciación celular para las células mesenquimales en el tratamiento de la osteonecrosis mandibular. |   |
| Clínico Asociado | Sanz Minguela, Beatriz   | Comunidad de Madrid                        | ECA07/008   | Contrato de Técnicos de Apoyo  |   |   |
| Clínico Asociado | Francisco Recuero, Irene | Ministerio de Educación, Cultura y Deporte | FPU13/00945 | Contrato Predoctoral   |   |   |



## ÁREA DE PATOLOGÍA DE GRANDES SISTEMAS

| GRUPO                      | INVESTIGADOR PRINCIPAL     | FINANCIADOR                   | CODIGO         | TITULO   | OBJETIVOS   | RESULTADOS   |
|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------|--|---|--|
| Enfermedades Respiratorias | García Río, Francisco José | Instituto de Salud Carlos III | INT 14/00130   | Contrato de intensificación  |   |  |
| Enfermedades Respiratorias | García Río, Francisco José | Instituto de Salud Carlos III | PI13/01512     | Papel de las alteraciones de las dianas génicas de HIF y del sistema inmune innato en el desarrollo del SAHS. Su implicación en cáncer y cardiopatía isquémica | <ol style="list-style-type: none"> <li>Identificación de variaciones genéticas que alteren la respuesta mediada por HIF en pacientes de SAHS sin comorbilidad, SAHS con cardiopatía isquémica y SAHS con enfermedad neoplásica.</li> <li>Determinar la actividad del sistema inmune innato en pacientes con SAHS grave sin comorbilidad asociada frente a sujetos control y evaluar su respuesta a 6 meses de tratamiento con CPAP.</li> <li>Analizar la contribución de HIF y de sus genes diana en el desarrollo de tolerancia inmune y disfunción endotelial y en su respuesta a la CPAP.</li> </ol> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hasta el momento, hemos identificado algunas variantes en genes dianas de HIF que se asocian a un mayor riesgo cardiovascular, con hipertensión y cardiopatía isquémica. En el momento actual, estamos realizando estudios funcionales para verificar dicha asociación y determinar su mecanismo de actuación.</li> <li>Se ha identificado una alteración en la respuesta del sistema inmune innato de pacientes con SAHS grave, que se asocia a una menor capacidad citotóxica ante células tumorales y un mayor crecimiento tumoral. A su vez, hemos comprobado que estas alteraciones resultan reversibles después de tres meses de tratamiento con CPAP.</li> </ul> |
| Nefrología                 | Selgas Gutiérrez, Rafael   | Instituto de Salud Carlos III | RD12/0021/0004 | Red de Investigación Renal (REDINREN)  | Nuestro grupo ha participado de forma más activa en 2 de los WP que componen los objetivos de la REDInREN. En el primero de ellos, el WP6 (caracterización de nuevos mediadores implicados en daño renal y vascular, con potencial valor como biomarcadores) nuestro grupo ha contribuido mediante el estudio de diferentes líneas. Una de las líneas más importantes en las que el grupo ha trabajado en este periodo, ha sido en el estudio de nuevos mediadores de la transición epitelio mesenquimal (TEM). Como  |  |

|   |                            |                               |                |   |  |  |
|---|----------------------------|-------------------------------|----------------|---|--|--|
|   |                            |                               |                |   | <p>complemento a los estudios mencionados anteriormente, otra de las líneas que se ha comenzado a estudiar ha sido la evaluación de la transición endotelio mensenquimal (TendM), con el fin de determinar nuevos mediadores y mecanismos implicados en la vasculopatía peritoneal. En ambos casos, la finalidad de los trabajos es la de descubrir nuevos biomarcadores o potenciales dianas terapéuticas que puedan ser utilizados en pacientes en un futuro. También se están realizando estudios sobre el sistema CCL18/CCR8 (Nir1) en macrófagos, evaluando su papel en la aparición de fibrosis en riñón y peritoneo así como en la angiogénesis, con el fin de determinar su rol en el desarrollo de estas patologías y definir si podrían ser futuros biomarcadores y/o dianas terapéuticas, aunque los resultados que hemos obtenido aún son muy preliminares ya que la línea acaba de comenzar.</p>  |  |
| Neonatología  | Cabañas González, Fernando | Instituto de Salud Carlos III | RD12/0026/0004 | Red de Salud Maternoinfantil y del Desarrollo (SAMID)   | <p>Objetivo 1. Estudiar biomarcadores de Restricción del Crecimiento Intraútero (RCIU) capaces de predecir el desarrollo postnatal de trastornos del neurodesarrollo, nutricionales y/o metabólicos.</p> <p>Objetivo 2. Estudiar biomarcadores bioquímicos, biofísicos y de neuroimagen capaces de predecir trastornos en el neurodesarrollo, identificar los factores de riesgo y evaluar la efectividad de métodos diagnósticos para la prevención y tratamiento.</p> <p>Objetivo 3. Estudiar factores de riesgo nutricionales y metabólicos y estrategias en neonatos y niños para su prevención y posibles estrategias de intervención para su prevención.</p> <p>Objetivo 4. Investigación sobre factores ambientales prenatales y postnatales relacionados con enfermedades neurológicas, nutricionales y metabólicas desde el período prenatal hasta la adolescencia.</p> <p>Objetivo principal: Validar los diagnósticos de fibrilación auricular, infarto agudo de miocardio, ictus y <i>éxitus</i> registrados en las HCl de Atención Primaria, tomando como estándar de referencia los criterios establecidos en las principales guías de práctica clínica. Objetivo secundario: Estimar la prevalencia real de fibrilación auricular, infarto agudo de miocardio, ictus y <i>éxitus</i> de los pacientes atendidos en Atención Primaria.</p> |  |
| Envejecimiento y Fragilidad de las personas mayores | de Burgos Lunar, Carmen    | Instituto de Salud Carlos III | PI13/00632     | Validación de los diagnósticos de fibrilación articular, infarto agudo de miocardio, ictus y <i>éxitus</i> registrados en la Historia Clínica informatizada de la Atención Primaria |  |  |

|   |                                |                               |                |   |  |
|---|--------------------------------|-------------------------------|----------------|---|--|
| Envejecimiento y Fragilidad de las personas mayores     | Otero Puime, Ángel             | Instituto de Salud Carlos III | RD12/0043/0019 | Red de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF)   |  |
| Hepatología Molecular                                   | Álvarez García, Luis           | Instituto de Salud Carlos III | CES05/019      | Línea de Incorporación Estable de Investigadores  |  |
| Hepatología Molecular                                   | Vicent López, David            | Comunidad de Madrid           | CES06/007      | Contrato MS Estabilizado I2   |  |
| Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Alérgicas | Caballero Molina, María Teresa | Instituto de Salud Carlos III | PI13/01758     | Estudio de carga de enfermedad del Angioedema Hereditario en España   | <p>1) Estudiar la carga de enfermedad (económica y humanística) del angioedema hereditario tipos I, II y III (AEH).</p> <p>2) Estudio de costes económicos del AEH desde la perspectiva del paciente, el sistema de salud y la sociedad.</p> <p>3) Estimación de la calidad de vida en relación al AEH mediante el uso del cuestionario específico IHAEQoL y los cuestionarios generales EQ5D y SF-36v2 y análisis de determinantes de calidad de vida relacionada con la salud en el AEH.</p> <p>4) Análisis de productividad mediante la escala WPAI-GH y unas preguntas específicas relacionadas con AEH (durante el ataque de angioedema y fuera del ataque de angioedema).</p> <p>5) Estudio de depresión y ansiedad en el AEH mediante la escala HADS.</p>                                 |
| Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Alérgicas | Rodríguez Pérez, María Rosa    | Instituto de Salud Carlos III | CP113/00022    | Contrato Miguel Servet II   |  |
| Urgencias y Emergencias                                 | Martí de Gracia, Milagros      | Instituto de Salud Carlos III | PI13/01183     | Mejora de la adecuación de la solicitud de pruebas de imagen con radiación ionizante (radiografía y TC) en los servicios de urgencias hospitalarios. Proyectos MAPAC-imagen | <p>Objetivo general: Mejorar el proceso asistencial en los servicios de urgencias mediante la implementación de una guía de recomendaciones basadas en la evidencia sobre la solicitud de radiografía simple (tórax y abdomen) y TC en el ámbito de los Servicios de Urgencias, evaluando el impacto del proceso.</p> <p>Objetivos específicos: - Analizar y sintetizar las evidencias sobre la indicación de pruebas de imagen RX y TC en el ámbito de los Servicios de Urgencias. - Consensuar una guía de recomendaciones basadas en la evidencia sobre la solicitud de radiografía simple (tórax y abdomen) y TC. - Implementar los algoritmos de decisión incluidos en la guía de recomendaciones mediante un sistema automático de apoyo a la decisión (CDSS) vinculado a la solicitud</p> |

|                  |                       |  |             |  |  |  |
|------------------|-----------------------|--|-------------|--|--|--|
|                  |                       |  |             |  | electrónica de pruebas en los Servicios de Urgencias. -<br>Evaluar el impacto de la implementación en las frecuencias de solicitudes y en la rentabilidad diagnóstica de las mismas. - Evaluar la utilización del sistema por el personal clínico-asistencial (adjunto y en formación) de urgencias.   |  |
| Clínico Asociado | de Lucas Laguna, Raúl | Instituto de Salud Carlos III              | ICI14/00327 | Estudio de seguridad y eficacia preliminar de la infusión de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo para el tratamiento de la epidermolisis bullosa distrofica recesiva | Objetivos generales:<br>-Contribuir a la mejora de la calidad de vida de los pacientes con Epidermolisis Bullosa Distrofica Recesiva.<br>-Contribuir al desarrollo de un procedimiento de terapia celular basada en evidencias científicas. El estudio piloto se llevará a cabo en el contexto de de un proyecto de investigación clínica independiente, iniciada por los propios investigadores.<br>Objetivo primario: El objetivo de la presente propuesta es evaluar la seguridad y eficacia preliminar de células madre mesenquimales alogénicas derivadas de tejido adiposo administradas por inyección intravenosa para el tratamiento de pacientes con EBDR.<br>Objetivos secundarios<br>-Describir las características de los pacientes y de su afectación muco-cutánea.<br>-Estudiar la eficacia preliminar del tratamiento.<br>-Estudiar la mejoría sintomática de los pacientes tratados respecto a la situación basal. |  |
| Clínico Asociado | Ruiz Pérez, Daniel    | Ministerio de Educación, Cultura y Deporte | FPU13/01638 | Contrato Predoctoral   |  |  |



## ÁREA DE CÁNCER Y GENÉTICA MOLECULAR HUMANA

| GRUPO   | INVESTIGADOR PRINCIPAL        | FINANCIADOR                   | CÓDIGO  | TÍTULO   | OBJETIVOS   | RESULTADOS  |
|---|-------------------------------|-------------------------------|---|--|---|---|
| Instituto de Genética Médica y Molecular-INGEMM | Lapunzina Badía, Pablo Daniel | Comunidad de Madrid           | P2010/BMD-2396  | ENDOSCREEN: Implementation and application of new genomic tools for the research and diagnosis of genetic endocrine disorders: arrayCGH, next generation sequencing and bioinformatics |   |   |
| Instituto de Genética Médica y Molecular-INGEMM | Campos Barros, Ángel          | Instituto de Salud Carlos III | CES06/019   | Contrato de estabilización   |   |   |
| Instituto de Genética Médica y Molecular-INGEMM | Heath , Karen Elise           | Comunidad de Madrid           | CONTRATO I3 ESTABILIZADO  | Contrato de estabilización   |   |   |
| Instituto de Genética Médica y Molecular-INGEMM | Hisado Oliva, Alfonso         | País Vasco                    | Api Modalidad Ae: Ayuda al Personal Investigador. Modalidad Programa de Becas Predoctorales del País Vasco) | Contrato Formación   |   |   |
| Instituto de Genética Médica y Molecular-INGEMM | Barroso Ramos, Eva            | Instituto de Salud Carlos III | PI14/01753  | Identificación de nuevos genes responsables del síndrome de Dravet y de espectros asociados de encefalopatías epilépticas febriles   | I.Caracterización clínica de los pacientes SD siguiendo un Cuestionario HPO (Human Phenotype Ontology) de características clínicas del paciente con epilepsia con la aplicación de códigos de fenotipo con validez internacional. Dicho cuestionario será entregado a los centros y servicios de Neurología colaboradores, con el fin de obtener una descripción clínica de los pacientes con | El Síndrome de Dravet (SD) es una encefalopatía epiléptica grave que se caracteriza por un debut temprano de crisis epilépticas febriles muy frecuentes, prolongadas y farmacorresistentes. En etapas más avanzadas de la enfermedad las crisis son afebriles y se asocian a un |

|  |  |  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  |  | <p>epilepsia de tipo SD más detallada, tanto de modo retroactivo como prospectivo.</p> <p>2. Análisis de 30 tríos de pacientes SD seleccionados, negativos para SCN1A, PCDH19, GABRG2, SCN2A y SCN1B y con una clínica claramente sugestiva de SD, mediante secuenciación masiva de exomas, combinado con el análisis de array de SNPs únicamente en los 30 pacientes SD probandos. Análisis bioinformático de las variantes resultantes de la secuenciación masiva y CNVs del array de SNPs: cribado, anotación, selección de variantes en genes epileptogénicos candidatos, estimación de patogenicidad de las variantes identificadas por análisis in silico, e identificación de posibles variantes en genes modificadores de fenotipo. Validación de las variantes de interés mediante una tecnología alternativa: PCR y secuenciación Sanger, MLPA y qPCR.</p> <p>3. Adaptación del Panel de Epilepsias de NGS v4.0 de 303 genes, ya diseñado, a una nueva versión v5.0 que incluye los nuevos genes epileptogénicos candidatos que pudieran ser identificados por secuenciación de exomas y/o array de SNPs. Aplicación del mismo en otros 30 pacientes SD negativos para SCN1A, PCDH19, GABRG2, SCN2A y SCN1B, así como aplicación de nuevos ensayos de array de SNPs en dichos pacientes si las CNVs detectadas por array de SNPs no han sido identificadas con el estudio de secuenciación masiva de exomas.</p> <p>4. Establecimiento de la correlación genotipo-fenotipo mediante agrupamiento de pacientes y mutaciones en función de criterios de selección específicos.</p> <p>5. Valoración de la extrapolación de hallazgos genéticos de interés a otros pacientes con encefalopatías epilépticas con causa genética desconocida, aplicando el Panel de Epilepsias de NGS v5.0, o la posible aplicación de dichos conocimientos genéticos en la optimización de tratamientos farmacológicos en pacientes farmacorresistentes.</p> | <p>déficit intelectual moderado o severo, alteraciones conductuales y afectación motora.</p> <p>Aproximadamente un 20% de los pacientes SD no presenta defecto molecular en los genes más frecuentemente mutados, SCN1A y PCDH19.</p> <p>En esta primera anualidad del proyecto se ha procedido a la selección exhaustiva de los pacientes SD a estudio. Para ello, se han caracterizado clínicamente los 508 pacientes con clínica sugestiva de SD y espectros asociados que componen la cohorte por medio de un Cuestionario HPO (Human Phenotype Ontology) de características clínicas del paciente con epilepsia, por cumplimentación directa por parte del neurólogo solicitante del estudio genético, o por lectura y adaptación a códigos HPO de los datos clínicos anotados en la historia clínica del paciente. La detallada descripción fenotípica de los pacientes que componen la cohorte ha permitido la aplicación de tres sistemas de diagnóstico diferencial de SD, uno de ellos de diseño propio, que han facilitado la correcta clasificación de pacientes SD, tanto de forma cualitativa como cuantitativa. Por otra parte, se procedió a completar el genotipado secuencial (por secuenciación Sanger y MLPA) de SCN1A en 483 pacientes de la cohorte, resultando en 225 pacientes con mutación en SCN1A y 258 pacientes negativos, seguido por el genotipado de PCDH19 en 113 mujeres con resultado negativo para SCN1A.</p> <p>Se han preseleccionado 38 pacientes que cumplen todos los criterios de inclusión en el estudio: pacientes claramente SD sin defecto molecular conocido. De estos 38 pacientes, se dispone de muestras de padres para completar los tríos a estudio en 15 pacientes, con los que se podrá empezar un primer grupo de ensayos WES (Whole</p> |
|--|--|--|--|--|--|---|

|   |                            |                               |            |  |  |   |
|---|----------------------------|-------------------------------|------------|--|--|---|
|   |                            |                               |            |  |  | Exome Sequencing).<br>Se solicitarán cuestionarios HPO y muestras de padres que permitirán completar los 50 trios necesarios para este proyecto.  |
| Instituto de Genética Médica y Molecular-INGEMM | García Santiago, Fe Amalia | Instituto de Salud Carlos III | PI13/01964 | Desarrollo de la detección de aneuploidias fetales en sangre materna mediante secuenciación masiva                                       | <p>El objetivo de este proyecto es desarrollar una técnica no invasiva que nos permita hacer un screening de aneuploidias en sangre materna en las gestantes que hayamos colocado en el grupo de alto riesgo. Para ello tenemos como objetivos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Poner a punto la extracción y detección de cfDNA en las gestantes que la consulta de Diagnóstico Prenatal que vengan con indicación de alto riesgo.</li> <li>2-Diseñar un panel de SNPs de secuenciación masiva de los cromosomas 13, 18, 21, X e Y para utilizar en DNA materno y cfDNAI.</li> <li>3-Desarrollar un algoritmo para el tratamiento bioinformático de los datos del panel de secuenciación masiva.</li> <li>4-Interpretación de los resultados mediante el tratamiento bioinformático y su posterior aplicación a la consulta de Diagnóstico Prenatal.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se ha alcanzado el objetivo de conseguir una extracción de ADN con la suficiente calidad y cantidad que requiere la técnica.</li> <li>2. Se ha diseñado una metodología de NGS que nos va a permitir con el dinero concedido poder llevar a cabo la validación de nuestro panel.</li> <li>3. Se ha desarrollado un algoritmo para detectar el cambio de dosis. Se han elegido regiones únicas marcadoras con el objetivo de determinar la ploidia en los cromosomas 13,18,21 y X. También se han seleccionado regiones del cromosoma Y para determinar el sexo fetal y el Ipara utilizarlas como control. Para ello, primero, se ha utilizado la base de datos 'Uniquome' de la Universidad de Queensland, Australia donde se han seleccionado segmentos candidatos de los cromosomas diana. Se han excluido las regiones codificantes para disminuir los posibles hallazgos incidentales. Posteriormente, se han eliminado las secuencias que solapan con regiones repetitivas anotadas por RepeatMasker o con CNVs. Por último se han excluido las bandas cromosómicas consideradas problemáticas y se ha revisado que la distribución de las secuencias sea adecuada.</li> </ol> |
| Instituto de Genética Médica y Molecular-INGEMM | Palomares Bralo, María     | Instituto de Salud Carlos III | PI13/02010 | Secuenciación del exoma para el diagnóstico de niños con trastorno del desarrollo neurológico o discapacidad intelectual severa-moderada | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Identificación de mutaciones de novo mediante secuenciación masiva del exoma en una cohorte de 30 individuos con DI de etiología no aclarada y fenotipo singular mediante secuenciación del exoma completo empleando un abordaje de trios. Todos los individuos seleccionados tendrán DI entre moderada a severa (IQ&lt;70) e historia familiar negativa de DI.</li> <li>2. Determinación de la prevalencia de mutaciones de novo en nuestra cohorte de pacientes con DI o trastornos del desarrollo.</li> <li>3. Desarrollo de un pipeline para el análisis bioinformático de los datos generados por la secuenciación masiva.</li> </ol>   | <p>Objetivos concretos alcanzados (ordenados de igual forma que los planteados)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Identificación de mutaciones de novo mediante secuenciación masiva del exoma en una cohorte de 30 individuos con DI de etiología no aclarada y fenotipo singular mediante secuenciación del exoma completo empleando un abordaje de trios. Todos los individuos seleccionados tendrán DI entre moderada a severa (IQ&lt;70) e historia familiar negativa de DI. Con el arranque del proyecto en Enero de 2014 el primer</li> </ol>  |

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  | <p>4. Desarrollo de un esquema de priorización automática para la identificación sistemática de todas mutaciones de novo candidatas.</p> <p>5. Secuenciación por Sanger de las mutaciones de novo candidatas para (i) validar las mutaciones en los probandos y (ii) validar la ausencia de de mutaciones en el ADN de los progenitores.</p> <p>6. Búsqueda de las mutaciones de novo candidatas en individuos control sanos.</p> <p>7. Aplicación de un modelo de análisis para la identificación de mutaciones en genes de DI con patrón de herencia autosómico recesivo.</p> <p>8. Interpretación de las variantes de novo mediante evaluación de la función de cada gen mutado en relación con la DI, identificación de rutas biológicas y evaluación del impacto de las mutaciones en la función de los genes candidatos.</p> | <p>objetivo para dar comienzo a la reclutación de familias fué la elaboración de un consentimiento informado, donde explicar a las familias en aué consiste la secuenciación del exoma y cuales son los posibles hallazgos. La redacción de este documento fue laboriosa por la novedad de la técnica y las implicaciones éticas de los hallazgos incidentales, y se realizó con el apoyo de documentos consenso y guías elaboradas por la sociedad Europea y Americana de Genética Humana, the Foundation for Genomics and Population Health y la Sociedad Británica de Genética Humana. El consentimiento informado fue finalmente aprobado por el comité ético del hospital La Paz en Septiembre de 2014. A partir de entonces comenzó el reclutamiento de familias para el proyecto. Desde septiembre 2014 a septiembre de 2015 hemos incluido en el proyecto 24 de las 30 familias que nos hemos comprometido a estudiar mediante secuenciación del exoma. La inclusión de una familia en el proyecto requiere de la explicación del mismo por los genetistas clínicos a la familia, la explicación del consentimiento informado y la evaluación dismorfológica y clínica del individuo afecto. Además, para la priorización de las variantes en el análisis bioinformático, se cifran los hallazgos clínicos de cada paciente con su correspondiente código HPO (The Human Phenotype Ontology). En las 24 familias hemos llevado a cabo estudios de segregación de marcadores microsatélites polimórficos con la finalidad de confirmar la paternidad antes de la secuenciación del exoma. Desarrollo de un pipeline para el análisis bioinformático de los datos generados por la secuenciación masiva y desarrollo de un esquema de priorización automática para la identificación sistemática de todas mutaciones de novo candidatas. En cuanto a la secuenciación del exoma, los</p> |
|--|--|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  | <p>servicios de Genómica y Bioinformática del INGEMM hemos testado varios kits comerciales de enriquecimiento de exoma con un objetivo doble. Por un lado la necesaria puesta a punto de los protocolos de preparación de dichos kits, puesto que es la primera vez que se aborda la secuenciación del exoma desde la preparación de librerías hasta la propia secuenciación. Por otro lado, establecer el kit más adecuado no solo desde un punto de vista de mayor especificidad (en profundidad de lecturas y en cobertura de la región de interés) sino también en la calidad de las variantes identificadas. Como consecuencia de este proceso, se han establecido unos criterios de calidad (basados en el análisis de los exomas mencionados) de tal modo que ha permitido seleccionar un conjunto de tríos fiables (10 de los 11 tríos secuenciados) que han pasado a la siguiente fase del estudio.</p> <p>En paralelo, el equipo de bioinformáticos ha desarrollado un método de análisis de tríos que utiliza dentro de una pipeline diversos programas de genotipado y phasing (i.e. imputación de los alelos a cada ascendiente). Dicho método ha sido validado con material de referencia que ha publicado recientemente el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST). De los dos tríos publicados, se ha usado como referencia el genoma completo de tres individuos judíos Asquenazis. Los resultados obtenidos superan el 99% de precisión en verdaderos positivos de posiciones genotipadas conjuntamente en padre-madre-afecto, con una tasa de error de menos del 2%. En este momento los 10 tríos que han pasado la criba de calidad están siendo analizados por esta herramienta. Además la unidad de bioinformática está trabajando en una herramienta para la identificación de CNVs en exoma</p> |
|--|--|--|--|--|--|

|   |                          |                               |            |   |  |   |
|---|--------------------------|-------------------------------|------------|---|--|---|
|   |                          |                               |            |   |  | (LACONv), que será aplicada a los 30 trios para identificar posibles CNVs que por su tamaño o localización genómica hayan pasado desapercibidos en el estudio de array CGH. Para aumentar la sensibilidad de detección de CNVs, se combinarán los resultados de LACONv con otras dos herramientas computacionales que han sido desarrolladas específicamente para exomas, y que previamente han sido probadas en la propia unidad con buenos resultados. De esta manera, se consigue un consenso con las diferentes estrategias computacionales aumentando así el poder estadístico de cada CNV que se detecte. |
| Instituto de Genética Médica y Molecular-INGEMM | Santos Simarro, Fernando | Instituto de Salud Carlos III | PI14/01922 | Clinical characterization and molecular genetic analysis of the baf complex related syndromes | <p>1-Realizar una caracterización clínica detallada de una cohorte de unos 25 pacientes con trastornos asociados al complejo BAF. Esto se llevará a cabo mediante una exploración física y entrevista médica con un genetista clínico familiarizado con este tipo de patologías. Cuando se considere necesario, se realizarán las pruebas complementarias requeridas (analíticas, radiología, etc). Como parte de la caracterización del fenotipo facial se realizará un escaneo tridimensional de la morfología facial.</p> <p>2- Identificar las mutaciones causales de aquellos pacientes seleccionados. Inicialmente mediante un análisis de secuenciación masiva de un panel de genes asociados al complejo BAF o exoma si en este no se identifica la causa. Se empleará para ello muestra del paciente y ambos padres. Se prestará atención especial a la presencia de mutaciones en mosaico. Los hallazgos se validarán mediante secuenciación Sanger.</p> <p>3- Se establecerán potenciales relaciones fenotipo-genotipo en nuestra cohorte</p> <p>4- Evaluar la posible presencia de un riesgo aumentado al desarrollo de tumores en nuestro grupo de pacientes.</p> <p>5- Facilitar el diagnóstico clínico y molecular a los pacientes y sus familias así como proporcionarles un adecuado manejo clínico y asesoramiento genético.</p> | Están empezando con el análisis de las muestras.  |

|                        |                         |                               |            |   |  |  |
|------------------------|-------------------------|-------------------------------|------------|---|--|--|
| Oncología Traslacional | Feliú Batlle, Jaime     | Instituto de Salud Carlos III | PI13/01659 | ANÁLISIS DE BIOMARCADORES RELACIONADOS CON LA EFICACIA DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS AL CÁNCER COLORECTAL                     | <p>El cáncer de colon es uno de los tumores con mayor incidencia. Entre el 20-25% de casos se manifiesta de forma avanzada (CCRm) y el 40-50% de los casos inicialmente con enfermedad localizada, acaba progresando. El beneficio de las terapias dirigidas (TD) aprobadas (bevacizumab/cetuximab/panitumumab) asociado a quimioterapia es globalmente modesto. Nuestra propuesta consiste en evaluar dos estrategias (estrategia A; quimioterapia sola sin TD en primera línea seguido de quimioterapia +TD en segunda/tercera línea vs. estrategia B; quimioterapia con TD en primera línea seguido de quimioterapia+TD en segunda/tercera línea) en CCRm. El objetivo principal de nuestro trabajo es demostrar si la asociación de QT-TD en primera línea de CCRm es mejor que la QT sola. Como objetivos secundarios se desea estudiar el valor predictivo y pronóstico de las variables clínicas, analíticas y de extensión del tumor, así como del fenotipo celular (stem-like, transit-amplifying, goblet-like, enterocyte) y construir una clasificación predictiva que nos ayude en la toma de decisiones terapéutica. La consecución de estos objetivos permitirán optimizar el uso clínico de las TD en CCRm, eliminar las toxicidades innecesarias y mejorar los costes de los tratamientos. Para ello, se pretende realizar un estudio prospectivo observacional no intervencionista, en el que se incluyan 1950 pacientes con CCRm que vayan a iniciar el tratamiento de primera línea. Se realizará un seguimiento hasta el fallecimiento del paciente o la pérdida de seguimiento. Las variables clínicas, analíticas y tumorales se recogerán en una base de datos. Se realizará una determinación centralizada del fenotipo tumoral. Posteriormente se identificarán las variables con valor predictivo y valor pronóstico, para finalmente elaborar un sistema clasificatorio con valor predictivo.</p> | Actualmente están en fase de apertura de centros (ya hay 45 centros activos) y reclutando pacientes.   |
|                        | Fresno Vara, Juan Ángel | Instituto de Salud Carlos III | Contrato   | Contrato de Estabilización  |  |  |
|                        | Gámez Pozo, Ángelo      | Instituto de Salud Carlos III | CA12/00258 | Contrato de Técnico de Apoyo  |  |  |
|                        | López Vacas, Rocío      | Instituto de Salud Carlos III | CA12/00264 | Contrato de Técnico de Apoyo  |  |  |
|                        | Cejas Guerrero, Paloma  | Instituto de Salud Carlos III | PI13/01818 | Nuevos mecanismos de regulación epigenética de la expresión implicados en la respuesta a los esquemas de quimioterapia en | La cromatina es el ADN unido a las proteínas que regulan la expresión génica. El objetivo de mi proyecto es el estudio de los mecanismos epigenéticos que afectan a la conformación de la cromatina modulando la accesibilidad   | Para el estudio de los mecanismos epigenéticos a genoma completo se requiere la utilización de la técnica de inmunoprecipitación de la cromatina |

|  |  |  |  |                           |   |  |
|--|--|--|--|---------------------------|---|--|
|  |  |  |  | <p>cáncer colorrectal</p> | <p>de los factores de transcripción a sus elementos reguladores promotores y enhancers. Por tanto, la desregulación de la expresión génica, característica del cáncer, reflejaría en último término el estado conformacional de la cromatina que puede estar abierta o cerrada para la transcripción. La relevancia de este mecanismo queda evidenciada por la abundancia de mutaciones en proteínas remodeladoras de la cromatina que se han descrito recientemente en diferentes tipos de tumor, dando lugar a la generación de nuevas drogas que actúan directamente sobre este proceso.</p> | <p>acomplado a secuenciación masiva (ChIP-seq). Esta técnica es de reciente desarrollo y se ha aplicado con éxito al estudio de líneas celulares, permitiendo el avance en el conocimiento de los mecanismos de regulación de la transcripción como parte del programa internacional Encyclopedia of DNA Elements ENCODE (<a href="https://www.encodeproject.org">https://www.encodeproject.org</a>). El siguiente paso es su estudio en muestras clínicas y, para ello, hemos establecido una colaboración con el departamento de epigenética funcional (CFCE) del instituto Dana Farber de la universidad de Harvard (<a href="http://cfce.dfci.harvard.edu">http://cfce.dfci.harvard.edu</a>), que ha permitido optimizar el protocolo para su aplicación a muestras clínicas fijadas y parafinadas (artículo enviado para su publicación). La aplicación de este protocolo al estudio del cáncer colorrectal nos ha permitido describir la evolución de la cromatina a través de la carcinogénesis encontrando diferencias fundamentales entre la mucosa intestinal normal y sus correspondientes tumores colorrectales adyacentes. Avanzando en esta línea de investigación, estamos extendiendo el estudio a casos metastásicos explorando los cambios que acompañan al proceso entre el tumor primario y su correspondiente metástasis hepática. Además, pretendemos describir características en la cromatina asociadas a la resistencia al tratamiento basado en el 5-Fluorouracilo analizando tumores sensibles frente a resistentes. En conclusión, nuestro proyecto es pionero en la descripción de el estado conformacional de la cromatina en muestras clínicas de cáncer colorrectal. Esto permitirá avanzar en el conocimiento de los mecanismos patogénicos de la enfermedad y, potencialmente, permitiría identificar biomarcadores para predecir la respuesta a los tratamientos estándar o que indiquen la</p> |
|--|--|--|--|---------------------------|---|--|

|   |                                     |                               |             |   |   |   |
|---|-------------------------------------|-------------------------------|-------------|---|---|---|
|   |                                     |                               |             |   |   | incorporación de las nuevas drogas remodeladoras de la cromatina que ahora se encuentran todavía en fases iniciales de ensayo clínico.  |
| Terapias Experimentales y Biomarcadores en Cáncer | Ibáñez de Cáceres, María Inmaculada | Instituto de Salud Carlos III | CP08/00068  | Contrato Miguel Servet I:<br>Identificación de marcadores epigenéticos para diagnóstico no invasivo en resistencia a platinos y su implicación en el uso de terapias individualizadas |   |   |
| Terapias Experimentales y Biomarcadores en Cáncer | Ibáñez de Cáceres, María Inmaculada | Instituto de Salud Carlos III | CP114/00008 | Contrato Miguel Servet Tipo II  |   |   |
| Investigación en Otoneurocirugía                  | Rey Herranz, Juan Antonio           | Instituto de Salud Carlos III | CES05/027   | Contrato de estabilización  |   |   |
| Investigación en Otoneurocirugía                  | Rey Herranz, Juan Antonio           | Instituto de Salud Carlos III | PI13/00055  | Identificación de alteraciones moleculares (distintas a NF2) comunes a meningiomas y schwannomas esporádicos y asociados a neurofibromatosis tipo 2                                   | <p>El objetivo fundamental es la identificación de alteraciones moleculares comunes (distintas a la inactivación del gen NF2) en meningiomas y schwannomas (sin alteraciones secundarias a las de NF2, o con inactivación de este gen como única alteración genética detectable por métodos convencionales) para tipificar aquellas variaciones susceptibles de ser utilizadas con posterioridad como nuevas dianas terapéuticas en ambas entidades o como marcadores de la variable agresividad biológica de los tumores (especialmente en pacientes con NF2). Para ello se propone:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Análisis de expresión de genoma completo, así como variaciones de expresión de miRNAs en meningiomas y schwannomas (sin alteraciones secundarias a las de NF2, o con inactivación de este gen como única alteración genética detectable por métodos convencionales).</li> <li>- Determinación de presencia o no (necesario para tipificado de tumores a someter a estudio) de alteraciones de NF2: mutación, LOH 22q12.2, grandes deleciones NF2 por MLPA. Al mismo tiempo se identificarán alteraciones moleculares secundarias a NF2 (del 1p, -14q, -10, del(18q) etc. frecuentemente consideradas como asociadas a progresión).</li> <li>- Análisis de secuenciación masiva (exoma) en schwannomas y meningiomas (sin alteraciones secundarias</li> </ul> | <p>Los principales hallazgos se resumen:</p> <p>1. Se efectuó análisis comparativo de expresión de genoma completo en meningiomas y schwannomas (22 y 31 muestras respectivamente), comprobándose la existencia de genes des-regulados simultáneamente en ambas entidades, destacando PDFGD, DHI o SLIT2. Estos hallazgos fueron publicados en: Torres-Martín M, et al. <i>Oncology Reports</i> 32: 2327-2334. 2014.</p> <p>En este mismo apartado se incluiría el estudio de metilación de genoma completo efectuado en una serie de 40 schwannomas. Los principales hallazgos mostraron una tendencia a la hipometilación en los tumores vestibulares, no así en los no vestibulares. También, diversos miRNAs fueron detectados como hipometilados. Los hallazgos se publicaron en: Torres-Martín M et al. <i>Genes Chromosomes &amp; Cancer</i> 54:197-209. 2015.</p> <p>2. Las muestras tumorales incluidas en los estudios anteriores fueron analizadas como se proponía en el objetivo 2, permitiendo la</p> |

|  |                              |                               |            |   |   |   |
|--|------------------------------|-------------------------------|------------|---|---|---|
|  |                              |                               |            |   | <p>a las de NF2, o con inactivación de este gen como única alteración genética detectable por métodos convencionales).</p> <p>- Correlación de los datos de expresión y mutación (secuenciación masiva), especialmente de los comunes asociados a ambas entidades, con respecto a diversas características clínico-patológicas, para determinar el grado de implicación de las variantes moleculares previamente identificadas y su potencial utilidad como dianas moleculares de intervención terapéutica futura.</p>  | <p>identificación de diversas mutaciones y otros cambios genéticos, como se detallan en las publicaciones indicadas. Como se indicaba en la memoria, los datos obtenidos en este objetivo eran fundamentales para un correcto tipificado de las muestras a estudiar en los otros objetivos.</p> <p>3. Únicamente se pudo efectuar secuenciación masiva en un caso de meningiomatosis múltiple (debido al recorte presupuestario), que mostró la evolución clonal de los diversos meningiomas de un mismo paciente, con implicación de genes específicos. Publicado en Torres-Martín et al. Cancer Genetics 208:327-332. 2015. Por último indicar que el proyecto permitió también mantener las colaboraciones con investigadores de otras Instituciones, y participar en las correspondientes publicaciones: Tumor Biol 36: 2383-2391, 2015; J Neuropathol Exp Neurol 74: 241-249, 2015; J Neurooncol 122: 441-450, 2015.</p> |
| Patología Molecular del Cáncer y Dianas Terapéuticas | Heredia Soto, Victoria María | Instituto de Salud Carlos III | FI11/00538 | Contrato Predoctoral  |   |   |
| Clínico Asociado                                     | Vallespín García, Elena      | Instituto de Salud Carlos III | PI13/01450 | Aplicación de un protocolo diagnóstico basado en secuenciación masiva (CardioMassSeq) para malformaciones cardíacas congénitas en la rutina clínica | <p>El objetivo general de este proyecto es aplicar un diseño específico del INGEMM de secuenciación masiva llamado CardioMassSeq y cuya marca será registrada, para el diagnóstico de anomalías y reordenamientos cripticos (microdeleciones, microduplicaciones, disomía uniparental, mutaciones puntuales, etc.) en un grupo de pacientes bien caracterizados y correctamente fenotipados con malformaciones cardíacas congénitas (MCC). Para ello se proponen las siguientes acciones concretas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objetivo Concreto 1. Diseñar, desarrollar y aplicar un protocolo de ultrasecuenciación (CardioMassSeq) de diseño propio específico de genes implicados en MCC para identificar alteraciones en el material genético (ya descritas y nuevas) en los genes responsables de MCC, principalmente en aquellos pacientes con todos los estudios previos negativos.</li> <li>• Objetivo Concreto 2. Aplicar un algoritmo diagnóstico</li> </ul> | <p>Tras el primer año de proyecto se presentó el desarrollo del Objetivo Concreto 1: Diseñar, desarrollar y aplicar un protocolo de ultrasecuenciación (CardioMassSeq) de diseño propio específico de genes implicados en MCC para identificar alteraciones en el material genético (ya descritas y nuevas) en los genes responsables de MCC, principalmente en aquellos pacientes con todos los estudios previos negativos. Se diseñó el panel y se seleccionaron 12 muestras control para llevar a cabo la validación del panel. Las muestras fueron: Hipertensión arterial pulmonar BMPR2 c.803C&gt;G (p.T268S) Heterocigosis, Síndrome de Alagille NOTCH2 c.1447C&gt;T (p.P383S) Heterocigosis, Síndrome de</p>   |

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  | <p>para identificar y potenciar la traslación de la investigación genómica en MCC a la práctica clínica.</p> | <p>deleción 22q11.2 TBX1, CRKL del22q11.2 Heterocigosis, Síndrome de Alagille JAG1 c.123_126dup (p.Q43HfsX31) Heterocigosis, Miocardiopatía familiar ACTC c.478G&gt;A (p.E101K) Heterocigosis, Microcefalia, dificultades de aprendizaje GATA4 del8p23.1 Heterocigosis, Síndrome de Holt-Oram TBX5 c.710G&gt;A (p.R237Q) Heterocigosis, Miocardiopatía hipertrófica MYH7b A797T Heterocigosis, CIA familiar con bloqueo AV NKX2-5 c.844C&gt;T (p.Q282X) Heterocigosis, Miocardiopatía hipertrófica TNNT2 R92W Heterocigosis, Miocardiopatía dilatada TNNT2 R196W Heterocigosis y Síndrome de deleción 22q11.2 TBX1, CRKL del22q11.2 Heterocigosis.</p> <p>A finales del 2014 y principios del se llevó a cabo la validación de las 12 muestras usadas como control. En un primer análisis tras la secuenciación de las 12 muestras con el panel CardioMass, se detectaron 11 de las 12 alteraciones (no se detectó Síndrome de deleción 22q11.2 TBX1, CRKL del22q11.2 Heterocigosis). Tras este resultado se revisó el algoritmo diagnóstico con los expertos en bioinformática participantes en el proyecto y se mejoró el pipeline analizando de nuevo los resultados. En este segundo análisis, que ya incluía la detección de deleciones y duplicaciones, se obtuvo un 100% de concordancia entre las muestras y los resultados obtenidos. Tras el diseño y la validación se ha procedido a su uso en diagnóstico clínico para abordar el objetivo concreto 2: Aplicar un algoritmo diagnóstico para identificar y potenciar la traslación de la investigación genómica en MCC a la práctica clínica. De los 60 pacientes seleccionados y evaluados clínicamente por los integrantes clínicos del proyecto en el 2014 para su estudio, se aumentó el número a 86: 25 pacientes con Síndrome de QT largo, el paciente con Taquicardia ventricular</p> |
|--|--|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  |  |  | <p>catecolaminérgica polimórfica, 2 pacientes con Síndrome de Brugada, 18 pacientes con Miocardiopatía hipertrófica, 7 pacientes con Miocardiopatía arritmogénica, 10 pacientes con Miocardiopatía dilatada, 7 pacientes con Miocardiopatía no compactada y 16 pacientes con Alteraciones del tejido conectivo. Los 84 pacientes han sido secuenciados con CardioMass y analizados obteniéndose la mutación o mutaciones causales en un 45% de los mismos. el 40% (10/25) en pacientes con Síndrome de QT largo, el 100% (1/1) en el paciente con Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica, el 0% (0/2) en pacientes con Síndrome de Brugada, el 61% (11/18) en pacientes con Miocardiopatía hipertrófica, el 42% (3/7) en pacientes con Miocardiopatía arritmogénica, el 30% (3/10) en pacientes con Miocardiopatía dilatada, el 57 % (4/7) en pacientes con Miocardiopatía no compactada, el 43,75% (7/16) en pacientes con alteraciones del tejido conectivo. Por lo tanto, ambos objetivos han sido prácticamente alcanzados y la intención durante el próximo año de proyecto es aumentar el número de pacientes, hacer una nueva versión del panel ampliando el número de genes estudiados y establecer definitivamente esta herramienta como el primer paso para el diagnóstico de las cardiopatías en el INGEMM.</p> |
|--|--|--|--|--|--|---|



## ÁREA DE CIRUGÍA, TRANSPLANTES Y TECNOLOGÍAS PARA LA SALUD

| GRUPO                                | INVESTIGADOR PRINCIPAL          | FINANCIADOR                   | CÓDIGO         | TÍTULO  | OBJETIVOS   | RESULTADOS |
|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------|---|---|------------|
| Cirugía de Malformaciones Congénitas | Martínez Martínez, Leopoldo     | Instituto de Salud Carlos III | RD12/0026/0011 | Red De Salud Maternoinfantil y del Desarrollo (RED SAMID) | 1.- Desarrollar modelos animales específicos para el estudio de malformaciones congénitas y retrasos del crecimiento intrauterino que permitan la evaluación de métodos diagnósticos o el uso de tratamientos para su posterior traslación al humano.<br>2.- Formar a los demás integrantes de la Red en las técnicas de experimentación animal y en la elaboración de proyectos de investigación que impliquen a animales.<br>3.- Interaccionar con los demás grupos de la Red para buscar sinergias en patologías que afectan a los recién nacidos y que repercuten sobre su salud y desarrollo posteriores, en especial en la atresia esofágica o la hernia diafragmática congénita. |            |
| Cirugía de Malformaciones Congénitas | Vallejo Cremades, María Teresa  | Instituto de Salud Carlos III | ECA07/019      | Contrato de Técnico de Apoyo                              |   |            |
| Cirugía Experimental                 | Santamaría Ramiro, María Mónica | Instituto de Salud Carlos III | CES10/011      | Contrato de Estabilización                                |   |            |

|                                    |                                 |                               |            |  |   |  |
|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|------------|--|---|--|
| Cirugía Experimental               | Santamaría Ramiro, María Mónica | Instituto de Salud Carlos III | PI13/01990 | <p>Evaluación de la serpin3 como biomarcador oncológico y diana terapéutica en el hepatocarcinoma humano</p> | <p>1. Valoración de la SerpinA3 como biomarcador de HCC.</p> <p>1.1 Estudiar la expresión/localización de SerpinA3 en muestras de pacientes con HCC. -Sangre: Niveles de SerpinA3 circulante. -Tejido: Patrón de distribución subcelular en biopsias de pacientes con HCC</p> <p>1.2 Analizar la correlación entre expresión de SerpinA3 y parámetros clínico-patológicos de los pacientes -A partir de los datos obtenidos, establecer una escala que permita cuantificar la SerpinA3 en las diferentes muestras biológicas. -Establecer correlaciones entre esta escala de expresión de SerpinA3 y parámetros concretos para el pronóstico y supervivencia del paciente en las diferentes muestras biológicas (grado de necrosis, invasión, metástasis, supervivencia...)</p> <p>1.3 Desarrollar un método/kit para su implantación en la clínica -Validar las correlaciones anteriores en muestras de pacientes - Definir un protocolo7kit para diagnóstico y pronóstico del potencial paciente con HCC.</p> <p>2. Evaluación de la SerpinA3 como alternativa terapéutica para el tratamiento del HCC. - Generar modelos experimentales para ensayar formas de modular la expresión de SerpinA3 y su eficacia terapéutica.</p> <p>2.1. Modelos in vivo para ensayar distintas estrategias en la modulación de la expresión de SerpinA· intratumoral (DNA SerpinA3-liposoma; SerpinA3 recombinante; nanopartículas)</p> <p>2.2. Modelos celulares de HCC para la búsqueda de nuevos mecanismos implicados en la acción antitumoral de SerpinA3.</p> | <p>Se ha reclutado una cohorte de pacientes europeos, y utilizando el método de cuantificación de ACT desarrollado el año pasado con la población asiática, se están estudiando las biopsias para comparar ambas poblaciones.</p> <p>El estudio exhaustivo de la ACT circulante en pacientes con diferentes patologías hepáticas, correlacionando niveles séricos de proteína con sus parámetros clínicos, ha llevado a desestimar el uso de ACT en sangre como biomarcador de HCC por no ser suficientemente específico. En cambio, se está estudiando la posibilidad de que sea un marcador fiable en biopsias líquidas. Utilizando los vectores generados para la sobreexpresión de ACT, se ha comprobado que la expresión de ACT retrasa la regeneración del hígado tras hepatectomía. Con estos vectores,asegurado su papel inhibidor en tumores subcutáneos en animales inmunodeprimidos se están generando modelos de tumores hepáticos para comprobar el efecto terapéutico de la expresión de ACT intratumoral. La expresión de ACT reduce la capacidad de migración e invasividad de líneas de HCC</p> |
| Fisopatología Ósea y Biomateriales | Vilaboa Díaz, Nuria Elda        | Instituto de Salud Carlos III | CES07/031  | Contrato de estabilización Miguel Servet   |   |  |
| Fisopatología Ósea y Biomateriales | Escudero Duch, Clara            | Instituto de Salud Carlos III | FI14/00447 | Contrato Predoctoral   |   |  |
| Fisopatología Ósea y Biomateriales | Saldaña Quero, Laura            | Instituto de Salud Carlos III | MSI1/00022 | Contrato Miguel Servet Tipo I: Cell to Cell Communication in 3d enviroment for Bone Repair                   |   |  |

|                                    |                               |  |             |  |   |  |
|------------------------------------|-------------------------------|--|-------------|--|---|--|
| Fisopatología Ósea y Biomateriales | Saldaña Quero, Laura          | Instituto de Salud Carlos III              | CPI1/00022  | Cell-To-Cell communications in 3D environments for bone repair. applications in tissue engineering | Regenerative medicine strategies using mesenchymal stem cells are expected to be a promising alternative approach to organ transplantation and tissue repair. Most of tissue-engineering approaches involve culturing mesenchymal stem cells on three-dimensional (3D) scaffolds, which provide temporary support structures that recreate the natural shape of living tissues. Although MSCs exhibit prominent multi-lineage differentiation potential, current evidence indicates that production of multiple paracrine factors underlies their regenerative mechanism. MSCs secrete a broad spectrum of soluble factors that can alter the local milieu by contributing to angiogenesis, tissue repair, cytoprotection, native cell growth and alleviation of inflammation. The objective of this project is to study the cell-to-cell communication between human mesenchymal stem cells, macrophages and osteoblasts in a scaffold's 3D environment, with the aim to apply the obtained information in bone tissue engineering approaches. Our results indicate that interactions that establish mesenchymal stem cells with macrophages or osteoblasts through soluble factors are strongly dependent on the micro-architecture that supports the stromal cells. These findings highlight the importance of topographical cues in the soluble factor-guided communication between cells involved in bone regeneration and provide the framework for manufacturing bio-inspired scaffolds for novel tissue-engineering approaches. |  |
| Ingeniería Celular                 | de Miguel González, María Paz | Instituto de Salud Carlos III              | CP03/0007   | Contrato de Estabilización   |   |  |
| Ingeniería Celular                 | Fuentes Julián, Sherezade     | Ministerio de Educación, Cultura y Deporte | AP2010-0659 | Becas de Formación de Personal Universitario   |   |  |

|                         |  |                               |            |   |  |   |
|-------------------------|--|-------------------------------|------------|---|--|---|
| Farmacología<br>Clínica | Carcas Sansuan, Antonio J.             | Instituto de Salud Carlos III | PI13/01530 | Optimización cinética-dinámica de la dosificación de amikacina en pacientes en hemodiálisis convencional: ensayo clínico aleatorizado de dos pautas de administración | Objetivos principales: Elaborar un modelo cinético de ambas formas de administración (antes y después de la sesión de hemodiálisis). Elaborar un modelo de actividad antibacteriana invitro correspondiente a cada modelo cinético. Definir un modelo PK-PD de cada modo de administración que permita definir una pauta optimizada de administración de amikacina en pacientes en HD. Objetivos secundarios: Comparar los niveles séricos valle y pico de amikacina administrada antes de la sesión de hemodiálisis vs. niveles séricos valle y pico de amikacina administrada después de la hemodiálisis. Evaluar la eficacia terapéutica entre la administración de la amikacina antes de la hemodiálisis vs después de la hemodiálisis. Estudio farmacoeconómico de gastos derivados del ingreso hospitalario. | En este proyecto, actualmente en desarrollo, se estudian dos diferentes estrategias de dosificación de amikacina (AMK) en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodiálisis (HD) y que presentan infecciones susceptibles de ser tratadas con AMK. El objetivo principal del ensayo es elaborar un modelo cinético-dinámico de cada forma de administración de AMK: la tradicional tras la HD frente a la administración previa a la HD. La obtención de este modelo cinético-dinámico permitirá optimizar la dosificación de AMK en pacientes en HD, mejorando la eficacia y seguridad de este tratamiento. Este es un ensayo clínico aleatorizado en realización en los Servicios de Nefrología de los hospitales La Paz y la Fundación Jiménez Díaz, en colaboración con las UICEC de dichos hospitales y la Plataforma de Ensayos Clínicos SCReN. |
| Clínico Asociado        | Valdecantos Jimenez De Andrades, Pilar | Instituto de Salud Carlos III | CD12/00700 | Contrato Sara Borrell   |  |   |

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|

## GESTIÓN

| GRUPO            | INVESTIGADOR PRINCIPAL       | FINANCIADOR                   | CÓDIGO      | TÍTULO              |
|------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------|---------------------|
| Clínico Asociado | Tejedor Botello, María Luisa | Instituto de Salud Carlos III | GIS14/00015 | Contrato de Gestión |

## ATENCIÓN PRIMARIA

| GRUPO            | INVESTIGADOR PRINCIPAL             | CODIGO         | FINANCIADOR/PROMOTOR          | TITULO  | OBJETIVOS  | RESULTADOS  |
|------------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---|--|---|
| Clínico Asociado | del Cura González, Isabel          | RD12/0001/0012 | Instituto de Salud Carlos III | Servicios de Salud Orientados a Enfermedades Crónicas   |  |   |
| Clínico Asociado | Folguera Álvarez, María del Carmen | PI13/01975     | Instituto de Salud Carlos III | Efectividad de la terapia compresiva de doble capa en la cicatrización de úlceras venosas crónicas en Atención Primaria. Ensayo clínico aleatorio | <p>Objetivo principal: Evaluar si el vendaje compresivo multicapa con dos capas, es más efectivo que el vendaje con venda de crepé en la cicatrización de las úlceras venosas crónicas en pacientes atendidos en consulta de enfermería de atención Primaria, medido a través de la tasa de incidencia de úlceras con cicatrización completa a las 12 semanas de seguimiento. Objetivos secundarios: - Comparar si el vendaje compresivo multicapa con dos capas es más efectivo que el vendaje con venda de crepé: - En términos de grado de cicatrización alcanzado, medido a través del cuestionario Resverch2.0 a las 12 semanas de seguimiento. - En términos de mejora de la calidad de vida, medida con el test Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire (CCVUQ-e) a las 12 semanas de seguimiento. - Analizar los factores sociodemográficos, clínicos y de tratamiento asociados a la cicatrización completa de las úlceras venosas crónicas en pacientes atendidos en consulta de enfermería de atención Primaria.</p> | <p>Actualmente nos encontramos en la fase de trabajo de campo, no obstante se han alcanzado los siguientes ítems:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Se ha realizado formación teórico-práctica acreditada sobre metodología de investigación en el Proyecto ECAMulticapa a los investigadores implicados en el proyecto.</li> <li>-Captación de pacientes. Información y recogida del consentimiento informado.</li> <li>-Desarrollo de la intervención experimental o control en función de la asignación del paciente.</li> <li>-Registro en el cuaderno de recogida de datos electrónico.</li> <li>-Seguimiento de los pacientes. Concertar citas y llevar a cabo actividades según protocolo.</li> <li>-Seguimiento y coordinación del trabajo de campo.</li> <li>-Monitorización periódica de la información recogida. Evolución de la captación de pacientes y detección de errores de registro de datos.</li> </ul> <p>Se han captado 36 pacientes (19 rama intervención y 17 rama control).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Registro del Proyecto en Clinical trials.gov. NCT02364921.</li> </ul> <p>Enviado artículo sobre el Proyecto a BMC Public Health, en la sección Study Protocols, pendiente de su aprobación.</p> |
| Clínico Asociado | Gainza Miranda, Daniel             | PI14/01271     | Instituto de Salud Carlos III | Historia natural de los pacientes con EPOC avanzado inmovilizados en domicilio  | <p>Describir la historia natural de los pacientes con EPOC estadio IV desde que la enfermedad avanzada les obliga a inmovilizarse en el domicilio y los parámetros pronósticos en estos pacientes para supervivencia.</p>  | <p>Durante el primer año se ha obtenido el aprobado del estudio por parte del comité de investigación y de ética y se ha desarrollado la base de recogida de datos. 40 pacientes han sido ya incluidos en el estudio. En los próximos meses será publicado el protocolo en revista internacional indexada y se esperan obtener resultados preliminares a lo largo de 2016.</p>  |
| Clínico Asociado | García Olmos, Luis                 | PI14/01677     | Instituto de Salud Carlos III | Desarrollo desde la Atención Primaria de un modelo de   | <p>Desarrollar un sistema de estratificación que permita clasificar a los pacientes con insuficiencia</p>  | <p>Durante el primer año se planteaban objetivos operativos de desarrollo del proyecto.</p>   |

|  |  |  |  |   |   |  |
|--|--|--|--|---|---|--|
|  |  |  |  | <p>estratificación del riesgo en pacientes con insuficiencia cardiaca para predicción de discapacidad y hospitalización</p> | <p>cardiaca crónica (ICC) por el grado de discapacidad y las necesidades de hospitalización, durante el año posterior a la inclusión en una cohorte.</p> <p>Objetivos secundarios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y la comorbilidad de una cohorte de base poblacional (tarjeta sanitaria) de pacientes con ICC y hacer sus correspondientes estimaciones poblacionales.</li> <li>2. Identificar las características de los pacientes incluidos en la cohorte que determinan el grado de discapacidad en el primer año de seguimiento, estimando el grado de asociación entre dichas características y el desenlace.</li> <li>3. Identificar las características de los pacientes incluidos en la cohorte que determinan la hospitalización no programada, por cualquier causa, en el primer año de seguimiento, estimando el grado de asociación entre dichas características y el desenlace.</li> <li>4. Identificar las características de los pacientes incluidos en la cohorte que determinan la muerte por cualquier causa en el primer año de seguimiento, estimando el grado de asociación entre dichas características y ambos desenlaces.</li> <li>5. Desarrollar y validar un modelo estadístico que permita predecir el grado de discapacidad y las necesidades de hospitalización en un año de los pacientes incluidos en la cohorte.</li> <li>6. Validar los ACG-PM como herramienta que permita clasificar a los pacientes según sus necesidades de hospitalización y grado de discapacidad.</li> </ol> | <p>En este sentido se han realizado las siguientes tareas:</p> <p>-Preparación del Proyecto:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.Reclutamiento de médicos y enfermeras que participan en la captación de pacientes. A 15/10/15 están participando 24 médicos de familia y 25 enfermeras</li> <li>2.Elaboración del CRD electrónico.</li> <li>3.Presentación del estudio en 7 centros de salud.</li> <li>4.Formación de investigadores y otros participantes del estudio. Se han realizado cuatro sesiones de formación de dos horas cada una.</li> <li>5.Creación de un circuito para la citación de pacientes en el servicio de cardiología del hospital de referencia para la realización de ecocardiografía y determinación de BNP.</li> <li>6.Instalación del sistema ACG para proceder a la extracción de datos. Estamos pendientes de la autorización de la gerencia de atención Primaria para proceder a la descarga de datos.</li> </ol> <p>- Constitución de la Cohorte:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.Identificación de pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca en la base de datos AP Madrid a través de la herramienta institucional Consulta Web. Se han identificado 755 pacientes</li> <li>2.Identificación de pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca en el CMBD del hospital de referencia</li> <li>3.Reclutamiento de pacientes. El reclutamiento de pacientes comenzó el día 6/07/2015 y a fecha 16/10/15 se han reclutado 73 pacientes.</li> </ol> |
|--|--|--|--|---|---|--|

|                  |                         |            |                               |  |  |  |
|------------------|-------------------------|------------|-------------------------------|--|--|--|
| Clínico Asociado | Martín Fernández, Jesús | PI13/00648 | Instituto de Salud Carlos III | <p>Caracterización de la salud autopercebida y estimación de utilidades a través de la nueva versión del cuestionario EQ-5D en pacientes con trastorno depresivo, o artrosis de cadera o rodilla</p> | <p>1. Caracterizar la salud autopercebida a través del cuestionario EQ-5D-5L y obtener utilidades por estados de salud en dos grupos de pacientes: pacientes diagnosticados de artrosis de cadera o rodilla, y en pacientes diagnosticados de depresión.</p> <p>2. Desarrollar funciones de mapping que permitan estimar las utilidades del EQ-5D-5L a partir de cuestionarios PRO específicos en pacientes diagnosticados de artrosis de cadera o rodilla, y en pacientes diagnosticados de depresión.</p> <p>Objetivos secundarios:</p> <p>1. Describir las características métricas del EQ-5D-5L en pacientes con diagnóstico de artrosis de cadera o rodilla, y en pacientes diagnosticados de depresión, y comparar los resultados con los publicados para la población general, así como los publicados para la versión EQ-5D-3L..</p> <p>2. Estudiar la valoración de la implementación (aceptación, no aceptación, barreras) entre los profesionales de AP del uso rutinario del EQ-5D-5L como instrumento para la evaluación de resultados subjetivos de salud y de efectividad de tratamientos, y su inclusión en la Historia Clínica Electrónica (HCE).</p> | <p>En este momento estamos en proceso de captación de pacientes. Se ha reclutado el total de la muestra prevista (450 pacientes) y se ha completado el seguimiento de aproximadamente el 30% de ellos. Como era de esperar, la percepción de CVRS de los pacientes con enfermedad crónica es inferior a la esperable por edad y sexo. Quedan por establecer las relaciones (mapping) entre diversas herramientas para atribuir utilidades a la CVRS expresada.</p> |
|------------------|-------------------------|------------|-------------------------------|--|--|--|