

# PLAN ANUAL DE ACTIVIDADES 2020



Instituto de Investigación Sanitaria  
del Principado de Asturias

Versión	Elaborado	Revisado	Aprobado
V.0	Dirección científica Abril-mayo 2020	Comité Científico Interno 25/06/2020	Consejo Rector 30/07/2020



## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	6
PLAN ANUAL DE ACTIVIDADES 2020 .....	6
OBJETIVOS CIENTÍFICOS DEL ISPA PARA 2020 .....	6
INDICADORES Y SEGUIMIENTO .....	8
INTEGRACIÓN DE LOS GRUPOS INTRAÁREA E INTERÁREAS .....	9
PLANES DE FORMACIÓN .....	10
TRANSFERENCIA DE RESULTADOS .....	12
PLAN DE ACTIVIDADES DE LAS ÁREAS DE INVESTIGACIÓN DEL ISPA PARA 2020 .....	15
ÁREA DE BIOTECNOLOGÍA Y ANÁLISIS BIOMÉDICO .....	15
- Objetivos científicos del área .....	15
- Objetivos científicos de cada grupo .....	16
- Integración de los grupos intraárea .....	19
- Integración de los grupos interáreas .....	19
- Formación del área .....	20
- Transferencia de resultados.....	20
ÁREA DE CANCER.....	22
- Objetivos científicos del área .....	22
- Objetivos científicos de cada grupo .....	22
- Integración de los grupos intraárea .....	25
- Integración de los grupos interáreas .....	26
- Formación del área .....	27
- Transferencia de resultados.....	28
ÁREA DE CARDIO-RESPIRATORIO-RENAL .....	29
- Objetivos científicos del área .....	29
- Objetivos científicos de cada grupo .....	29
- Integración de los grupos intraárea .....	36
- Integración de los grupos interáreas .....	37
- Formación del área .....	37
- Transferencia de resultados.....	38
ÁREA DE INMUNOLOGÍA, MICROBIOLOGÍA E INFECCIÓN .....	39
- Objetivos científicos del área .....	39
- Objetivos científicos de cada grupo .....	40
- Integración de los grupos intraárea .....	47
- Integración de los grupos interáreas .....	50
- Formación del área .....	52

- Transferencia de resultados.....	53
ÁREA DE METABOLISMO.....	55
- Objetivos científicos del área .....	55
- Objetivos científicos de cada grupo .....	55
- Integración de los grupos intraárea .....	61
- Integración de los grupos interáreas .....	63
- Formación del área .....	65
- Transferencia de resultados.....	66
ÁREA DE NEUROCIENCIAS Y ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS .....	68
- Objetivos científicos del área .....	68
- Objetivos científicos de cada grupo .....	69
- Integración de los grupos intraárea .....	73
- Integración de los grupos interáreas .....	73
- Formación del área .....	75
- Transferencia de resultados.....	75
ÁREA TRANSVERSAL DE INVESTIGACIÓN EN ENVEJECIMIENTO .....	78
Introducción .....	78
Objetivos científicos globales del área.....	79
Interacciones entre los grupos integrantes .....	79
Transferencia de resultados.....	81
Actividades de formación.....	81
ÁREA TRANSVERSAL DE INVESTIGACIÓN EN MICROBIOMA.....	83
Introducción .....	83
Objetivos científicos del área .....	84
Interacciones entre los grupos integrantes .....	84
Objetivos de formación.....	86
Transferencia de resultados.....	86
SUBÁREA DE ATENCIÓN PRIMARIA.....	88
- Objetivos científicos del área .....	88
- Objetivos científicos de cada grupo de trabajo .....	88
- Integración de los grupos interáreas .....	90
- Formación del área .....	91
- Objetivos científicos del área .....	92
- Objetivos científicos de cada grupo de trabajo .....	92
- Integración de los grupos intraárea .....	94
- Integración de los grupos interáreas .....	95
- Formación del área .....	95
- Transferencia de resultados.....	96

INDICADORES COMUNES Y SEGUIMIENTO PARA EVALUAR EL CUMPLIMIENTO DE LOS OBJETIVOS DE LAS ÁREAS.....	98
INDICADORES COMUNES A TODAS LAS ÁREAS PARA EL SEGUIMIENTO DE LA INTERRELACIÓN ENTRE LAS ÁREAS DE INVESTIGACIÓN .....	98

## INTRODUCCIÓN

El Plan de Actividades del ISPA en 2020 se va a desarrollar a continuación en dos bloques diferenciados, el primero de ellos destinado a enumerar las acciones y sus indicadores propuestas para el conjunto del ISPA, y el segundo destinado a pormenorizar las acciones dentro de cada área de investigación.

## PLAN ANUAL DE ACTIVIDADES 2020

### OBJETIVOS CIENTÍFICOS DEL ISPA PARA 2020

Basándose en los análisis realizados (interno, del entorno y DAFO) y a la misión, visión y valores definidos, En el Plan Estratégico del ISPA se plantean una serie de objetivos para el periodo 2018-2022 que se estructuran en cuatro ejes estratégicos.

Dentro de esos objetivos, las acciones que se proponen para 2020 son las que a continuación se enumeran:

1. Creación de una Comisión de Integración en la que estén representadas todas las entidades que componen el instituto, que vele por una integración efectiva.
2. Formalizar una hoja de ruta para establecer acuerdos con otras organizaciones de Asturias (Escuela Ingenieros, CTIC, etc.) desde la Comisión de Integración.
3. Revisar y actualizar la clasificación de los grupos de investigación e investigadores según su carrera profesional (clasificación R1-R4) del ISPA.
4. Creación de una comisión / grupo de trabajo para la evaluación de las plataformas de apoyo disponibles, adscritas o no al Instituto, y el impulso del uso compartido de las mismas cuando proceda, así como la puesta en marcha de otras nuevas necesarias.
5. Plan específico de impulso al biobanco que coordine a investigadores y al servicio de anatomía patológica. Integración urgente de colecciones no registradas.
6. Incluir objetivos de innovación en las convocatorias intramurales de proyectos de iniciación en investigación para investigadores jóvenes.
7. De acuerdo con los planes personalizados de tutela en marcha se toma como objetivo que durante 2020 de 2-3 grupos alcancen las condiciones necesarias para ser grupos emergentes.

8. Analizar el grado de cumplimiento de los principios de la Carta Europea del Investigación y el Código de Conducta para la contratación de investigadores y elaborar un plan de acción para la obtención del Certificado Oficial Europeo en Recursos Humanos “HR Excellence in Research” (HRS4R).
9. Planificar el proceso de relevo de liderazgo en los principales grupos de investigación en previsión de jubilaciones, implantando figuras como el CO-IP, elaborando planes de transición específicos.
10. Dotar de un laboratorio polivalente a grupos consolidados y emergentes clínicos que tengan contratado personal de investigación básico.
11. Dotación de laboratorio a grupos emergentes y consolidados captados en 2019.
12. Identificación de áreas médicas con potencial elevado para desarrollo de la investigación clínica y contacto proactivo con promotores potenciales para incluir al HUCA como centro de realización prioritaria de ensayos clínicos.
13. Identificación de certificaciones propias de la industria farmacéutica para realización de ensayos clínicos (terapia génica, inmunoterapia, etc.) y llevar a cabo los trámites para su obtención.
14. Inclusión en los diversos planes del ISPA de ayudas específicas para profesionales de atención primaria y enfermería integrados en el instituto (reserva de un número concreto de ayudas para estos colectivos en convocatorias intramurales, acciones formativas, definición de acciones específicas de tutela...).
15. Realizar acciones para fomentar la participación de los grupos de investigación del ISPA en redes de investigación o consorcios de investigación cooperativa a nivel nacional (p.ej. RETIC o CIBER) y en redes y plataformas internacionales, (p.ej. EATRIS, ECRIN, COST, etc.).
16. Identificación interna estructurada de los grupos con capacidad e interés en participar en proyectos internacionales.
17. Elaborar y aprobar el Plan de Igualdad de Género y Diversidad del ISPA, incluyendo aquellos aspectos vinculados al RRI, y llevar a cabo acciones de promoción de la igualdad de género en los equipos de I+D+i.

## INDICADORES Y SEGUIMIENTO

Objetivo	Indicadores
Creación de una Comisión de Integración en la que estén representadas todas las entidades que componen el instituto, que vele por una integración efectiva	-Creación de la Comisión de Integración
Formalizar una hoja de ruta para establecer acuerdos con otras organizaciones de Asturias (Escuela Ingenieros, CTIC, etc.) desde la Comisión de Integración	-Nº de acuerdos establecidos con otras organizaciones tecnológicas
Revisar y actualizar la clasificación de los grupos de investigación e investigadores según su carrera profesional (clasificación R1-R4) del ISPA	-Clasificación de los Grupos de Investigación e Investigadores del ISPA revisada y actualizada.
Creación de una comisión / grupo de trabajo para la evaluación de las plataformas de apoyo disponibles, adscritas o no al Instituto, y el impulso del uso compartido de las mismas cuando proceda, así como la puesta en marcha de otras nuevas necesarias.	-Creación de la comisión o grupo de trabajo de plataformas de apoyo a la investigación.
Plan específico de impulso al biobanco que coordine a investigadores y al servicio de anatomía patológica. Integración urgente de colecciones no registradas.	-Plan de impulso del biobanco elaborado e implantado
Incluir objetivos de innovación en las convocatorias intramurales de proyectos de iniciación en investigación para investigadores jóvenes	-Incluir objetivos de innovación y la figura de proyectos integrados en las convocatorias intramurales
De acuerdo con los planes personalizados de tutela en marcha se toma como objetivo que durante 2020 de 2-3 grupos alcancen las condiciones necesarias para ser grupos emergentes	-Nº de nuevos grupos emergentes constituidos y adscritos en el Instituto.
Analizar el grado de cumplimiento de los principios de la Carta Europea del Investigación y el Código de Conducta para la contratación de investigadores y elaborar un plan de acción para la obtención del Certificado Oficial Europeo en Recursos Humanos "HR Excellence in Research" (HRS4R)	-Obtención del HR Excellence in Research. -Creación de grupos de trabajo específicos (Consejería de Sanidad/HUCA) para la revisión de los criterios existentes de carrera investigadora, estabilización de investigadores
Planificar el proceso de relevo de liderazgo en los principales grupos de investigación en previsión de jubilaciones, implantando figuras como el CO-IP, elaborando planes de transición específicos	-Nº de acciones específicas realizadas sobre la carrera investigadora y el relevo generacional -Nº de acciones de captación de talento, desarrollo profesional y talento investigador realizadas
Dotar de un laboratorio polivalente a grupos consolidados y emergentes clínicos que tengan contratado personal de investigación básico	-Instalación del laboratorio
Dotación de laboratorio a grupos emergentes y consolidados captados en 2019.	-Instalación de los laboratorios
Inclusión en los diversos planes del ISPA de ayudas específicas para profesionales de atención primaria y enfermería integrados en el instituto (reserva de un número concreto de ayudas para estos colectivos en convocatorias intramurales, acciones formativas, definición de acciones específicas de tutela...)	-Nº de acciones formativas en I+D+i o de tutela/apoyo específicas para personal de atención primaria y enfermería. -Nº de actividades realizadas para fomentar la realización de actividad de investigación por parte del personal de Atención Primaria y enfermería. -% de ayudas intramurales para proyectos de investigación concedidas a atención primaria y enfermería.
Realizar acciones para fomentar la participación de los grupos de	-Nº de grupos de investigación del ISPA que



investigación del ISPA en redes de investigación o consorcios de investigación cooperativa a nivel nacional (p.ej. RETIC o CIBER) y en redes y plataformas internacionales, (p.ej. EATRIS, ECRIN, COST, etc.)	participan en redes o plataformas nacionales e internacionales
Identificación interna estructurada de los grupos con capacidad e interés en participar en proyectos internacionales	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Financiación obtenida en convocatorias internacionales.</li> <li>-Indicador de Colaboración Internacional: Porcentaje de publicaciones con colaboración internacional, en el último año, <math>\geq 20\%</math>.</li> <li>-Nº de publicaciones, proyectos y financiación competitiva con grupos internacionales a través de estructuras en red y consorcios.</li> <li>-Nº de redes o plataformas internacionales en las que participa el ISPA.</li> </ul>
Elaborar y aprobar el Plan de Igualdad de Género y Diversidad del ISPA, incluyendo aquellos aspectos vinculados al RRI, y llevar a cabo acciones de promoción de la igualdad de género en los equipos de I+D+i	-Nº de acciones de para promover la igualdad de género y gestión de la diversidad realizadas.

## INTEGRACIÓN DE LOS GRUPOS INTRAÁREA E INTERÁREAS

En la última reunión del Comité Científico Externo, el Presidente comentó que en la priorización de líneas de investigación del ISPA no aparecen algunas patologías transversales, fundamentalmente la del envejecimiento, máxime cuando hay grupos expertos y líderes internacionales en esta materia dentro del ISPA. Una recomendación a emitir por el CCE sería crear un área transversal en aquello en lo que el ISPA sea bueno y potenciarlo, ya que es imposible pretender ser bueno en todo, por lo que se deberían escoger un par de áreas y potenciarlas para que el ISPA acabe siendo potente en esas áreas prioritarias e incrementar su visualización. Entre otras posibles se apuntó al microbioma y a la medicina regenerativa y tisular como unos temas muy en boga que pudieran constituirse en áreas transversales.

Se analizó por parte del CCI la producción científica, proyección internacional y el número de posibles grupos que participarían en dichas áreas, concluyendo que las únicas dos con un potencial adecuado serían las áreas de envejecimiento y de microbioma.

Asturias cuenta con la población más envejecida de España, con lo que esta área se alinea con uno de los problemas sociosanitarios más candentes de la Comunidad Autónoma. Por otra parte, en Asturias está establecido el grupo de Genómica del cáncer y envejecimiento que es uno de los grupos que lideran mundialmente la investigación en envejecimiento, tanto en sus aspectos fundamentales como en su traslación a la práctica clínica. Dentro del ISPA existen 11 grupos en 6 de las áreas de investigación que desarrollan líneas en este sentido, uno de los cuales ha creado una spin-off sobre un aspecto específico del proceso de envejecimiento.

Asturias es la sede del IPLA, un Instituto de investigación del CSIC, la mayoría de cuyos grupos está incorporada al ISPA y cuyo campo de actuación principal es el estudio del microbioma y las funciones que desempeñan sus microorganismos integrantes en relación con la salud, así como aplicar este conocimiento en el ámbito clínico. La investigación en el microbioma humano es transversal a muchas áreas biomédicas, de forma que en el ISPA existen 12 grupos de 6 áreas con líneas relacionadas con el microbioma. La creación de esta nueva área permitirá establecer nuevas sinergias entre los grupos integrantes de la misma, que repercutirán en una mayor producción científica, favorecerán el acceso a nuevas fuentes de financiación y la participación en estudios colaborativos y consorcios. Se pretende así crear una estructura de investigación básica y clínica en microbiota, pionera en España, y posicionar al ISPA como una institución de referencia en investigación en microbioma.

En consecuencia, el esfuerzo principal de integración intra e interárea de los grupos de investigación del ISPA se va a canalizar a través de estas dos áreas transversales, que responden a los objetivos estratégicos prioritarios del ISPA, tanto desde la perspectiva de las necesidades de Asturias como de constituir un polo competitivo a nivel internacional.

Para potenciar la interacción y cooperación entre los grupos y áreas se propone realizar este año dos jornadas de presentación de la actividad de investigación de las áreas transversales de Envejecimiento y de Microbioma y así fomentar también las interacciones intra e interárea.

## PLANES DE FORMACIÓN

El objetivo general del Plan de Formación del ISPA es contribuir a la mejora y profundización de la actividad científica y del conocimiento generado por los científicos adscritos al mismo poniendo especial énfasis en la investigación traslacional en el ámbito de las enfermedades prevalentes en el Principado de Asturias.

El Plan de Formación del Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias está dirigido a todos los profesionales que conforman el Instituto, incluyendo tanto al personal contratado directamente por el ISPA a través de la Fundación, como al personal adscrito al Instituto contratado por cualquiera de las entidades que integran el ISPA.

El plan de formación pretende contribuir a la formación de todo personal que conforma el ISPA, y está dirigido tanto personal investigador y técnico, como a personal de gestión y apoyo a la investigación. Por otro lado, el Plan de Formación incluye acciones específicas dirigidas a la tutela de grupos emergentes e investigadores noveles que formen parte del ISPA.

Dentro de la estrategia del Instituto, existe un Plan de Potenciación de la I+D+i en las Áreas de Atención Primaria y Enfermería donde se resalta la importancia de realizar actividades formativas en investigación en Atención Primaria y Enfermería, para la impulsar el nuevo área de investigación en Atención Primaria y Cuidados de la Salud.

Las acciones que se proponen para 2020 son las que a continuación se enumeran:

-Creación y puesta en funcionamiento de la Unidad de Formación.

-Realizar acciones de formación dirigidas a la capacitación de recursos humanos vinculadas a:

- Programas de posgrado, preferentemente doctorado, y su contribución a la promoción de las líneas estratégicas y emergentes y de apoyo e integración de los diferentes investigadores, grupos y entidades que forman el IIS.

- Competencias transversales de liderazgo en ciencia, comunicación con decisores clínicos, sanitarios y actores sociales.

- Formación técnica especializada dirigida a los profesionales de las unidades de apoyo.

-Organizar tres tipos de conferencias por invitación:

a) Regulares, con un calendario según propuestas de las Unidades de Investigación, hasta 3 por año.

b) De Relaciones Institucionales (p. e. de científicos de Institutos ya acreditados o de entidades con las que interese establecer contacto), una o dos al año.

c) Singulares. Invitaciones a científicos relevantes, nacionales o internacionales, a propuestas de Unidades de Investigación, con un total de 2 por año (Conferencia de Inauguración y de Clausura del curso).

-Seminarios de investigación quincenales de forma rotatoria entre los grupos de investigación del ISPA.

-Realizar acciones de formación dirigida al personal del ISPA sobre la comunicación científica orientada a actores clave no científicos con el objeto de aumentar sus competencias de comunicación científica dirigida a ciudadanos sin perfil investigador.

-Puesta en marcha del Programa de Doctorado en Investigación clínica.

Celebrar un Curso de 20 créditos ECTS para la obtención del Título propio de Experto Universitario en Comunicación Social de la Ciencia destinado al personal investigador del ISPA.

-Para potenciar la interacción y cooperación entre los grupos y áreas se propone realizar jornadas de presentación de la actividad de investigación de cada área y así fomentar también las interacciones intraárea, así como la realización de jornadas anuales en las que participen todos los grupos del Instituto y se fomente la colaboración interárea.

-Para la identificación de las necesidades formativas se pueden utilizar herramientas como encuestas al personal adscrito al Instituto

-Acreditar las actividades formativas que se impartan en el ISPA para que puedan tener validez administrativa y ser computadas como méritos en los concursos

### Indicadores y seguimiento

- Realización de encuestas para medir niveles satisfacción y detectar nuevas necesidades formativas.
- Nº de actividades realizadas por cada uno de los centros adscritos al ISPA / Nº alumnos de atención primaria y enfermería.
- Nº estancias en centros nacionales y extranjeros de investigadores ISPA.
- Nº de acciones de formación dirigidas a la capacitación de recursos humanos realizadas.
- Evidencia de las actividades realizadas recogidas en la memoria de actividades del ISPA y/ o Plan de Formación.
- Nº de acciones de formación dirigidas específicamente a la capacitación y tutela de grupos e investigadores emergentes.

### TRANSFERENCIA DE RESULTADOS

Dentro de su plan estratégico el ISPA ha elaborado un Plan de Traslación y Traslación de resultados, con el que pretende reflejar las potenciales aplicaciones identificadas a partir del conocimiento obtenido en el laboratorio y definir, validar y hacer seguimiento de aquellas actividades cercanas a la aplicabilidad clínica del conocimiento desarrolladas por los profesionales del ISPA implicados en la investigación e innovación, así como involucrar a la sociedad en todo el proceso de generación de conocimiento del Instituto.

El Plan de Traslación y Traslación de Resultados aplica a los resultados de investigación e innovación de todo el ISPA. En este sentido, este Plan está destinado a todo el personal que

integra el ISPA, tanto el personal contratado directamente por la fundación, así como el personal adscrito al mismo contratado por las entidades que conforman el ISPA.

También incluye como destinatarios del mismo a todos los agentes implicados en la traslación de resultados de investigación e innovación teniendo como principal foco al sistema sanitario sobre el que se asienta el Instituto, así como en el ámbito de la transferencia al sector productivo.

Las acciones que se proponen para 2020 son las que a continuación se enumeran:

-Adhesión a la plataforma ITEMAS y promover la realización de acciones dentro de la plataforma ITEMAS.

-Realizar actividades para la promoción de la innovación en el ámbito del instituto, como asesoramiento y formación en competencias para la innovación y traslación al tejido productivo (apoyo en la solicitud de patentes, elaboración de planes de negocio e información sobre la creación de spin-off).

-Puesta en marcha de un Biospace Open Lab en el entorno del ISPA y su difusión entre los investigadores, así como empresas y organizaciones del entorno que puedan tener la necesidad de realizar pruebas de concepto o validación de prototipos.

-Creación de una Unidad de Producción de Terapias Avanzadas centrada en principio de producción de piel humana con un procedimiento innovador.

-Puesta en funcionamiento de la Comisión de Innovación de Asturias con participación del ISPA, HUCA, Universidad, CSIC y centros tecnológicos.

-Elaborar y aprobar el Plan de Traslación y Transferencia de resultados a la práctica clínica y al sector productivo del ISPA por parte de la Comisión de Innovación.

-Impulsar un marco normativo autonómico para el desarrollo de la Medicina Personalizada de precisión.

-Impulsar un marco normativo para el desarrollo de la Medicina Personalizada de precisión, así como revisión periódica de efectividad de los servicios implantados y de la conveniencia del desarrollo de nuevos servicios en el ámbito de la Medicina Personalizada de Precisión.

-Desarrollo de una sala blanca y adquisición del equipamiento para la puesta en funcionamiento de una Unidad de Inmunoterapia.

-Realizar acciones y actividades para promover y apoyar la traslación y transferencia de resultados científicos en el Instituto.

## Indicadores y seguimiento

- Plan de innovación elaborado y difundido / procedimientos y reglamento de participación en resultados implantados
- Nº de actividades formativas relacionadas con la innovación realizadas
- Nº de proyectos de innovación realizados
- Adhesión a la plataforma ITEMAS.
- Nº de actividades para la promoción de la innovación en el ámbito del instituto realizadas.
- Identificación de grupos del área quirúrgica en entorno HUCA con interés/capacidad proyectos nuevas tecnologías.
- Elaboración del mapa de los principales actores potenciales de participar en proyectos de innovación en ámbito quirúrgico.
- Formación del Comité de Innovación de Asturias.
- Desarrollo de la normativa de protección y transferencia de resultados.
- Definición de los procedimientos de gestión y utilización del Biospace Open Lab.
- Identificación de infraestructuras a nivel asistencial que potencialmente puedan emplearse en el desarrollo de MPP.
- Plan de Traslación y Transferencia de resultados aprobado por los órganos de gobierno.
- Nº de acciones para apoyar y promover la traslación y transferencia de resultados científicos a la práctica clínica y al sector productivo realizado (patentes registradas y licenciadas, transferencia de conocimiento al sector productivo, desarrollo de nuevos productos sanitarios o dispositivos comercializables, implementación de nuevos procesos clínicos, creación de spin-offs y start-ups, ensayos o estudios clínicos académicos).

## PLAN DE ACTIVIDADES DE LAS ÁREAS DE INVESTIGACIÓN DEL ISPA PARA 2020

### ÁREA DE BIOTECNOLOGÍA Y ANÁLISIS BIOMÉDICO

#### - Objetivos científicos del área

La investigación que se pretende llevar a cabo en los próximos años tiene, en términos generales, los siguientes objetivos fundamentales para el conjunto del Área:

- 1.-Aislamiento, caracterización y mejora de rutas de biosíntesis de compuestos bioactivos (antibióticos, antifúngicos, antitumorales, neuroprotectores e inmunosupresores).
- 2.-Activación de rutas para la biosíntesis de compuestos bioactivos.
- 3.-Generación de nuevos compuestos bioactivos con propiedades terapéuticas mejoradas.
- 4.-Desarrollar factorías bacterianas optimizadas para la producción, y su eventual escalado futuro a escala industrial, de compuestos bioactivos de origen vegetal con actividad antiinflamatoria, antioxidante, antimicrobiana o antitumoral.
- 5.-Desarrollar alimentos funcionales capaces de prevenir carcinoma colorrectal en nuestro modelo animal y posteriormente ensayarlos en humanos.
- 6.-Aislamiento de nuevos compuestos antibacterianos y antifúngicos con actividad antibiofilm, para su aplicación en la fabricación de prótesis, catéteres, etc. resistentes a infecciones.
- 7.- Desarrollo de estrategias mejoradas para la determinación sensible y fiable de biomarcadores de interés en cáncer (proteómicos, metabólicos y epigenéticos) y su traducción a la clínica.
- 8.- El desarrollo y aplicación de estrategias analíticas que permitan la caracterización y medida de nuevos fármacos nanoestructurados y de las nanopartículas producidas por la degradación de implantes metálicos y el estudio de su impacto biológico.  
por la degradación de implantes metálicos y el estudio de su impacto biológico.
- 9.-Disponer de un panel de aptámeros de alta afinidad y selectividad, capaces de reconocer proteínas séricas identificadas por su potencial como biomarcadores tumorales.
- 10.-Desarrollar y validar biosensores electroquímicos basados en aptámeros para la detección de las proteínas diana en suero.

11.-Desarrollar y validar biosensores electroquímicos de ADN para la detección de agentes patógenos en muestras clínicas.

### - Objetivos científicos de cada grupo

Pormenorizados por los distintos grupos de investigación del Área, se describen a continuación los objetivos planteados para la presente anualidad.

#### Biosíntesis de compuestos bioactivos por microorganismos (BIOMIC).

Los objetivos científicos del grupo BIOMIC para el presente año se enmarcan en lo especificado previamente en el plan estratégico 2018-2022, circunscribiéndose en las líneas: (i) aislamiento y caracterización de rutas de biosíntesis de compuestos bioactivos, (ii) mejora en la producción de los mismos y (iii) generación de nuevos derivados con propiedades terapéuticas mejoradas. Estas líneas de investigación se enmarcan en cuatro apartados interrelacionados:

1. Secuenciación y análisis de genomas de actinomicetos aislados de diferentes nichos ambientales e identificación de agrupaciones génicas (clústeres) para compuestos bioactivos.
2. Activación de rutas “silenciosas” de biosíntesis de productos naturales e identificación de nuevos compuestos bioactivos.
3. Generación de nuevos derivados bioactivos mediante biosíntesis combinatoria.
4. Aplicación de la Ingeniería metabólica a la mejora de la producción de compuestos bioactivos.

#### Electroanálisis

El grupo de Electroanálisis, de acuerdo a las líneas de investigación especificadas en el plan estratégico 2018-2022, se propone para esta anualidad los siguientes objetivos:

1. Validación de los ensayos desarrollados por el grupo para la detección de formas aberrantes de glicoproteínas, así como ARN largo no codificante en muestras de suero y orina de pacientes diagnosticados con cáncer de próstata.
2. Evaluación de la especificidad diagnóstica del uso combinado del ARN largo no codificante y las formas de glicosilación aberrante de PSA para cáncer de próstata.



3. Desarrollo y caracterización de aptámeros y anticuerpos frente a proteínas de la matriz extracelular, potencialmente útiles para uso terapéutico en cáncer de páncreas.
4. Evaluación de aptámeros para el reconocimiento de péptidos procedentes de la hidrólisis del gluten en muestras de suero. Estudio de su potencial en el desarrollo de pruebas diagnósticas de la enfermedad celíaca y otras sensibilidades al gluten.

### Espectrometría de Masas y Análisis Biomédico (EMAB)

Los objetivos científicos propuestos por el grupo de investigación EMAB, de acuerdo con las líneas de investigación incluidas en el plan estratégico 2018-2022, para la presente anualidad son los siguientes:

1. Puesta a punto de metodologías analíticas basadas en el análisis elemental de células individuales empleando técnicas de espectrometría de masas, “single cell-ICP-MS analysis”, para estudiar la incorporación celular de metalofármacos (cisplatino y análogos) y fármacos nanoestructurados.
2. Evaluación de la respuesta celular a metalofármacos (cisplatino y análogos) y fármacos nanoestructurados mediante la medida de posibles bioindicadores de dicha respuesta.
3. Desarrollo de estrategias analíticas de “single cell-ICP-MS analysis” para la determinación de biomarcadores tumorales moleculares a través del empleo de anticuerpos marcados.

### Materiales Compuestos

Los objetivos del grupo de Materiales Compuestos del INCAR-CSIC planteados para el próximo año son:

1. Desarrollo controlado de films de grafeno mediante la técnica de EPD (*electroforetic deposition*) y transferencia a distintos sustratos. Estas películas crecen suspendidas entre fibras de carbono cruzadas a partir de suspensiones de óxido de grafeno. El control de las condiciones de depósito ha permitido sintetizar películas de grandes dimensiones. Se va a continuar trabajando en este campo, tanto en el desarrollo y control de las láminas como en el delicado proceso de transferencia a distintos sustratos que permitan su uso en distintas aplicaciones, como puede ser en sensores.

## Materiales antimicrobianos e ingeniería de tejidos

Los objetivos principales del Grupo de Materiales Antimicrobianos e Ingeniería de Tejidos son:

1. Desarrollo de nuevos materiales biocompatibles con propiedades mecánicas mejoradas para la fabricación de prótesis e implantes cerámicos con mayor tiempo de vida.
2. Desarrollo de implantes con mejor respuesta biológica mediante su biofuncionalización superficial.
3. Investigación en nuevos biovidrios y vitrocerámicas bioactivas que puedan ser utilizados en aplicaciones biomédicas de tal forma que presenten mejores propiedades mecánicas, mayor biosolubilidad y actividad antimicrobiana que los productos que actualmente están en el mercado.
4. Desarrollo de dispositivos avanzados de obtención de productos biológicos (PRP, PRF...)
5. Desarrollo de sustitutos óseos sintéticos con capacidad osteoconductora, osteoinductora y osteogénica potenciada con factores biológicos.
6. Desarrollo de sustitutos óseos con propiedades antimicrobianas mediante funcionalización con biovidrios.

## Biotecnología de nutracéuticos y compuestos bioactivos (BIONUC)

El grupo de investigación BIONUC, dentro de las líneas de investigación incluidas en el plan estratégico del ISPA 2018-2022, tiene los siguientes objetivos en la presente anualidad:

1. Aislamiento, caracterización y mejora de rutas de biosíntesis de compuestos bioactivos (antibióticos, antifúngicos, antitumorales, neuroprotectores e inmunosupresores).
2. Generación de nuevos compuestos bioactivos con propiedades terapéuticas mejoradas.
3. Desarrollar factorías bacterianas optimizadas para la producción, y su eventual escalado futuro a escala industrial, de compuestos bioactivos de origen vegetal con actividad antiinflamatoria, antioxidante, antimicrobiana o antitumoral.
4. Desarrollar alimentos funcionales capaces de prevenir carcinoma colorrectal en nuestro modelo animal y posteriormente ensayarlos en humanos.

### - Integración de los grupos intraárea

La integración intraárea de los diferentes grupos que la componen se llevará a cabo, fundamentalmente, mediante su participación en los seminarios que se organizan en el Área con una periodicidad mensual, donde los diferentes integrantes de cada grupo de investigación presentan y discuten los avances y resultados científicos más relevantes que se van obteniendo en cada una de sus líneas de investigación.

En estos seminarios surgen las posibilidades de colaboración entre los grupos del área. De esta manera, en la actualidad, existen las siguientes colaboraciones:

- Colaboración entre los grupos de Materiales Compuestos y Materiales Antimicrobianos e Ingeniería de Tejidos en el ámbito de estudio de materiales grafénicos con propiedades biocidas, que ha dado lugar, hasta la fecha, a una publicación conjunta.
- Colaboración entre los grupos EMAB y BIONUC, que ha dado lugar, hasta la fecha, a una publicación conjunta.
- Se han desarrollado dos nuevas líneas de investigación en colaboración entre dos o más grupos del área.

### - Integración de los grupos interáreas

Los grupos de investigación del Área participan en los seminarios organizados por el ISPA para dar a conocer las líneas de investigación actuales y futuras de los diferentes grupos del Instituto así como los resultados científicos más relevantes que se vayan obteniendo, actividad que permite establecer colaboraciones con grupos de investigación integrados en otras áreas del Instituto. En este sentido, están en marcha las siguientes colaboraciones:

- El grupo de Electroanálisis mantiene colaboraciones con los siguientes grupos: el Grupo de patología quirúrgica abdominal, del Área de cáncer.
- El Grupo de Materiales Compuestos colabora con el Grupo de Epigenética del cáncer y nanomedicina, del Área de cáncer facilitándoles distintos nanomateriales (fundamentalmente materiales grafénicos de distintas características) sobre los que ellos estudian posibles cambios epigenéticos.
- El Grupo de Materiales Antimicrobianos e Ingeniería de Tejidos colabora con el Grupo de Epigenética del cáncer y nanomedicina, del Área de cáncer. Tienen 2 publicaciones conjuntas en este periodo.

- El Grupo BIONUC posee una colaboración en marcha con el Grupo de Intervenciones traslacionales para la salud, del Área de Metabolismo.

### - Formación del área

Formación de Doctores: los estudiantes de doctorado integrados en los diferentes grupos de investigación del Área están inscritos en los programas de doctorado de la Universidad de Oviedo más afines a su ámbito de investigación, en concreto en los programas de doctorado de Biología Molecular y Celular; Biomedicina y Oncología molecular; y Análisis Químico, Bioquímico y Estructural y Modelización Computacional. En el marco de estos programas, realizarán las actividades formativas específicas establecidas en el programa de doctorado concreto en el que estén inscritos, así como los cursos de Formación Transversal más acordes con sus necesidades formativas, que son ofertados cada año por la Universidad de Oviedo de forma general para todos los estudiantes de doctorado. Además, también participarán en los seminarios periódicos organizados dentro del Área y del ISPA.

Asimismo, de manera periódica, dentro del grupo del que forman parte, cada estudiante debe realizar una presentación, exponiendo y discutiendo los logros y dificultades de su trabajo de investigación. Finalmente, a lo largo de sus años de formación, asistirán a congresos científicos, nacionales y/o internacionales, y presentarán sus resultados en los mismos, vía póster o comunicación oral. En el caso de los doctorandos asociados a proyectos europeos o contratos con empresas, asistirán además a las reuniones planificadas en ellos, exponiendo y discutiendo sus resultados. Además, se pretende que los doctorandos puedan realizar estancias en centros de investigación extranjeros para optar al título de Doctor con Mención Internacional, en la medida en que se pueda conseguir financiación para ello.

Por otro lado, el grupo de Materiales Compuestos participa en la formación de estudiantes de último curso de Grado, de Máster y de ciclos de Formación Profesional mediante la realización de prácticas externas.

### - Transferencia de resultados

Los resultados obtenidos en las diferentes líneas de investigación de los grupos del Área serán evaluados para determinar su potencial como generadores de una patente en cada caso concreto, y de ser así, se procederá a registrar una patente nacional ante la OEPM. Antes de los 12 primeros meses desde este registro nacional, se evaluará la conveniencia o no de

proceder a su extensión como patente internacional PCT. Estas patentes serán valoradas entonces para su licencia a empresas del sector farmacéutico, agroalimentario, o el correspondiente en cada caso. En este sentido el grupo BIOMIC mantiene colaboración científica con las empresas biotecnológicas españolas Pharmamar y Entrechem y por tanto serán las primeras candidatas a explotar los resultados obtenidos y patentados por este grupo. Asimismo, el grupo BIONUC colabora habitualmente con varias empresas nacionales y extranjeras, dentro de diversos proyectos europeos y contratos por el artículo 83; y el Grupo de Materiales Antimicrobianos e Ingeniería de Tejidos tiene solicitada la siguiente patente: Material compuesto fotocatalítico y uso del mismo. Nº Solicitud: P201931171. Fecha de solicitud: 30/12/2019.

Además, se pretende realizar transferencia de resultados hacia diferentes empresas con las que existen en estos momentos contratos de colaboración en curso, como las empresas Tata Steel Limited y Mitsubishi Chemical Corporation con las que colabora el grupo de Materiales Compuestos, y las empresas Thermo Fisher Scientific (Bremen, Alemania) y Teledyne Cetac Technologies (Omaha, USA) con las que colabora el grupo EMAB.

En los últimos 5 años los grupos de esta área han solicitado y obtenido numerosas patentes, como se resume a continuación.

El grupo de Materiales Antimicrobianos e Ingeniería de Tejidos tiene 3 patentes solicitadas.

El grupo de Materiales Compuestos tiene una patente licenciada.

El grupo de Biosíntesis de compuestos bioactivos por microorganismos (BIOMIC) tiene 2 patentes en explotación actualmente. Por otra parte, el grupo de Materiales Antimicrobianos e Ingeniería de Tejidos tiene activas las spin-off Nanoker Research SL, Bioker Research SL, Alma Tissue Engineering y Advanced Science And Technology.

El Grupo Biosíntesis de compuestos bioactivos por microorganismos ha originado la spin-off Entrechem SL, mientras que el Grupo Materiales Compuestos ha creado la spin-off GraphenAstur SL.

Finalmente, todos los grupos del Área se plantean la publicación de los resultados de su investigación en revistas científicas internacionales de elevado factor de impacto, como vienen haciendo hasta la fecha, intentando que las mismas estén situadas en los tramos más altos de las clasificaciones por orden de factor de impacto (10%, decil D1 y 25%, cuartil Q1).

## ÁREA DE CANCER

### - Objetivos científicos del área

El área de Cáncer del ISPA está formada por grupos de investigación básica, traslacional y clínica que desarrollan proyectos individuales y coordinados en diferentes ámbitos de investigación en cáncer. Los grupos de investigación básica trabajan en genética, epigenética, biología redox y envejecimiento. Los de investigación traslacional trabajan en oncología de cabeza y cuello, en oncología molecular y en farmacología de las dianas terapéuticas. Los grupos de investigación traslacional trabajan en oncología médica, oncología quirúrgica hepatobiliopancreática, oncología maxilofacial y neoplasias hematológicas.

El objetivo del Área es abordar la investigación en cáncer desde una perspectiva multidisciplinar y con una orientación traslacional. Para ello, el área avanzará en la generación y análisis de datos genómicos y epigenómicos en envejecimiento y cáncer. Una vez superadas las dificultades acaecidas con el servicio de animalario también se pretende avanzar en la generación y estudio de modelos animales en envejeciendo y cáncer. A su vez, varios grupos de investigación básica continuarán caracterizando vías moleculares implicadas en la progresión tumoral y otros tratarán de utilizar nanocompuestos como herramientas de diagnóstico y dispensación de fármacos antitumorales. De forma coordinada, los grupos de investigación básica, traslacional y clínica seguirán trabajando en la identificación de nuevas dianas terapéuticas y marcadores moleculares de diagnóstico, pronóstico y farmacodiagnóstico en lesiones malignas y premalignas para el tratamiento personalizado del paciente y desarrollarán tratamientos farmacológicos cada vez más eficaces y con menor toxicidad para tumores sólidos del adulto.

### - Objetivos científicos de cada grupo

Pormenorizados por los distintos grupos de investigación del Área, se describen a continuación los objetivos planteados para la presente anualidad.

#### Cáncer de Cabeza y Cuello

##### 1. Nuevas dianas terapéuticas

-Continuar estudios sobre las quinasas citoplasmáticas, específicamente YES1. Buscando inhibidores más específicos y explorando más profundamente su papel en los tumores de cabeza y cuello.

-Continuar la exploración mecanística de la vía de la vía de NOTCH y de FAK en modelos preclínicos de tumores de cabeza y cuello.

## 2. Inmuno-oncología de tumores del tracto respiratorio

-Perfil inmunológico en una cohorte de pacientes de HNSCC tratados con quimioterapia y correlaciones con la respuesta al tratamiento.

-Estudio ARCHE: inmuno-score para predecir la respuesta a tratamiento con inmunoterapia en cánceres de cabeza y cuello. Selección de pacientes y análisis de primeros resultados

## 3. Identificación y desarrollo analítico de biomarcadores clínicamente relevantes

-Estudio longitudinal prospectivo de la biopsia líquida (saliva) en pacientes con HNSCC: análisis de los primeros resultados de los cambios en el microbioma en función de la presencia o no de cáncer y la respuesta al tratamiento

## Epigenética del Cáncer y Nanomedicina

1. Terminar de identificar alteraciones epigenéticas inequívocamente funcionales en tumores de colon mediante técnicas CRISPR combinadas con enzimas modificadoras de la metilación del DNA.

2. Profundizar en el papel de TETs en gliomas.

3. Tratar de identificar marcadores de metilación de DNA en PAAFs indeterminadas de pacientes con posibles tumores de tiroides.

3. Avanzar en el estudio del papel de enzimas remodeladoras de la cromatina en gliomas.

5. Poner en marcha un estudio para identificar marcadores en metilación del DNA en tumores de vejiga.

## Respuesta Celular al Estrés Oxidativo

El grupo tiene como línea de investigación central el envejecimiento y dentro del mismo, en la actualidad se centra en el estudio de los efectos a nivel miogenico de la dependencia en el

envejecimiento muscular, en el papel que la microbiota puede tener en el envejecimiento y en la búsqueda de marcadores de enfermedades mentales

### Genómica, Cáncer y Envejecimiento

1. Análisis de la susceptibilidad al cáncer, al envejecimiento prematuro o a otras patologías, de modelos murinos deficientes en proteasas.
2. Exploración de las claves del cáncer y del envejecimiento mediante la generación de modelos murinos y el meta-análisis de datos ómicos.

### Epidemiología Ambiental y Molecular del Cáncer

1. Estudio CAPUA. Estimar la interacción de los determinantes ambientales, genéticos y ocupacionales en el desarrollo del cáncer de pulmón para intervenir, como actividad de traslación y transferencia, en el diseño de políticas de prevención primaria y secundaria del cáncer de pulmón, como el screening de cáncer de pulmón.
2. Estudio MCC-Spain. Evaluar el riesgo de cáncer de cada localización tumoral en relación con exposiciones ambientales y ocupacionales incluyendo contaminantes del agua potable (arsénico, nitratos, cromo, subproductos de cloración), disruptores hormonales y otros contaminantes orgánicos persistentes, así como la disrupción del ritmo circadiano a raíz de los trabajos con turno de noche, y otros factores. Evaluar el riesgo de los cánceres en relación con el consumo de determinados fármacos, incluyendo estatinas y analgésicos
3. Seguir la colaboración en el análisis de resultados con el CNIO del estudio Spanish Bladder Cáncer.

### Biología Redox y Metabolismo en Cáncer

1. Control redox de la progresión tumoral.
2. Bioenergética, metabolismo y estrés oxidativo en cáncer.
3. Osciladores redox circadianos en el control de la progresión tumoral
4. Desarrollo de metodologías analíticas basadas en el análisis por dilución isotópica para la cuantificación absoluta de proteínas biomarcadoras.



## Sarcomas y Terapias Experimentales

1. Desarrollo y caracterización (transcriptómica y escrutinios CRISPR) de modelos resistentes a fármacos.
2. Análisis de señalización alterada en CSCs.
3. Análisis de la eficacia y seguridad de fármacos nano-encapsulados.
4. Desarrollo de estrategias de medicina de precisión: generación de organoides y líneas derivadas de pacientes para testaje de fármacos.

### - Integración de los grupos intraárea

En términos generales, los grupos de investigación básica que trabajan en genética, epigenética y envejecimiento establecerán colaboraciones con los grupos de investigación traslacional y clínica poniendo a su disposición tecnologías para generar y analizar grandes cantidades de datos genómicos que puedan ser utilizados para generar biomarcadores moleculares de diagnóstico, pronóstico o tratamiento en pacientes con cáncer. Así mismo, los grupos de investigación transnacional y clínica compartirán muestras obtenidas de pacientes con cáncer con los grupos de investigación básica. De forma parecida, el grupo de investigación en Epidemiología Ambiental y Molecular del Cáncer colaborará con grupos de investigación básica para generar datos moleculares en grandes cantidades de individuos.

De forma específica, cada grupo de investigación establecerá las siguientes colaboraciones con otros grupos del área:

El grupo de Oncología de Cabeza y Cuello colaborará con los grupos de Epigenética del Cáncer y Nanomedicina, Sarcomas y Tratamientos Experimentales y Oncología Maxilofacial.

El Grupo de Epigenética del Cáncer y Nanomedicina colaborará con los grupos de Cáncer de Cabeza y Cuello, Sarcomas y Terapias experimentales, y Oncología Médica en diferentes proyectos cuya finalidad es estudiar alteraciones epigenéticas en diferentes tipos de tumores.

El Grupo de Sarcomas y Terapias Experimentales colaborará con el Grupo de Oncología de Cabeza y Cuello en el estudio de subpoblaciones de CSCs en tumores de cabeza y cuello; testaje del efecto y caracterización de fármacos experimentales. También colaborará con el

Grupo de Epigenética del Cáncer y Nanomedicina en el análisis de procesos de metilación alterados en condrosarcomas con mutaciones en los genes IDH1 y 2. Y establecerá una colaboración con el grupo de Oncología Médica para correlacionar dianas alteradas con parámetros clínicos de pacientes

El grupo de Farmacología de las Dianas Terapéuticas colaborará con el grupo de Oncología Médica.

### - Integración de los grupos interáreas

Los grupos de investigación del área de cáncer interaccionarán con grupos de otras áreas a varios niveles. Por un lado, los grupos de investigación básicos que trabajan en disciplinas transversales como la genética o la epigenética establecerán proyectos en colaboración con áreas de Inmunología, Microbiología e Infección, y Metabolismo para profundizar en el estudio de los mecanismos moleculares implicados en respuesta inmune y en enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2. Con el área de Inmunología, Microbiología e Infección también se establecerán colaboraciones para estudiar el efecto de la microbiota sobre el cáncer. Varios grupos del Área de Cáncer también formarán alianzas con grupos del Área de Biotecnología y Análisis biomédico para desarrollar herramientas que mejoren el diagnóstico y pronóstico de pacientes con cáncer.

En términos específicos, uno de los objetivos fundamentales de varios grupos del área del cáncer será integrarse en las plataformas transversales de envejecimiento y microbiota que se constituirán a lo largo de 2020 en el Instituto. En concreto, en el área de envejecimiento se integraran los grupos de Biología redox y metabolismo del cáncer, Respuesta celular al estrés oxidativo, Genómica del cáncer y el envejecimiento y Epigenética del cáncer y nanomedicina. Al Área transversal de Microbiota se adscribirán los grupos de Cáncer de Cabeza y Cuello, Respuesta Celular a Estrés Oxidativo y Genómica, Cáncer y Envejecimiento.

Por otra parte, de forma específica, los grupos del Área de Cáncer establecerán las siguientes colaboraciones con grupos de otras Áreas:

El Grupo de Oncología de cabeza y cuello colabora con los Grupos de MicroHealth, Endocrinología Nutrición, Diabetes y Obesidad e Inmunología Traslacional.

El Grupo epigenética del Cáncer y Nanomedicina colabora con los Grupos de MicroHealth, Endocrinología Nutrición, Diabetes y Obesidad, Inmunología Traslacional e Intervenciones traslacionales para la salud.

El Grupo de Respuesta Celular al Estrés Oxidativo colaborará con el Grupo de Investigación en Psiquiatría para desarrollar la línea de investigación “Marcadores diferenciadores en enfermedad mental”.

El Grupo de Genómica, Cáncer y Envejecimiento colabora con el Grupo de Autofagia y Metabolismo para desarrollar y caracterizar modelos experimentales para el estudio de la autofagia. Estos Grupos también colaboran con el Grupo de Intervenciones traslacionales para la salud para estudiar el papel de la autofagia en las adaptaciones al ejercicio. El Grupo de Genómica, cáncer y envejecimiento también colabora con el grupo de Dieta, Microbiota y Salud para desarrollar aproximaciones frente al envejecimiento acelerado basadas en manipulaciones de la microbiota intestinal. Este grupo también mantendrá una colaboración con el grupo de Funcionalidad y Ecología de microorganismos beneficiosos para estudiar la implicación de la microbiota en el desarrollo de patologías asociadas a defectos en proteostasis.

El Grupo de Biología Redox y metabolismo en cáncer colabora con el grupo de Inmunología Traslacional para abordar aspectos relacionados con el envejecimiento del sistema inmune.

El Grupo de Sarcomas y Terapias Experimentales colabora con el Grupo de Investigación en Plaquetas (Área Neurociencias y órganos de los sentidos) en el uso del plasma rico en plaquetas para el cultivo de modelos derivados de pacientes.

El grupo de Farmacología de las Dianas Terapéuticas colaborará con el Área de Investigación en Cuidados en la publicación de noticias sobre Salud Pública y Administración Sanitaria en prensa.

### **- Formación del área**

El objetivo fundamental del Área de Investigación de Cáncer es fomentar la cooperación entre los diferentes grupos de investigación para promover investigaciones multidisciplinares que desemboquen que un beneficio para el paciente. Para ello, pondremos en marcha un programa de seminarios de área para poner en común los avances que va consiguiendo cada grupo y para que se puedan establecer nuevas sinergias. En el Área de Cáncer haremos especial hincapié en que los grupos de investigación básica que trabajan en genética y epigenética trasladen a los grupos de investigación básica y clínica las nuevas oportunidades que ofrecen las nuevas tecnologías ómicas en diagnóstico, pronóstico y tratamiento de pacientes con cáncer.

## - Transferencia de resultados

Uno de los objetivos fundamentales del Área de Cáncer es hacer llegar los resultados de la investigación al paciente. Para ello, diferentes grupos del Área, apoyados por la Unidad de Innovación del Instituto, solicitarán la tramitación de patentes nacionales e internacionales que protejan los resultados de sus investigaciones. Así mismo, el grupo de biología Redox y Metabolismo del Cáncer seguirá apoyando la puesta en marcha de empresas de base tecnológica para desarrollar comercialmente los resultados de sus investigaciones. El Grupo de Oncología de Cabeza y Cuello dará continuación a varios contratos con empresas y entidades para llevar a cabo sus proyectos de investigación. Además, están elaborando los protocolos de tratamiento de los diferentes tumores de cabeza y cuello para su aprobación por la comisión de calidad. El Grupo de Sarcomas y Terapias Experimentales solicitará dos patentes sobre el uso de GARP como factor pronóstico y diana terapéutica en osteosarcoma.

## ÁREA DE CARDIO-RESPIRATORIO-RENAL

### - Objetivos científicos del área

- Participación de los grupos en las áreas transversales de Microbioma y Envejecimiento.
- Establecimiento de nuevas alianzas con los grupos de reciente incorporación al ISPA.
- Promoción de la investigación clínica y traslacional en colaboración con otros Servicios del HUCA.
- Desarrollo de ensayos clínicos independientes propios.
- Fomentar la emergencia de nuevos investigadores con actividad asistencial.

### - Objetivos científicos de cada grupo

Pormenorizados por los distintos grupos de investigación del Área, se describen a continuación los objetivos planteados para la presente anualidad.

#### Grupo enfermedades cardiovasculares

-Dentro de la línea de patología valvular, los objetivos a alcanzar son los siguientes:

- 1.- Conocer el patrón de degeneración estructural moderada y severa de la prótesis aórtica biológica Trifecta durante los años 8, 10 y 12 de seguimiento.
- 2.- Conocer si la degeneración estructural de esta prótesis en su grado moderado y/ o severo es un factor pronóstico independiente de mortalidad en el tiempo
- 3.- Conocer qué variables pronostican la degeneración valvular en esta prótesis.
- 4.- Analizar la influencia del desajuste paciente prótesis sobre en pronóstico en pacientes sometidos a recambio valvular quirúrgico o percutáneo.
- 5.- Estudiar la eficacia y seguridad del implante valvular aórtico percutáneo en distintos subgrupos de pacientes con estenosis aórtica severa sintomática.
- 6.- Analizar la seguridad y eficacia del tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral con un dispositivo de clipaje.

-Los objetivos de la línea sobre Arritmias y mecanismos arritmogénicos se cifran en:

- 1.- Estudiar y cuantificar el papel de los rotores como fuente de mantenimiento y la sostenibilidad de fibrilación cardiaca humana mediante una integración sistematizada de su dinámica con los niveles de organización jerárquica en el dominio de la fase-frecuencia.

- 2.- Estudiar, desarrollar y cuantificar la utilidad de un nuevo método para la caracterización de la dinámica de los rotores en función de sus propiedades estacionarias y cuasi-periódicas que se reflejan en la señal de fibrilatoria (“huella espectral”).
- 3.- Analizar y cuantificar la respuesta de la organización jerárquica de la fibrilación cardíaca humana a la interacción física con los rotores (ablación) con el fin de confirmar su papel en la fisiología fibrilatoria.
- 4.- Dilucidar las leyes universales que gobiernan la fibrilación cardíaca en el corazón humano mediante una integración sistematizada de la dinámica de los rotores con los niveles de organización jerárquica de la FV y su comparación con los datos obtenidos en la FA.

### Grupo de investigación traslacional del paciente crítico.

El grupo receptor centra su actividad investigadora en el paciente crítico y la patología derivada de la ventilación mecánica. Desde este punto de partida, la actividad se diversifica en torno a las siguientes áreas prioritarias de investigación:

1. Optimización de la ventilación mecánica. Desde su creación, el grupo ha realizado diferentes trabajos centrados en evitar la lesión pulmonar por ventilación mecánica. Más recientemente, se ha desarrollado una nueva línea para estudiar el papel de las estrategias de ventilación ultraprotectora en pacientes con soportes extracorpóreos (Camporota L, Crit Care Med 2019). El objetivo común a todos estos trabajos es la identificación de marcadores fisiológicos que permitan predecir a pie de cama la estrategia ventilatoria menos lesiva para el paciente (en términos de inflamación pulmonar y sistémica), manteniendo un intercambio gaseoso adecuado.
2. Mecanismos de daño y reparación pulmonar. Un área prioritaria para el grupo receptor es el estudio de los mecanismos moleculares responsables de la aparición de lesión pulmonar en pacientes graves, así como los factores implicados en la posterior reparación, con el objetivo de optimizar el tratamiento existente y hallar nuevas estrategias terapéuticas. Dentro de esta área prioritaria, el grupo ha profundizado en el estudio de los mecanismos de mecanotransducción a nivel de la membrana nuclear (López-Alonso I, Sci Transl Med 2018). El grupo ha demostrado que esta mecanotransducción nuclear se activa durante la ventilación mecánica y puede ser un objetivo terapéutico para evitar el daño pulmonar. Gracias a estos resultados se ha generado la hipótesis de que la lesión pulmonar aguda y la ventilación mecánica desencadenan una respuesta de senescencia acelerada. Se están desarrollando modelos de lesión y reparación pulmonar prolongadas para estudiar estos mecanismos

utilizando técnicas de secuenciación masiva (single nucleus RNA seq) y así identificar objetivos terapéuticos susceptibles de ser tratados con moléculas senolíticas.

3. Daño pulmonar por ventilación mecánica en pacientes con edema pulmonar cardiogénico. El grupo de investigación receptor ha puesto en marcha varias líneas de trabajo encaminadas a identificar la presencia de mediadores inflamatorios en el lavado broncoalveolar de estos pacientes y su relación con la mecánica respiratoria y los parámetros ventilatorios. Asimismo, se está estudiando la utilidad de estrategias ventilatorias ultraprotectoras en pacientes con shock cardiogénico y edema pulmonar tratados con soporte extracorpóreo (ensayo clínico registrado en Clinicaltrials.gov, referencia NCT03041428). En líneas experimentales paralelas, se están empleando modelos exvivo para estudiar la activación de mecanismos de reparación epitelial y/o proliferación de fibroblastos en presencia de las muestras obtenidas con los estudios clínicos anteriormente descritos, con el objetivo de identificar los mediadores y los mecanismos intracelulares implicados en la reparación pulmonar tras el daño en esta población de pacientes.

4. Ventilación mecánica en pacientes con neoplasias. El tratamiento intensivo de pacientes oncológicos se asocia a una elevada morbimortalidad. Se están caracterizando los mecanismos moleculares responsables de la mayor agresividad de los tumores sometidos a estrés mecánico, con vistas a obtener nuevos tratamientos que disminuyan el potencial metastásico.

5. Identificación de subfenotipos y endotipos en pacientes críticos. La identificación de subgrupos de pacientes en función de su presentación clínica (subfenotipos), así como de sus mecanismos patogénicos (endotipos) es esencial en Medicina Intensiva, donde la mayoría de los diagnósticos son sindrómicos y la población de pacientes es heterogénea. Esta identificación debe permitir caracterizar subgrupos con diferente pronóstico o con diferente respuesta al tratamiento. Con este objetivo, el grupo investigador ha iniciado un área de trabajo centrada en la identificación de subpoblaciones en pacientes críticos con diferentes aproximaciones. Por un lado, se está realizando un análisis estadístico mediante técnicas de clustering para identificar subgrupos de pacientes cardiológicos críticos en base a sus características de ingreso y perfil de respuesta inflamatoria. Por otro lado, en una población similar de pacientes cardiológicos procedente del estudio Lung-SAFE (Bellani G, JAMA 2016) se pretenden categorizar grupos en base a sus características ventilatorias. Los desenlaces a estudiar en estos análisis son mortalidad y aparición de secuelas a largo plazo (véase la siguiente línea de trabajo del grupo). El objetivo de todo el área es ser capaz de distinguir aquellos pacientes que se beneficiarían de estrategias de ventilación protectora y de un abordaje precoz de las complicaciones derivadas de su estancia en UCI.

6. Secuelas neuromusculares de la ventilación mecánica. Los pacientes sometidos a ventilación mecánica que sobreviven a una estancia en UCI presentan frecuentemente alteraciones neurocognitivas y musculares graves, que se asocian a una limitación importante de su capacidad funcional y una pobre calidad de vida. Este área de trabajo continúa en la actualidad centrada en la identificación de polimorfismos en los genes de la ruta implicada en pacientes críticos, y su riesgo de delirio y deterioro cognitivo. Por otro lado, se mantienen los modelos experimentales encaminados a encontrar estrategias de tratamiento eficaces para bloquear la señalización pulmón-cerebro. La debilidad muscular adquirida en UCI es otra de las secuelas más relevantes presentes en los pacientes críticos. Se están desarrollando modelos animales de daño pulmonar y ventilación mecánica con secuelas a largo plazo en los que identificar los mecanismos responsables de estas secuelas.

### Grupo de Investigación en Pediatría

El ejercicio de la Pediatría en un hospital del Servicio Público de Salud, universitario y de referencia para la comunidad autónoma requiere el desarrollo de las subespecialidades o áreas específicas pediátricas, a la vez que éstas se mantienen integradas y coordinadas funcionalmente. En este entorno se sitúa el grupo de investigación en Pediatría, que como cualidades y objetivos particulares a destacar incluye líneas de estudio muy específicas de la edad pediátrica, sobre temas prioritarios en el interés de las agencias de financiación (enfermedades raras, obesidad, biomarcadores diagnósticos, optimización de técnicas terapéuticas) y sobre tópicos como nutrición y crecimiento en los que convergen prácticamente todas las enfermedades pediátricas crónicas.

1. Tubulopatías primarias
2. Nutrición y crecimiento
  - 2.1. Crecimiento, nutrición y metabolismo mineral en enfermedad renal crónica
  - 2.2. Nutrición neonatal
  - 2.3. Nutrición y afectación cardiovascular
3. Enfermo pediátrico crítico
  - 3.1. Biomarcadores y escalas de pronóstico
  - 3.2. Optimización de la ventilación mecánica

Las líneas de Crecimiento, nutrición y metabolismo mineral y de Tubulopatías primarias incluyen investigación básica y experimental en modelos animales.



## Grupo de Medicina de Urgencias y Emergencias

1.-Insuficiencia cardiaca aguda. Es una línea de investigación en el seno del grupo de trabajo de Insuficiencia Cardiaca Aguda de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias, que es un grupo multidisciplinar compuesto por varios hospitales españoles cuyo objetivo es investigar en esta patología. Dentro de ella en el HUCA se lleva de forma específica la parte de investigación en Biomarcadores nuevos y clásicos y su importancia en el pronóstico y en su inclusión en escalas de riesgo. Durante los próximos años el grupo tiene como principales objetivos finalizar los proyectos actualmente en marcha y continuar con la investigación en nuevos biomarcadores, accesibles a los clínicos en los laboratorios de urgencias, y que ayuden al manejo de la patología cardiovascular urgente en general y en particular a la insuficiencia cardiaca aguda. Y en el caso de esta patología que ayude a conocer más a fondo su fisiopatología para el diseño de fármacos que puedan disminuir su mortalidad.

2.- Biomarcadores en patología urgente. El objetivo de esta línea es investigar tanto la aplicación de biomarcadores ya disponibles en el laboratorio con nuevas indicaciones, así como otros nuevos en la patología urgente, fundamentalmente cardiovascular, pero también de otras etiologías como la patología infecciosa. Hay que tener en cuenta que cada vez están surgiendo un mayor número de biomarcadores para su utilización con los pacientes urgentes que ayudan a disminuir la incertidumbre propia de la atención urgente.

3.- Manejo de la COVID19 en urgencias. Este objetivo se llevará a cabo de forma conjunta con otros grupos de investigación (Ensayo clínico unicentrico, piloto, de tratamiento con plasma de convalecientes versus cuidados estándar en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos por infección por COVID-19 en colaboración con el servicio de Hematología y de Medicina Intensiva, Niveles de linfocitos T naïve como factor predictivo de la eficacia de la respuesta inmune frente a SARS-CoV-2 y sus potenciales vacunas en colaboración con el Servicio de Inmunología del HUCA, Eficacia de la vitamina D sobre morbilidad y mortalidad en infección por virus SARS-COV-2. (CoVid-19) en el Hospital Universitario Central de Asturias en colaboración con el Servicio de Metabolismo Oseo) y algún otro multicéntrico dentro del seno de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias.

## Grupo Eje cardio-renal

1.- Bases genéticas de las cardiopatías estructurales, con especial interés en la Miocardiopatía Hipertrófica. Esta línea se nutre de los pacientes remitidos para estudio genético a la Unidad de Referencia de Cardiopatías Familiares del HUCA, reconocida como CSUR por el Ministerio

de Sanidad y Consumo. Para ello se dispone de una Genoteca con más de 700 pacientes y más de 1.500 familiares sobre los que se están empleando técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) para identificar nuevos genes candidatos. Un hito ha sido el descubrimiento de FLNC como nuevo gen en la MCH (ver NatureComm y CirculationCardiovascGenetics). Dentro de esta línea se sigue trabajando para ampliar el espectro de genes nuevos y las herramientas de diagnóstico genético. Se ha planteado también una línea para investigar el papel de los long non-codingRNAs en el desarrollo de cardiopatías estructurales, ya que han obtenido evidencias preliminares de que algunos están desregulados en los corazones de estos pacientes.

2.-Eje cardiorenal, factores genéticos en el riesgo de enfermedad renal y cardiovascular. Dado que hay una relación clara entre la enfermedad renal y el riesgo de eventos cardiovasculares el grupo está investigando variables genéticas que pudieran ligar estos procesos. Para ello están empleando como modelo la cohorte RENASTUR, reclutada a través de Centros de Atención primaria de Asturias, caracterizada para la función renal y eventos cardiovasculares. Como propuesta de trabajo, han empezado a estudiar esta cohorte mediante NGS para caracterizar el espectro de variación genética que relacione ambas manifestaciones fenotípicas.

3.-Inmunogenética y patología cardiovascular. Esta línea se dirige a analizar el papel de genes pro-inflamatorios en el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares en varios modelos, como Psoriasis-artritis o la demencia Alzheimer. En esta última el IP forma parte de un consorcio europeo el que han analizado genes relacionados con la patología cardiovascular en el deterioro cognitivo. En esta línea están actualmente analizando variables como la función renal y la presencia de diabetes como factores de riesgo y su interacción con variables genéticas.

4.-Riesgo cardiovascular y COVID-19. Se realizará un estudio de los factores genéticos que determinan la susceptibilidad a la infección por SARS-Cov-2 y la severidad de la enfermedad. Estudio en colaboración con los grupos de UCI, neumología y microbiología.

5.-Caracterización de los cambios en el genoma del SARS-Cov-2 en el contexto de la pandemia de COVID19. Colaboración con Virología para caracterizar nuevas cepas virales y su posible relación con la patogenicidad.

### Grupo Patología respiratoria

Los objetivos de investigación del Grupo se pueden dividir en varios apartados, principalmente los relacionados con la patología intersticial pulmonar, EPOC y enfermedad pulmonar asociada a COVID 19

### 1.-Patología intersticial pulmonar

- Mecanismos de acción de los fármacos y sus posibles indicaciones en otras enfermedades pulmonares fibrosantes.
- Estudio de las variantes genéticas tanto esporádicas como familiares en pacientes con fibrosis pulmonar intersticial.
- Establecer qué polimorfismos de respuesta a los diferentes genes implicados (SFTPC, gen codificante de la proteína surfactante C, y telomerasa, principalmente) son los que responden a los diferentes tratamientos utilizados actualmente en el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática (Pirfenidona/Nintedanib). De esta manera se conseguirá una mayor eficiencia a la hora de pautar estos tratamientos.
- Investigar en determinantes de asociación entre fibrosis pulmonar y desarrollo de cáncer de pulmón.
- Evaluar biomarcadores de detección precoz de afectación intersticial en artritis reumatoide

### 2. EPOC

- Estudio epidemiológico de prevalencia y características de la EPOC en España . Estudio EPISCAN II
- Estudio de asociación de cáncer de pulmón y déficit de alfa 1 antitripsina
- Estudio PanEuropeo Multicéntrico observacional para determinar la historia natural de los pacientes con déficit de alfa 1 antitripsina
- Estudio de metabolómica y metalómica para la identificación precoz de cáncer de pulmón en la cohorte CHAIN

### 3.- Enfermedad pulmonar asociada con infección COVID -19

- Estudio Multidimensional de la Evolución de los pacientes afectados por COVID 19
- Validez de escalas pronósticas en pacientes con neumonía secundaria a infección COVID 19
- Utilidad de la TC de tórax en el diagnóstico de COVID 19 en casos con alta sospecha clínica y PCR para coronavirus negativa

## Grupo Bioingeniería pulmonar (GRUBIPU)

1.- Obtener modelos numéricos del pulmón humano a partir de imágenes de la vía aérea obtenidas con TCAR y/o RM. La cuantificación de las diferentes divisiones bronquiales hasta las zonas periféricas, con el conocimiento del número exacto de divisiones y su forma, atribuible a

la patología subyacente, permitirá adecuar a cada persona el flujo inspiratorio y espiratorio, así como el tamaño de las partículas que deben utilizarse para lograr una mayor eficiencia en el depósito pulmonar de fármacos inhalados. Esta propuesta de medicina personalizada permitirá un empleo más eficiente de la medicación, que redundará en una reducción del coste de los tratamientos. En términos generales, se mejorará la eficiencia de las prestaciones del SNS con una reducción de costes.

2.- Ventilación pulmonar. En la actual situación de pandemia debida al COVID-19, la necesidad de equipos de ventilación mecánica va a ir aumentando de forma progresiva. El tiempo de uso de un ventilador en los casos graves es de 15 días o más. Alrededor de la mitad de los enfermos de coronavirus confirmados ha desarrollado complicaciones graves que han requerido su hospitalización y, de estos, el porcentaje de ingresados en la UCI supera el 10%, necesitando muchos de ellos de equipos de ventilación mecánica. El mercado de ventiladores comerciales es muy rígido, por lo que, en situaciones de emergencia, en la que la demanda es muy fuerte, la oferta no aumenta. Ante esta situación, una de las posibilidades que se ha propuesto es el uso simultáneo de un ventilador por varios pacientes. Esta solución sería factible tanto en el caso de ventilación invasiva como no invasiva, pero siempre de manera excepcional, sólo en caso de que falten ventiladores. El objetivo de esta línea es diseñar un divisor de caudal para un ventilador que permita dividir el flujo de forma adecuada entre dos pacientes, que se pueda usar directamente con los ventiladores existentes, que sea fácil y rápido de fabricar y de usar, sin ajustes ni manipulación.

3.- Fomentar la colaboración entre especialidades heterogéneas: médicos de neumología, radiología y medicina nuclear, e ingenieros, permitiendo un avance en la medicina personalizada.

### - Integración de los grupos intraárea

Los grupos integrantes del área mantienen una estrecha colaboración entre ellos, como se desprende de los objetivos de las líneas de investigación detallados anteriormente. Los principales ejes de colaboración son:

- Bases genéticas de las enfermedades cardiológicas: Colaboración entre el grupo Eje Cardio-renal y grupo de enfermedades cardiovasculares.
- Paciente cardiológico crítico: Colaboración entre el grupo de investigación traslacional en el paciente crítico y el grupo de enfermedades cardiovasculares.
- Optimización de la ventilación mecánica y estrategias protectoras: Colaboración entre el grupo de investigación traslacional en el paciente crítico y el grupo de pediatría.

-Impacto de la mecanotransducción en la fibrosis pulmonar: Colaboración entre el grupo de investigación traslacional en el paciente crítico y el grupo de enfermedades respiratorias.

-COVID-19. La emergencia de la enfermedad por SARS-CoV-2 ha supuesto una nueva oportunidad de colaboración entre los grupos integrantes del área. Se ha formado un grupo colaborativo integrado por los grupos de investigación traslacional del paciente crítico, eje cardio-renal, urgencias, neumología y pediatría, que pretende abordar las bases genéticas y fisiopatológicas y la repercusión clínica de esta patología emergente.

### - Integración de los grupos interáreas

Los grupos integrantes del área mantienen también colaboraciones con grupos de otras áreas del Instituto, que se traducen tanto en líneas de investigación como en la producción científica. Del mismo modo, las iniciativas surgidas en torno a la COVID19 han supuesto el establecimiento de alianzas con otros grupos de investigación. Los grupos con los que se mantiene colaboración son:

- Inmunología traslacional.
- Funcionalidad y Ecología de Microorganismos beneficiosos.
- Microbiología traslacional.
- Metabolismo óseo, vascular y enfermedades inflamatorias crónicas.
- Intervenciones Traslacionales para la Salud.

### - Formación del área

Los objetivos de formación del área para el año 2020 incluyen:

- -Encuentro anual del área, en el que se presentarán las líneas de trabajo y los resultados recientes de cada uno de los grupos, con el objetivo de encontrar nuevas oportunidades de colaboración.
- Formación de estudiantes de grado, máster y doctorado, dentro de los programas de la Universidad de Oviedo y del propio Instituto.
- Formación de investigadores clínicos en forma de *fellowship* o en programas específicos tipo “Rio-Hortega”.
- Realización de cursos de formación específicos por cada uno de los grupos.
- Participación activa en los programas de doctorado y máster del instituto, incluyendo la implicación en actividades de gestión (participación en comisiones, dirección de programas...).

## - Transferencia de resultados

Los objetivos de transferencia planteados para el área son:

- Identificar oportunidades de transferencia al sector productivo: Contacto con empresas, desarrollo de productos, cofinanciación de actividades.
- Protección del conocimiento generado. Adquirir formación en solicitud y obtención de patentes, identificar oportunidades en las líneas de trabajo ya existentes.
- Implicación en la generación de documentos asistenciales y guías clínicas.

## ÁREA DE INMUNOLOGÍA, MICROBIOLOGÍA E INFECCIÓN

### - Objetivos científicos del área

- 1.- Determinar los mecanismos epigenéticos implicados en la modulación de la respuesta inmune, específicamente en el campo de la tolerancia inmune en el trasplante y en tumores hematológicos. Se desarrollará una terapia específica basada en nanopartículas.
- 2.- Estudiar los mecanismos moleculares y celulares de la respuesta mediada por células NK, enfocada al estudio de su papel en la patogenia del cáncer. El objetivo final es el desarrollo de nuevas herramientas inmunoterapéuticas y de la Unidad de Inmunoterapia.
- 3.- Implicación de la microbiota intestinal en diversos procesos fisiopatológicos; identificación del microbioma, metabolitos intermediarios y desarrollo de probióticos. Se implementarán técnicas de análisis, estudio y conservación de la microbiota intestinal.
- 4.- Estudio de los mecanismos patogénicos que facilitan el desarrollo de infecciones bacterianas agudas como la sepsis, las meningitis y los abscesos cerebrales o crónicas como la osteomielitis, así como víricas asociadas a infección por VIH y desarrollo de fibrosis hepática favorecida por los virus de la hepatitis B o C.
- 5.- Transferir investigación microbiológica básica a las prácticas Clínicas. Generar conocimiento sobre microbiota humana, bioterapéuticos, alimentación y salud, para trasladar los resultados de la investigación básica a la práctica clínica.
- 6.- Desarrollo de productos antimicrobianos basados en fagos y proteínas líticas frente a patógenos multirresistentes de interés en clínica, como alternativa y/o complemento a los antibióticos.
7. Estudio de los mecanismos moleculares implicados en resistencias cruzadas entre bacteriocinas (antimicrobianos producidos por bacterias lácticas) y antibióticos.
- 8.- Estudio de las bacterias del ácido láctico y de sus bacteriófagos centrándose en su relación con la calidad y seguridad de los alimentos, así como con la salud del consumidor y su papel como probióticos
- 9.- Caracterización a nivel molecular de todas las enterobacterias productoras de carbapenemasas del HUCA aisladas de hemocultivos de los pacientes atendidos en el HUCA entre 2014 y 2019
- 10.- Estudio de la respuesta inmune adaptativa frente al SARS-CoV2 y de la patología digestiva en pacientes pediátricos.

- 11.- Desarrollo de métodos de detección de SARS-CoV-2 rápidos y sensibles, así como de métodos de detección multiplex para diagnóstico de patologías respiratorias virales.
  - 12.- Vigilancia epidemiológica de las enfermedades infecciosas transmisibles, especialmente enfermedades respiratorias virales. Caracterización molecular de variantes de SARS-CoV-2.
  - 13.- Estudio de diferentes vías de transmisión (fómites, aerosoles) y su papel en la infección por SARS-CoV-2.
  - 14.- Participación en las áreas transversales de Microbioma y en la de Envejecimiento. El área de Microbioma estará coordinada por Abelardo Margolles, investigador responsable del grupo de Funcionalidad y ecología de microorganismos beneficiosos.
- Grupos que participarán en el área trasversal de Microbioma: Inmunología traslacional, Microbiología Traslacional, Funcionalidad y Ecología de microorganismos beneficiosos.
- 15.- Creación y coordinación de la Unidad de Inmunoterapia, dentro de la estrategia de terapias avanzadas
  - 16.- Potenciar la conexión con investigadores clínicos del hospital dentro de nuestros grupos o en proyectos en colaboración.
  - 17.- Participación en proyectos europeos y consorcios

### - Objetivos científicos de cada grupo

Pormenorizados por los distintos grupos de investigación del Área, se describen a continuación los objetivos planteados para la presente anualidad.

#### Grupo Inmunología traslacional:

*Línea 1.*-Identificación del patrón de metilación del ADN asociado a los procesos de tolerancia inmunológica en el trasplante renal. Determinación de una huella de metilación.

*Línea 2.*- Análisis de los mecanismos epigenéticos implicados en el envejecimiento inmunológico.

*Línea 3.*- Desarrollo de una terapia con HDL-nanopartículas dirigidas a modular la respuesta inmune en el trasplante. En este año se pretende generar diversas nanopartículas con inhibidores epigenéticos y ensayar su biodistribución y funcionalidad.

*Línea 4.*- Papel del estrés del retículo endoplásmico en el daño renal agudo y modulación farmacológica. Nos centraremos en las modificaciones de histonas como dianas terapéuticas



*Línea 5.-* Análisis de los metabolitos derivados de la microbiota intestinal en los procesos inflamatorios y pro-fibróticos asociados al desarrollo de la enfermedad renal crónica.

*Línea 6.-* Estudio de los factores genéticos asociados al HLA y enfermedad. En concreto, la regulación del gen ERAP-1 y su implicación en la presentación antigénica en diversos contextos patológicos como el daño renal agudo o la infección crónica mediada por el virus de la hepatitis C.

*Línea 7.-* Implicación de la respuesta inmune mediada por células NKs, en concreto por la interacción NKp30/B7-H6, en la leucemia mieloide aguda.

*Línea 8.-* Creación de una Unidad de Inmunoterapia para terapias avanzadas. Puesta en marcha de un ensayo clínico colaborativo con el hospital Universitario La Paz para probar la seguridad y eficacia de una inmunoterapia basada en el receptor NKG2D en el sarcoma infantil avanzado.

*Línea 9.-* Identificación de la respuesta inmune adaptativa frente al SARS-CoV-2 mediada por linfocitos T específicos. Objetivo en colaboración con empresas Diagnostica Longwood e Immudex, y diversos grupos clínicos del HUCA (UCIs, Medicina Interna, Microbiología, Hematología, Genética Molecular e Inmunología)

#### **Grupo Microbiología traslacional:**

*Línea 1.-* Desarrollo de métodos multiplex de detección de virus respiratorios para facilitar el diagnóstico de estas patologías durante la temporada gripal. Colaboración con varios grupos de para el desarrollo de diferentes métodos de detección de SARS-CoV-2 (amplificación isoterma, balizas moleculares, aptámeros, uso de perros, etc).

*Línea 2.-* Caracterización molecular de aislados de SARS-CoV-2 que identifiquen la variante o variantes mayoritarias en nuestro entorno.

*Línea 3.-* Estudio de presencia de SARS-CoV-2 en muestras ambientales y en aerosoles en la UCI.

*Línea 4.-* Papel del tratamiento probiótico y Vitamina A en la persistencia de la infección por VPH.

*Línea 5.-* Influencia del microbioma intestinal en la infección por *Clostridium difficile* refractario.

### Grupo Inmunología tumoral:

Línea 1.- Estudio de la respuesta inmune contra el cáncer.

Línea 2.- Caracterización de los mecanismos antitumorales de las células NK.

Línea 3.- Desarrollo de nuevas estrategias inmunoterapéuticas en el tratamiento del cáncer.

Durante el año 2020 pretendemos estudiar el papel de la vía de señalización del BCR (B Cell Receptor) en la regulación de la respuesta inmunitaria antitumoral en las malignidades derivadas de linfocitos B como leucemias y linfomas. También pretendemos continuar con el estudio de diversos checkpoint inmunológicos en la patogenia de la leucemia linfática crónica, mieloma múltiple y carcinomas de Merkel. Pretendemos analizar su efecto sobre la respuesta inmunitaria antitumoral mediada por linfocitos T CD4 y CD8 y células NK. El objetivo final es detectar nuevas dianas terapéuticas en estos cánceres cuyo bloqueo o estimulación pueda convertirse en una alternativa terapéutica en estas enfermedades.

### Grupo Microbiología Molecular:

Línea 1. Aminas biógenas (AB): Toxicidad y estrategias para evitar su acumulación en los alimentos.

a.) Se estudiará el efecto citotóxico de las AB triptamina, feniletilamina, etanolamina, etilamina y metilamina en un modelo *in vitro* de epitelio intestinal humano mediante RTCA.

b.) Estudio de la influencia de factores físico-químicos en la producción de AB. Tras haber identificado a *L. parabuchneri* como el principal productor de histamina en queso y haber estudiado el efecto de varios factores físico-químicos, completaremos este trabajo con el estudio de la presión de oxígeno y la fuente de carbono en la acumulación de histamina debida a esta bacteria.

c.) Bacteriocinas para el biocontrol de la acumulación de AB en alimentos. Seguiremos buscando y ensayando bacteriocinas activas capaces de eliminar selectivamente las bacterias lácticas responsables de la producción de AB en queso.

d.) Análisis del contenido de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) en quesos y aislamiento de BAL productoras. Al igual que en las AB con las que trabajamos habitualmente, la descarboxilación de un aminoácido precursor, el glutamato, da lugar al GABA, pero en este caso se trata de una amina con efectos beneficiosos para la salud. Analizaremos mediante UHPLC el contenido de GABA en una amplia muestra de quesos de origen y manufactura diferentes. A partir de

aquellas muestras con las mayores concentraciones de GABA se seleccionarán BAL capaces de descarboxilar el glutamato y se comprobará que no produzcan AB tóxicas, con el objetivo final de incluirlas como probióticos en un alimento lácteo fermentado.

#### Línea 2. Microbiología gastrointestinal humana y selección de probióticos

Se identificarán y seleccionarán cepas bacterianas que produzcan transformaciones deseables de las isoflavonas (incluyendo la producción de equol) para su empleo en alimentación funcional.

#### Línea 3. Bacterias del ácido láctico como vectores vivos para la producción de moléculas terapéuticas en las mucosas

Mediante técnicas de Biología Sintética se construirán BAL de grado alimentario que expresen genes que codifican amino deshidrogenasas bacterianas, para ensayar su capacidad de disminuir el contenido de AB en quesos modelo.

#### Línea 4. Resistencia a antibióticos en la cadena alimentaria

- a.) Analizar el resistoma del queso para un grupo representativo de antibióticos (Tc, Ery, Ap, Vm, etc.)
- b.) Cuantificar los distintos genes de resistencia en quesos artesanos e industriales e identificar los grupos microbianos y las especies implicadas en las resistencias y evaluar el riesgo de su transferencia a patógenos del ambiente lácteo (*Listeria*, *Staphylococcus*, etc.).

#### Línea 5. Bacteriófagos para el biocontrol de bacterias alterantes de los alimentos y bacterias patógenas multiresistentes

- a.) Continuaremos el aislamiento y caracterización de bacteriófagos de *E. faecalis* y *E. faecium*, hasta disponer de una colección suficientemente grande para poder controlar la mayoría de las cepas presentes en quesos e incluso VRE patógenas. Realizaremos ensayos de biocontrol en un modelo experimental *in vivo* basado en *Galleria mellonella*. También seguiremos intentando el aislamiento de fagos de *L. parabuchneri*.

b.) Se realizará una caracterización genómica de los fagos aislados y se buscarán los genes que codifican endolisinas (degradan específicamente la pared celular del hospedador) y depolimerasas (degradan los polímeros que constituyen la matriz de los biofilms) que puedan ser utilizadas para la eliminación de las bacterias productoras de AB directamente en la materia prima, o para el tratamiento de las instalaciones de las queserías dónde estas bacterias puedan formar biofilms. Los genes serán sobre-expresados para purificar las proteínas codificadas y ensayarlas frente a los productores de AB correspondientes.

Línea 6. Análisis de los factores que favorecen la formación de biofilms en la industria láctea

a.) Influencia de la fuente de carbono, pH y temperatura, en la formación de biofilms por *L. parabuchneri*

b.) Análisis de la matriz polimérica de los biofilms formados por *L. parabuchneri*

c.) Estudio de la expresión génica en los primeros estadios de la formación de biofilms.

### Grupo Fermentos lácticos y Bioconservación (Dairysafe):

Línea 1.-. Desarrollo de nuevos antimicrobianos

a.) Terapia fágica: se ha elaborado una colección de proteínas quimera a partir de dominios catalíticos y de unión a sustrato de varias endolisinas fágicas que se han fusionado a péptidos catiónicos. Se analizará en detalle la actividad lítica de estas proteínas frente a cepas de *Staphylococcus aureus* de diversos orígenes (hospitalario, alimentario). Está previsto celebrar una reunión anual en la que participarán todos los integrantes de la Red Temática FAGOMA. Paralelamente, se está elaborando un dossier sobre la necesidad de la terapia fágica en España, que se presentará a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

b.) Profilaxis: se está llevando a cabo un estudio de los efectos sinérgicos entre endolisinas y bacteriófagos para eliminar biofilms formados por *S. aureus* sobre varios tipos de superficies. Está previsto realizar un estudio detallado de la mezcla o mezclas que resulten más efectivas.

c.) Antimicrobianos producidos por bacterias lácticas: Se evalúan los mecanismos moleculares implicados en las resistencias cruzadas entre bacteriocinas producidas por bacterias lácticas y antibióticos. Asimismo, se estudian bacterias lácticas aisladas de alimentos artesanales

procedentes de varias regiones de América Latina que pudieran tener propiedades beneficiosas para la salud humana y concretamente, para alimentación infantil.

*Línea 2.-* Obtención de proteínas antimicrobianas específicas frente a patógenos multirresistentes y frente a formadores de biofilms.

*Línea 3.-* Caracterización genética y transcripcional de la interacción entre bacteriófagos y biofilms bacterianos.

### Grupo Funcionalidad y Ecología de microorganismos beneficiosos (MicroHealth)

*Línea 1.-* Funcionalidad de microorganismos y alimentos probióticos. Se estudiará la comunidad microbiana de diversos alimentos vegetales fermentados tradicionales de Sudamérica mediante metagenómica filogenética, se aislarán bacterias de interés (principalmente bacterias lácticas), se caracterizará el potencial probiótico de las mismas mediante una batería de test in vitro.

Se colaborará en el estudio de intervención (aleatorizado, doble ciego, controlado mediante placebo) en una población de niños malnutridos de Guatemala con el probiótico *Lactobacillus plantarum* CECT9435 para reducir la frecuencia y/o duración de diarreas.

*Línea 2.-* Interacciones de los microorganismos intestinales con el hospedador y con los retos tecnológicos

Interacción con el hospedador: se desarrollarán modelos in vitro para estudiar la biodisponibilidad de bioactivos de origen microbiano (riboflavina y GABA producidos, mayoritariamente, por bifidobacterias) mediante el uso de líneas celulares (método clásico) y mediante el desarrollo de un modelo basado en organoides (2D y 3D) procedentes de intestino delgado de cerdo, empleando técnicas de monitorización en tiempo real y condiciones fisiológicas (RTCA-DP, real-TEER, y time-lapsed inverted microscope).

Retos tecnológicos: se estudiará la revalorización del suero lácteo de queserías artesanales para, en un contexto de economía circular, gestionar este residuo mediante su puesta en valor generando nuevos alimentos para el consumidor. Para ello, entre otras, se valorará la realización de fermentaciones controladas mediante las cepas que mejor se adapten tecnológicamente a procesado del alimento. Asimismo, se abordarán estudios para lograr la revalorización de subproductos derivados de los procesos de elaboración de sidra y de cerveza para la obtención de ingredientes funcionales con capacidad para modular favorablemente la microbiota intestinal.

*Línea 3.-* Obtención, preservación y cultivo de microbiota fecal. Se estudiarán diferentes metodologías para preservar microbiota intestinal humana y se determinarán las condiciones de cultivo necesarias para recuperar la microbiota preservada, o una parte representativa de la misma.

*Línea 4.-* La microbiota en diferentes estados fisiológicos y patológicos: disbiosis, marcadores microbianos de enfermedad y estrategias para modular la microbiota. Se abordará el estudio de la microbiota en niños con enterocolitis inducida por proteínas de la leche, asimismo se estudiará los metabolitos microbianos excretados en heces por su papel modulador en la inflamación. También se determinará el papel de algunos microorganismos anaerobios estrictos en las respuestas inmunes asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal.

*Línea 5.-* Desarrollo de herramientas bioinformáticas para el estudio de la funcionalidad de microbiota y probióticos.

Actividades específicas previstas para 2020:

- a.- Caracterización de los microorganismos responsables de la fermentación de productos lácteos y vegetales.
- b.- Producción de bioactivos por microorganismos probióticos de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.
- c.- Desarrollo de modelos celulares de biodisponibilidad de nutrientes y bioactivos
- d.- Estudio del microbioma presente en la industria láctea.
- e.- Estudio de intervención con un alimento probiótico en niños malnutridos
- f.- Nuevos métodos de cultivo y caracterización de microorganismos anaerobios estrictos.
- g.- Simulaciones de interacción entre proteínas lácteas vs vegetales con microbiota colónica mediante fermentaciones controladas en minibioreactores
- h.- Estudio de la microbiota del duodeno en dispepsia y pacientes cirróticos
- i.- Caracterización de estreptococos duodenales y su potencial probiótico
- j.- Aplicación de técnicas de citometría de flujo al estudio de la microbiota intestinal
- k.- Desarrollo de modelos celulares para estudiar la interacción microbiota-hospedador.
- l.- Valorización de subproductos vegetales de la industria agroalimentaria: nuevos sustratos prebióticos de origen vegetal.

m.- Relación entre la microbiota fecal (y oral) con diferentes estados fisiológicos y patológicos: cáncer, alergias alimentarias, IBD

n.- Diseño y aplicación de herramientas bioinformáticas en análisis metagenómicos y multiómicos.

**Grupo Investigación traslacional en patología infecciosa (grupo emergente):**

*Línea 1.- Patogénesis de la osteomielitis*

*Línea 2.- Metaloproteasas y fibrosis hepática inducida por el virus de la hepatitis C*

*Línea 3.- Patogénesis de la sepsis*

*Línea 4.- Patogénesis y tratamiento de las infecciones de piel y partes blandas*

*Línea 5.- Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y alteraciones metabólicas asociadas al mismo (lipodistrofia asociada al VIH)*

**- Integración de los grupos intraárea**

Todos los grupos mantienen colaboraciones activas reflejadas en proyectos actuales o solicitados, artículos publicados o en preparación, actividades de divulgación o cursos, con otros grupos del área. Además, están propuestas actividades formativas y reuniones de trabajo dentro del área (especificadas en el apartado 5 de esta memoria) para fomentar la investigación entre los diversos grupos que la componen.

Algunas de las colaboraciones establecidas para este año son:

**Grupo de Inmunología Traslacional:**

1.- Proyecto ISCIII PI20/00639. En colaboración con la empresa MicroViable S.L del grupo “Funcionalidad y Microbiología de organismos infecciosos”

2.- Proyecto ViiVHealthcare en colaboración con el grupo “Investigación traslacional en patología infecciosa”

3.- Proyecto Mineco, Proyectos de I+D+i convocatoria 2019 “influencia de la dieta y la microbiota intestinal en la alergia a proteínas de la leche de vaca en la infancia” del grupo “Funcionalidad y Microbiología de organismos infecciosos”. Participación como investigador colaborador de Maria L Saiz.

4.- Proyecto Estudio de la respuesta inmune adaptativa en pacientes con COVID19. Con el grupo de microbiología traslacional

5.- Proyecto COVID19 y HIV. Solicitado a compañía ViiV Healthcare. Con el grupo de Investigación traslacional en patología infecciosa.

### Grupo de Microbiología Traslacional

1.- Proyecto, Análisis de las alteraciones inmunológicas en pacientes con Covid-19. Con el grupo de Inmunología Traslacional

2.- Proyecto, Estudio del microbioma intestinal y oral en personal sanitario expuesto a COVID19. En colaboración con el grupo Funcionalidad y Ecología de microorganismos beneficiosos

3.- Proyecto, Papel del microbioma de pacientes infectados con *Clostridium difficile*. En colaboración con el Grupo de Funcionalidad y Ecología de Microorganismos Beneficiosos

4.- Proyecto, Uso de bacteriófagos para el biocontrol de bacterias patógenas multiresistentes. En colaboración con el Grupo de Microbiología Molecular.

### Grupo de Inmunología Tumoral

1.- Proyecto de colaboración con el grupo de Inmunología traslacional: Red de Investigación Renal REDinRED. IP: Carlos López Larrea. Segundo González Rodríguez es investigador colaborador. En el estamos colaborando en el estudio de la respuesta inmunitaria en las enfermedades renales de base inmunológica y en el trasplante renal.

### Grupo de Microbiología Molecular

1.- En los trabajos de toxicidad de aminas biógenas de la Línea 1 colaboramos con la Dra. Patricia Ruas del grupo Funcionalidad y Ecología de microorganismos beneficiosos (*MicroHealth*).

2.-En los trabajos con bacteriocinas de la Línea 1 colaboramos con la Dra. Beatriz Martínez del grupo Fermentos lácticos y Bioconservación (*DairySafe*). Con este grupo también participamos en un Proyecto ITN (Innovative Training Networks) Marie Skłodowska-Curie Actions H2020-



MSCA-ITN-2018. Breaking Bad Biofilms. Innovative Analysis and Design Rules for Next-Generation Antifouling Interfaces. Referencia: 813439. 2019-2022. IP: Carmen Blanco.

3.-Curso “Biofilms: microbiological aspects”. Understanding bacterial biofilms. Oviedo, 9-12 de marzo 2020 con el grupo Fermentos lácticos y Bioconservación (*DairySafe*).

4.-En los trabajos con fagos frente a VRE de la línea 5, colaboramos con Eugenia Llaneza del grupo de Microbiología Traslacional del HUCA.

### Grupo de Fermentos Lácticos y Bioconservación

1.- Proyectos en colaboración con el grupo Microbiología Molecular. Innovative Training Networks (ITN) Marie Skłodowska-Curie Actions H2020-MSCA-ITN-2018. Breaking Bad Biofilms. Innovative Analysis and Design Rules for Next-Generation Antifouling Interfaces. Referencia: 813439. 2019-2022. IP: Carmen Blanco.

2.-Actividades de divulgación en colaboración con Microbiología Traslacional. Organización y participación en el VIII Transfer de la Cámara Alternativas contra Bacterias Resistentes en Clínica y Agroalimentación. 16 enero 2020.

3.- Curso en colaboración con el grupo de Microbiología Molecular. Microbiology course “Biofilms: microbiological aspects”. Understanding bacterial biofilms. Oviedo, 9-12 de marzo 2020.

### Grupo de Funcionalidad y Ecología de Microorganismos Beneficiosos

1.- Proyecto Retos Investigación sobre dieta, microbiota y alergia a la proteína de la leche de vaca. En colaboración con el Grupo de Inmunología Traslacional.

2.- Proyecto de estudio del microbioma intestinal y oral en personal sanitario expuesto a COVID19. En colaboración con el Grupo de Microbiología Traslacional.

3.- Proyecto sobre el microbioma de pacientes infectados con *Clostridium difficile*. En colaboración con el Grupo de Microbiología Traslacional.

### Grupo Investigación traslacional en patología infecciosa (grupo emergente)

1.- Proyecto COVID19 y HIV. Solicitado a compañía ViiV Healthcare. Con el grupo de Inmunología traslacional.

### - Integración de los grupos interáreas

1.- Como previamente se ha descrito, diversos grupos de nuestra área participarán en las áreas transversales de Envejecimiento y Microbioma.

2.- En el desarrollo de proyectos relacionados con el COVID-19 (especificados en el apartado anterior) están implicados diversos investigadores y grupos clínicos pertenecientes a otras áreas.

3.- Están en marcha proyectos, artículos y cursos con diversos grupos de otras áreas. Algunos de ellos se especifican a continuación:

#### Grupo de Inmunología Traslacional

1.- Proyecto solicitado (PI20/00639) en colaboración con el grupo de “Metabolismo óseo, vascular y enfermedades inflamatorias crónicas”

2.- Proyecto Red Investigación en Enfermedad Renal (REDINREN) en colaboración con el grupo “Eje cardiorenal”.

3.- Artículos en preparación con los grupos Investigación traslacional en el paciente crítico, Metabolismo óseo, vascular y enfermedades inflamatorias crónicas, Epigenética del cáncer y nanomedicina, Sarcomas y terapias experimentales.

4.- Curso “II Curso puntos y curvas en citometría de flujo, aplicación en la investigación oncológica”. Oviedo, 21 y 22 de Noviembre de 2019. Organizado por la plataforma de citometría de flujo y en colaboración con diversos grupos del ISPA (Sarcomas y terapias experimentales, Metabolismo óseo, vascular y enfermedades inflamatorias crónicas, Neoplasias hematológicas e Inmunología traslacional).

#### Grupo de Microbiología Traslacional

1.- Proyecto, Tratamiento de pacientes con enfermedad Covid-19 con plasma de pacientes convalecientes. Plataforma Terapia Celular y Medicina Regenerativa

- 2.- Proyecto, Desarrollo de un nuevo test de diagnóstico para el COVID-19 utilizando aptámeros. Grupo Electroanálisis
- 3.- Proyecto, Caracterización molecular de aislados de SARS-CoV-2. Grupo Eje Cardio-Renal
- 4.- Proyecto, Papel de la melatonina en infecciones virales. Grupo Respuesta al Estrés Oxidativo.

### Grupo de Inmunología Tumoral

- 1.- Estamos desarrollando un trabajo de investigación con el grupo de Dermatología y su investigador Jorge Santos Juanes en el que estamos estudiando el papel de los linfocitos T y células NK en la patogenia del carcinoma de Merkel

### Grupo de Funcionalidad y Ecología de Microorganismos Beneficiosos

- 1.- Artículo en colaboración con el grupo de Dieta, Microbiota Humana y Salud; Nogacka AM, Salazar N, Arboleya S, Ruas-Madiedo P, Mancabelli L, Suarez A, Martinez-Faedo C, Ventura M, Tochio T, Hirano K, Endo A, G de Los Reyes-Gavilán C, Gueimonde M. In Vitro Evaluation of Different Prebiotics on the Modulation of Gut Microbiota Composition and Function in Morbid Obese and Normal-Weight Subjects. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 30;21(3). pii: E906.
- 2.- Artículo en colaboración con el Grupo de Patología Cardíaca; Hidalgo-Cantabrana C, Moro-García MA, Blanco-Míguez, MA, Fdez-Riverola, F, Oliván M, Royo L, Riestra S, Margolles A, Lourenço A, Alonso-Arias, R, Sánchez\* B. 2020. The extracellular proteins of *Lactobacillus acidophilus* DSM 20079T display anti-inflammatory effect in both in piglets, healthy human donors and Crohn's Disease patients. *Journal of Funtional Foods* 64:103660 (10 páginas).
- 3.- Artículo en colaboración con el Grupo de Patología Cardíaca; Cambeiro-Pérez N, Hidalgo-Cantabrana C, Moro-García MA, Blanco-Míguez A, Fdez-Riverola F, Riestra S, Lourenço A, Alonso-Arias R, Margolles A, Martínez-Carballo\* E, Sánchez\* B. 2020. In silico and functional analyses of immunomodulatory peptides encrypted in the human gut metaproteome. *Journal of Functional Foods* (in press).
- 4.- Proyecto, Nuevos métodos para el cultivo y caracterización de probióticos de próxima generación con potencial aplicación en la enfermedad inflamatoria intestinal. En colaboración con el grupo de Dieta, Microbiota Humana y Salud.

- 5.- Beca de investigación de la SEGHP edición 2020 para el estudio del síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de leche de vaca (FPIES). En colaboración con el Grupo de Pediatría.
- 6.- Proyecto Retos Investigación sobre dieta, microbiota y alergia a la proteína de la leche de vaca. En colaboración con el Grupo de Pediatría.
- 7.- Proyecto intramural del CSIC (pendiente de resolución). En colaboración con el Grupo de Pediatría.

### Grupo Investigación traslacional en patología infecciosa (grupo emergente)

- 1.- Proyecto COVID 19 “Determinantes de la resistencia y patogenicidad en la infección por SARS-CoV-2: mecanismos genómicos y bioquímicos” financiado por el ISCIII en colaboración con el grupo de genómica, cáncer y envejecimiento.
- 2.- Proyecto “*Role of extracellular matrix metalloproteinases (MMPs) on chronic skin ulcers development, evolution and treatment outcome*” financiado por el FIS (FIS-PI19/00876) en colaboración con la Unidad de Ulceras crónicas y el Servicio de Cirugía Plástica del HUCA Oviedo y con el Departamentito de Terapia Celular de la Universidad de Oslo, Noruega (Prof.Gunnar Kvalheim)

### - Formación del área

- 1.- Reuniones del área (virtuales o presenciales si fuera necesario) cada 3 meses para informar de las reuniones del CCI por parte de representante, revisar plan de necesidades, colaboraciones o actuaciones específicas en cursos, programas de formación etc... Estas reuniones serán convocadas por el coordinador o a petición de alguno de los representantes de los grupos en caso de necesidades puntuales. Desde el CCE y la dirección científica insisten en la necesidad de reuniones y elaboración de actas que corroboren esta colaboración intra-área.
- 2.- Se propone un encuentro anual del área, último trimestre del año (si es posible por la situación actual) en la que se haga un “update” de los temas de investigación del área en pequeñas exposiciones dirigidas a todos los miembros del área, como tema formativo y de comunicación el personal.

3.- Compromiso intra-área de formación de personal investigador de nuestra área en técnicas o procedimientos específicos. Basado en estancias de formación cortas de 1 semana, bajo solicitud y coordinación previa.

5.- Formación de estudiantes de grado, máster, o en prácticas y supervisión de alumnos en programas de doctorado y defensa de tesis doctorales.

6.- Curso on-line TICMA (Técnicas independientes de cultivo en Microbiología de Alimentos), que se impartirá on-line a través de la plataforma de la SEM durante los meses de octubre a diciembre. Grupo de Microbiología molecular

7.- Curso de Postgrado Productos Lácteos Funcionales, septiembre 2020, FGCSIC-Universidad de Oviedo. Grupo de Microbiología Molecular

### - Transferencia de resultados

Las investigaciones planteadas en el área para el año 2020 podrán ser transferidas al sector industrial (patentes, acuerdos con empresas) y/o sanitario (implantación de técnicas, guías de práctica clínica...). Parte de estas acciones podrán ser tramitadas a través de la Unidad de Innovación del ISPA.

Algunas de estas acciones ya están en marcha o en proyecto:

1.- **Grupo de Inmunología Traslacional.** Acuerdo de colaboración con la empresa Diagnostica Longwood S.L para el desarrollo de un proyecto de investigación centrado en el estudio de polimorfismos relacionados con el HLA y su influencia en la respuesta específica mediada por los linfocitos T CD8. Colaboración con la empresa HEALTHSENS (de la cual el jefe del grupo es socio fundador y miembro del Consejo de administración) en la generación de un dispositivo Point-of-care para detectar ceratinina.

2.- **Grupo de Microbiología Traslacional.** Acuerdos con empresas: i) Study – FluoroType® STI assay with GenoXtract® 96 extraction from clinical specimens. Hain Lifescience GmbH (Alemania). 6 meses. 17900€. José A. Boga / F Vazquez; ii) Interacción entre infección por VPH y microbiota vaginal. Papel del tratamiento probiótico y Vitamina A en la persistencia de la infección. Roche Diagnostics SLU. 12 meses.15000€. S Melón / MC Solares

3.- **Grupo de Inmunología Tumoral,** estableció en 2019 una patente europea con la empresa farmacéutica EntreChem SL titulada: Use of EC-7072 and synergic compositions thereof in treatment of chronic lymphocytic leukemia. Durante 2020 se completará la ficha de la patente con la intención de intentar ampliar sus aplicaciones.

4.- **Grupo de Microbiología Molecular.** Están estudiando con la V.A. de transferencia del conocimiento del CSIC la posibilidad de presentar una patente, pero de momento es confidencial.

5.- **Grupo de Fermentos Lácticos y Bioconservación (Dairysafe).** Patente titulada Chimeric protein with high antimicrobial activity. Nº de solicitud: PCT/EP2018/082715 (27 November 2018). Referencia: EP1641.1323. País: Spain. Institución: CSIC

6.- **Grupo de Funcionalidad y Ecología de Microorganismos Beneficiosos.** Patente europea solicitada: Tools and methods to detect and isolate colebactin producing bacteria. Número de solicitud: ep19383077.5. Entidad solicitante: CSIC.

7.- **Grupo Investigación traslacional en patología infecciosa (grupo emergente):** Participación en guías clínicas: a) Infecciones protésicas osteoarticulares L. Morata (H Cl Provincial, BCN) + Víctor Asensi (HUCA Asturias), en Guías Clínicas de la Infección en el paciente de edad avanzada, Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), 2020; y b) Guías de manejo de las infecciones neuroquirúrgicas. Víctor Asensi (HUCA Asturias), Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), 2020.

Por otra parte, cabe reseñar que el Grupo Funcionalidad y Ecología de Microorganismos Beneficiosos (MicroHealth) (IPLA-CSIC) ha creado la spin-off Microviable Therapeutics SL. y el Grupo Inmunología Traslacional la spin-off Healhtsens S.L.

## ÁREA DE METABOLISMO

### - Objetivos científicos del área

-Participación de los grupos en las áreas transversales de Microbioma y Envejecimiento.

-Promoción de la investigación clínica y traslacional en colaboración con otros Servicios del HUCA.

-Desarrollo de ensayos clínicos independientes propios.

### - Objetivos científicos de cada grupo

Pormenorizados por los distintos grupos de investigación del Área, se describen a continuación los objetivos planteados para la presente anualidad.

#### Grupo Dieta, Microbiota y Salud

- a) Interacción entre microbiota intestinal, nutrición y salud en distintos grupos de población: Neonatos, adultos y ancianos
- b) Papel de la microbiota intestinal en diferentes patologías:
  - i) Obesidad, diabetes, síndrome metabólico y trastornos metabólicos asociados
  - ii) Trastornos funcionales digestivos (síndrome de intestino irritable y otros)
  - iii) Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa...)
  - iv) Cáncer de colon
- c) Estudio de la funcionalidad de probióticos, prebióticos y componentes dietéticos específicos.

#### Metabolismo Óseo, Vascular y Enfermedades Inflamatorias Crónicas

Línea 1: "Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica (ERC) grado 5". Estudio COSMOS.

- a) Evaluar si los activadores del receptor de la vitamina D, calcimiméticos) o paratiroidectomía se asocian con mejores resultados en supervivencia.

- b) Estudiar la influencia de niveles de albúmina y hemoglobina sobre tasas de hospitalización y mortalidad.
- c) Estudiar el efecto de la utilización de diferentes tipos de membrana de diálisis sobre supervivencia.
- d) Comparar pacientes diabéticos y no diabéticos en relación a sus diferencias en parámetros clínicos y bioquímicos, en la respuesta a tratamientos (captoreadores de fósforo, activadores del receptor de vitamina D y calcimiméticos) y en morbilidad y mortalidad.
- e) Estudiar la influencia de los parámetros metabólicos de CKD-MBD (calcio, fósforo y PTH) y del control de los mismos sobre calcificación vascular y riesgo de fracturas óseas por fragilidad (cadera, vertebras, radio u otros), diabetes, y uso de fármacos.

El objetivo E incluye un estudio experimental complementario que tiene como objetivo estudiar la correlación el efecto que tiene los niveles altos de PTH sobre el hueso, sistema cardiovascular y riñón en la diabetes. Se estudiará el efecto que ejercería PTH sobre la expresión y actividad de mediadores de inflamación.

Línea 2: "Mecanismos moleculares implicados en la calcificación vascular y mineralización ósea asociados al envejecimiento, a las alteraciones inmunológicas y a ERC.

*-Estudios en humanos:*

- a) Asociación de la expresión de FACE-1, lámina A/C, prelamina, vimentina, desmina, nesprina-3 y marcadores de estrés oxidativo con la calcificación de arterias epigástricas procedentes de pacientes sometidos a trasplante renal.
- b) Estudiar en pacientes con ERC, mediadores inmunitarios de inflamación vinculados con calcificación vascular y envejecimiento inmunológico e inflamación crónica.
- c) Estudiar el contexto de la ERC, mediadores de daño endotelial (biomarcadores de daño y reparación endotelial), alteraciones inmunitarias, respuesta inmune innata y adaptativa. Estudio de subpoblaciones de células linfoides (efectoras y reguladoras y mieloides (monocitos y neutrófilos) y de mediadores moleculares (citocinas, anticuerpos).

*-Estudios en modelos animales:*

- a) Estudio en ratas con IRC, si existe efecto diferencial sobre fibrosis renal con distintos tipos de VDRA.
- b) Estudiar el efecto sobre el sistema cardiovascular de un derivado del Losartán con capacidad antioxidante.



*-Estudios en modelos celulares “in vitro”:*

- a) Estudiar el efecto que ejerce el exceso de fósforo sobre el estrés oxidativo y la calcificación vascular en cultivos de células de músculo liso vascular (líneas celulares y cultivos primarios humanos).
- b) Estudiar el efecto de diferentes mediadores de calcificación vascular sobre poblaciones leucocitarias con objeto de identificar posibles dianas terapéuticas.

Línea 3: “Estudio de la posible sinergia entre vitamina D y  $\beta$ -glucanos sobre envejecimiento vascular e inmunológico y autofagia”.

- 1) Estudios sobre Inducción de autofagia en la ERC
- 2) Estudios sobre cambios en la microbiota intestinal y su efecto sobre el acúmulo de toxinas urémicas y ácidos grasos de cadena corta (SCFA)
- 3) Investigar si la cuantificación de ADAM17 y nSMase2 en leucocitos y de niveles circulantes de Tang, toxinas urémicas o SCFA, pueden ser de utilidad para estudiar el posible efecto protector del envejecimiento de los B Glucanos.
- 4) Identificar mecanismos moleculares implicados en el efecto directo de vitamina D y  $\beta$ -glucanos sobre calcificación vascular.

Línea 4: Estudio de microRNAs reguladores de la vía RANK/RANKL/OPG como predictores de mineralización (calcificación) vascular y desmineralización ósea. Estudio de papel de LGR4 sobre tejido esquelético y cardiovascular en ERC.

- a) Identificar miRNAs implicados en la mineralización ósea y vascular en modelos in vivo. Identificar miRNAs candidatos que regulen a RANK, RANKL y OPG en la mineralización vascular y ósea en un modelo experimental de rata con insuficiencia renal crónica. Correlación de miRNAs identificados con desmineralización ósea y calcificación vascular. Comprobar utilidad como biomarcadores en suero.
- b) Confirmación experimental del efecto de los miRNAs candidatos mediante Inhibición y/o sobreexpresión de los miRNAs identificados (objetivo 1). Analizar el efecto directo de los miRNAs seleccionados sobre la expresión de RANK, RANKL y OPG. Confirmación de su valor como biomarcadores en pacientes con calcificaciones vascular y/o pérdida de masa ósea.
- c) Estudiar y caracterizar los efectos de fósforo y PTH sobre la expresión de LGR4 (nuevo receptor del sistema RANK/RANK/OPG) y sus ligandos en tejido esquelético y cardiovascular en ERC.

Línea 5: Papel de Klotho Soluble en el envejecimiento inmunológico esquelético y vascular de la ERC

- a) Investigar que niveles de alfa klotho soluble se asocian con el menor daño renal, óseo, vascular e inmunológico en pacientes con ERC
- b) Estudio de factores involucrados en la reducción crónica de función renal y su relación con la regulación de la vía de Wnt y Klotho (tisular y circulante) en el sistema óseo y vascular.
- c) Caracterizar los mecanismos moleculares mediadores de los posibles beneficios de alfa klotho en hueso, vaso y sistema inmune. Estudio de interacciones de estos factores en un modelo experimental de ERC.

### Investigación básica y traslacional en enfermedades inflamatorias

1. Estudio de las alteraciones inmunitarias asociadas con ateromatosis subclínica en enfermedades autoinmunes/inflamatorias sistémicas, analizando subpoblaciones celulares relacionadas con reparación (EPC y Tang) y daño (linfocitos Th/Treg/senescentes, granulocitos y monocitos) endotelial en sangre periférica así como marcadores séricos moleculares (citocinas, anticuerpos).
2. Caracterización del perfil lipídico (lipoproteínas, ácidos grasos libres y metabolitos derivados) en estos pacientes y su relación con la presencia de ateromatosis subclínica.
3. Estudio de las posibles asociaciones e interacciones entre marcadores inmunológicos de daño vascular y mediadores lipídicos alterados.
4. Identificación de firmas o perfiles combinados de biomarcadores (inmunes/lipídicos) predictores de daño endotelial y enfermedad cardiovascular en situaciones de autoinmunidad/inflamación y su traslación a población con riesgo cardiovascular.
5. Estudio *in vitro* de los mecanismos subyacentes al daño endotelial originado como consecuencia de la interacción entre el sistema inmune y el metabolismo lipídico.

### Endocrinología, Nutrición, Diabetes y Obesidad

- 1) Epidemiología de la Diabetes Mellitus en Asturias y en España.
  - a) Diabetes Mellitus tipo 2:
    - i) “Estudio ASTURIAS”

- ii) “Estudio [Di@bet.es incidencia](#)”
- iii) Población cardiológica
- b) Diabetes Mellitus tipo 1
  - iv) Estudio de Incidencia de DM 1 en Asturias
  - v) Registro nacional de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 – Estudio SED1
- 2) Relación entre Diabetes y enfermedad Cardiovascular:
  - a) Estudio PRIGIC
  - b) Búsqueda del mecanismo de acción por el que los Glucosúricos producen su beneficio Cardiovascular demostrado en varios ensayos clínicos mediante: Técnicas de imagen, Biomarcadores
- 3) Estudio de la utilidad de la EPIGENÉTICA en el desarrollo de estrategias de diagnóstico de precisión en las patologías Endocrinológicas:
  - a) Diabetes Mellitus tipo 1
  - b) Diabetes Mellitus tipo 2 y obesidad
  - c) Cáncer de Tiroides
- 4) Estudio de las alteraciones en la MICROBIOTA que padecen los pacientes con Enfermedades Endocrinológicas y las condiciones apropiadas para modularla/corregirla mediante componentes de la dieta estándar y eventualmente utilizando probióticos en :
  - a) Obesidad
  - b) Diabetes Gestacional
  - c) Enfermedad Tiroidea Autoinmune
- 5) Continuar con la prevención de la YODODEFICIENCIA en nuestra Autonomía, línea de trabajo que comenzó en 1982 y que además de asegurar una correcta nutrición de yodo tanto en la población general como en las mujeres gestantes ha generado 4 Tesis Doctorales y numerosas publicaciones siendo un referente a nivel nacional.

Complementario a esta línea es el cribado de la función tiroidea en mujeres gestantes del área sanitaria de Oviedo que se lleva realizando desde hace 5 años de una forma continuada en el tiempo.

6) Investigación básica/traslacional para la mejora en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos (Feocromocitomas, paragangliomas, tumores neuroendocrinos).

### **Intervenciones Traslacionales para la Salud**

Actualmente, las líneas y sublíneas de investigación del grupo son las siguientes:

- 1) Respuesta biológica al ejercicio: estudio de sus implicaciones en la prescripción de ejercicio orientada hacia la salud y el rendimiento.
  - a. Sublínea: microRNA circulantes como biomarcadores de respuesta y adaptación al ejercicio.
  - b. Sublínea: Efecto del ejercicio sobre el legado epigenético materno filial: microRNA circulantes como biomarcadores de riesgo metabólico transgeneracional pre y posnatal.
  - c. Sublínea: Microbiota intestinal y metabolitos de actividad bacteriana en la respuesta y adaptación al ejercicio.
- 2) Estrategias para el mantenimiento de la reserva cognitiva:
  - a. Sublínea Ejercicio para mentes en movimiento y activas (EMMA): adaptaciones celulares y moleculares al ejercicio físico y a la alimentación en el cerebro durante el envejecimiento.
  - b. Sublínea Actividad física y licoféresis como estrategias pro-autofágicas para el control de la agregación proteica en la enfermedad de Alzheimer (PAUSA).

Los objetivos científicos del grupo para los próximos años son, por una parte, continuar profundizando en las líneas de investigación consolidadas del grupo, además de desarrollar las sublíneas emergentes.

Así, con respecto a la línea “Respuesta biológica al ejercicio: estudio de sus implicaciones en la prescripción de ejercicio orientada hacia la salud y el rendimiento” profundizaremos en las

sublíneas “Efecto del ejercicio sobre el legado epigenético materno filial: microRNA circulantes como biomarcadores de riesgo metabólico transgeneracional pre y posnatal” y “Microbiota intestinal y metabolitos de actividad bacteriana en la respuesta y adaptación al ejercicio”. Para iniciar la primera de ellas hemos recibido una pequeña financiación a través de las convocatorias internas de proyectos de la Universidad de Oviedo y hemos concurrido a la convocatoria de “Ayudas a Proyectos de I+D+i, en el marco del Programa Estatal de Generación de Conocimiento y Fortalecimiento Científico y Tecnológico del Sistema de I+D+i” (pendiente de resolución). Con respecto a la segunda, disponemos ya de algunos resultados preliminares, tanto en personas como en modelos animales, recientemente publicados.

Con respecto a la línea “Estrategias para el mantenimiento de la reserva cognitiva”, está muy centrada en el estudio de patologías neurodegenerativas y por ello tenemos una estrecha colaboración con el Grupo Investigación Clínico-Básica en Neurología, adscrito al ISPA. En el caso de la sublínea EMMA, estamos desarrollando un proyecto piloto con el apoyo del ISPA. El objetivo general de este proyecto es evaluar la relación entre la microbiota fecal y el estilo de vida (actividad física, dieta) con marcadores de diagnóstico y progresión de la Enfermedad de Alzheimer, tanto en el líquido cefalorraquídeo (LCR) como por FDG-PET. En este estudio colabora también el Grupo BIONUC, adscrito al ISPA. Por otro lado, la sublínea PAUSA tiene como objetivo principal explorar vías para poder eliminar las proteínas patogénicas que se acumulan en el cerebro y que están implicadas en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Actualmente estamos explorando la viabilidad de realizar un aclaramiento de estas proteínas tóxicas realizando un intercambio de LCR (licuorféresis). Para ello, estamos testando in vitro un filtro para llevar a cabo ese intercambio que bien puede estar basado en inmunotecnología (financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, dentro de la convocatoria Retos Colaboración 2017) o en el uso de nanomembranas (financiado por el Instituto de Salud Carlos III, dentro de la modalidad Desarrollo Tecnológico 2018). Ambos son proyectos coordinados con el Grupo de Nanomembranas de la Universidad de Oviedo.

### - Integración de los grupos intraárea

El Grupo Dieta, Microbiota y Salud tiene activos en 2020 los siguientes proyectos con el grupo Endocrinología, nutrición, diabetes y obesidad:

-Cronodieta, polimorfismos de genes reguladores del reloj circadiano y cambio de peso en el estudio prospectivo europeo sobre nutrición y cáncer EPIC España (PI16/01658).

-Impact of the gut microbiota in the treatment for weight loss with liraglutide (Convocatoria Intramural para el Fomento de Proyectos de Investigación entre Investigadores Básicos y Clínicos-ISPA)

Con los grupos de i) Endocrinología, nutrición, diabetes y obesidad, ii) Inmunología, Microbiología e Infección y iii) Funcionalidad y Ecología de Microorganismos Beneficiosos, está prevista la publicación de un trabajo sobre:

*In vitro* evaluation of different prebiotics on the modulation of gut microbiota composition and function in morbid obese and normal-weight subjects.

Con el grupo de Pediatría está pendiente de publicación un trabajo sobre Donated Human milk as a determinant factor for the gut bifidobacterial ecology in premature babies.

El Grupo de Metabolismo Óseo, Vascular y Enfermedades Inflamatorias Crónicas ha tenido en los dos últimos años interacción intraárea con el Grupo de Investigación básica y traslacional en enfermedades inflamatorias con el que colabora activamente en las líneas 2 y 3. En el presente año está previsto que esta colaboración continúe.

Se ha abierto en 2020 una nueva línea de colaboración intraárea con el grupo de Autofagia y Metabolismo, parte de cuya colaboración se ha plasmado en uno de los proyectos del grupo solicitados en la convocatoria de Proyectos de Investigación en salud (PIS) de 2020 y guardan relación con la línea 3 por lo que esta colaboración se incrementará en el periodo 2020-2021.

Está programada también dentro de la línea 3 una colaboración con el grupo de Dieta, microbiota y salud. Parte de esta colaboración se ha plasmado en un proyecto de nueva solicitud en la convocatoria Proyectos de Investigación en salud (PIS) 2020.

El Grupo Investigación básica y traslacional en enfermedades inflamatorias colabora estrechamente con el grupo Metabolismo Óseo, Vascular y Enfermedades Inflamatorias Crónicas, participando en el proyecto Metabolismo óseo, vascular y enfermedades inflamatorias crónicas (IDI/2018/000152)

El Grupo Endocrinología, Nutrición, Diabetes y Obesidad tiene un proyecto vigente antes citado con el grupo Dieta, Microbiota y Salud (Dimisa). Con el Grupo Autofagia y Metabolismo está llevando a cabo un estudio sobre si el efecto de los Glucosúricos sobre la Autofagia puede ser uno de los mecanismos de acción por el que producen su beneficio Cardiovascular demostrado en varios ensayos clínicos. Con el Grupo Intervenciones Traslacionales para la Salud (ITS) colaboramos en el proyecto: Development and validation of an early prediction tool for the risk of gestational diabetes mellitus based on epigenetic biomarkers and lifestyle variables.

El Grupo Intervenciones Traslacionales para la Salud colabora con los grupos “Autofagia y metabolismo” (dos publicaciones en marcha) e “Investigación básica y traslacional en enfermedades inflamatorias” (dos publicaciones en marcha), pertenecientes al Área de Metabolismo. Estas colaboraciones se realizan fuera del marco de proyectos solicitados de forma conjunta.

### - Integración de los grupos interáreas

El Grupo Dieta, Microbiota y Salud tiene dos proyectos vigentes en 2020 con el Grupo de Pediatría:

-Desarrollo de estrategias de intervención nutricional para minimizar el impacto de los antibióticos sobre el establecimiento del microbioma intestinal en la infancia (MINECO. AGL2017-83653-R). Duración: 1-2018 a 12-2021. Cuantía de la subvención: 181.500 €.

-EarlyMicroHealth (Programa Internacional JPI HDHL- Microbiomics) (PCIN-2015-233) en el que participan además la Universidad de Wageningen (Holanda), 1st Affiliated Hospital Hangzhou (China), Universidad Complutense de Madrid (España), Universidad de Parma (Italia), Universidad de Cork (Irlanda), IPLA-CSIC (España).

Con Grupo de Funcionalidad y Ecología de microorganismos beneficiosos tiene activo un proyecto sobre Nuevos métodos para el cultivo y caracterización de probióticos de próxima generación con potencial aplicación en la enfermedad inflamatoria intestinal (MINECO AGL2016-78311-R).

Finalmente, tiene colaboraciones en curso con el grupo Inmunología Traslacional para el estudio del impacto de la microbiota en el contexto de la enfermedad renal y con el grupo de trabajo Abordaje integral del exceso de peso infantil del Área de Atención Primaria y Cuidados de la Salud.

El Grupo Metabolismo Óseo, Vascular y Enfermedades Inflamatorias Crónicas colabora con el Área Cardio-Respiratoria y Renal. Uno de los proyectos de la convocatoria 2019 de PIS del grupo de Metabolismo Óseo, Vascular y Enfermedades Inflamatorias Crónicas tiene como investigadores 2 miembros del Área Cardio-Respiratoria y Renal (PI19/00532). Parte de los estudios clínicos relacionados con las líneas 3 y 5 de Metabolismo Óseo se están realizando conjuntamente.

El Grupo Investigación básica y traslacional en enfermedades inflamatorias colabora con el Grupo Investigación clínica-básica en Neurología del área de Neurociencias, formando parte

dos de ellos del equipo investigador del proyecto en curso sobre Identificación de biomarcadores precoces de daño endotelial y riesgo cardiovascular en autoinmunidad (PI16/00113) y del solicitado al ISCIII en la última convocatoria (Deconstructing lipid profiles during inflammation: towards improved risk stratification and mechanistic insights by non-traditional lipid species (PI20/00092)

Por otra parte, colaboran con el grupo Investigación en patología cardíaca del área Cardio-respiratorio-renal en un contrato con la empresa Medtronic (Relación entre los procesos de reestenosis en stents coronarios y cicatrización cutánea excesiva. Identificación de biomarcadores sistémicos asociados a una tasa exacerbada de reestenosis) y en un proyecto intramural del ISPA.

El Grupo Endocrinología, Nutrición, Diabetes y Obesidad mantiene una estrecha relación Con el Grupo de Epigenética del cáncer y nanomedicina del Área del Cáncer. Con este grupo están llevando a cabo los siguientes proyectos:

- Perfil de expresión de miRNA mediante NGS en paciente con obesidad y Diabetes Mellitus Tipo 2 (PI19/01162)
- Improvement of the diagnostic yield of fine needle aspiration cytology (FNAC) samples by the detection of DNA methylation markers, and its application for the early diagnosis of Follicular Thyroid Carcinoma (AECC 2018).
- ¿miRNAs, nuevos marcadores de evolución de la diabetes mellitus tipo 1 y sus complicaciones? (Sociedad Española de Diabetes (SED) 2019)

Junto con los miembros de dicho grupo 4 de los investigadores del Grupo Endocrinología, Nutrición, Diabetes y Obesidad pertenecen al Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER ISCIII) CB19/07/00057

El Grupo Intervenciones Traslacionales para la Salud mantiene una colaboración continua y sólida con los grupos Investigación clínico-básica en Neurología del Área de Neurociencias y Órganos de los Sentidos (varios proyectos nacionales y publicaciones internacionales) y Biotecnología de Nutracéuticos y Compuestos Bioactivos del Área de Biotecnología y Análisis Biomédicos (proyectos y publicaciones conjuntas).

Además, el grupo forma parte junto con el grupo Epigenética del Cáncer y Nanomedicina, perteneciente al Área de Cáncer, de la Red de Excelencia “Nutrición de precisión y ejercicio físico como moduladores del epigenoma en patologías de los excesos alimenticios”, financiada



por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. La colaboración con este grupo se orienta, además, a la publicación de resultados de investigación, aun en desarrollo.

Recientemente han iniciado una colaboración con el grupo “Epidemiología ambiental y molecular del cáncer” del Área del Cáncer (una publicación conjunta y una solicitud de proyecto en marcha).

### - Formación del área

El Grupo Dieta, Microbiota y Salud está dirigiendo este año dos trabajos Fin de Master y tiene prevista la lectura de una Tesis Doctoral a finales de año.

El Grupo de Metabolismo Óseo, Vascular y Enfermedades Inflammatorias Crónicas realiza sesiones de grupo de manera periódica (semanalmente) con el objeto de realizar un seguimiento de los proyectos activos. Además, se realizan sesiones bibliográficas sobre temas concretos por miembros del grupo, especialmente por alumnos predoctorales. También se desarrollan sesiones especiales previas a congresos nacionales e internacionales con presentación y discusión de los resultados de los trabajos aceptados como posters o comunicaciones orales.

En el grupo también se están dirigiendo dos trabajos Fin de Grado o Máster para el año 2020.

También se reciben alumnos en prácticas de 120 horas del Grado de Biotecnología, de los que en 2020 está previsto uno de ellos.

El Grupo Endocrinología, Nutrición, Diabetes y Obesidad tiene 9 doctorandos en proceso de realización de su tesis doctoral dirigidos por miembros del Grupo. Además, se están dirigiendo dos trabajos Fin de Grado o Máster para el año 2020.

El Grupo Intervenciones Traslacionales para la Salud presenta una importante capacidad formativa, con una extensa dirección y defensa de Tesis doctorales (10 en los últimos 5 años, al menos 7 más en marcha), Trabajos Fin de Máster y Trabajos Fin de Grado, al margen de la docencia de Grado y en numerosos Máster en diferentes Universidades. Los miembros del grupo coordinan la propuesta de Máster en Prescripción de Ejercicio para la Salud y el Rendimiento que se encuentra en espera de trámite por parte de la Universidad de Oviedo.

## - Transferencia de resultados

El Grupo Metabolismo Óseo, Vascular y Enfermedades Inflamatorias Crónicas lidera un proyecto cooperativo al que se han sumado varios centros titulado “Eficacia de la vitamina D sobre morbilidad y mortalidad por virus SARS-COV-2. (CoVid-19) (EudraCT 2020-002274-28) que tiene como finalidad contribuir al manejo de pacientes SARS-COV 2 positivos a través de la utilización de la vitamina D y sus análogos. Se basa en la posibilidad de obtener mejoras sobre el control de la infección por SARS-COV2 a través de reforzar el sistema de respuesta del organismo a las infecciones por distintos mecanismos conocidos de acción de la vitamina D (inmunológicos, antiinflamatorios, y antiinfecciosos) y de mecanismos recientemente descritos implicados en la replicación del SARS-COV2. El impacto esperado sería poder acortar el tiempo de negativización del SARS-COV2, reducir la morbilidad, las hospitalizaciones y la mortalidad.

El Grupo Investigación básica y traslacional en enfermedades inflamatorias tiene proyectos en desarrollo que pretenden potenciar la detección precoz de las complicaciones cardiovasculares en situaciones de inflamación crónica, lo que permitiría intervenciones preventivas y terapéuticas efectivas con la consiguiente disminución de la carga de la enfermedad sobre el conjunto de la sociedad. En este sentido, la identificación de biomarcadores propuesta supone la posibilidad de introducir nuevas prácticas en la prestación de los servicios de salud que faciliten maximizar el uso de los recursos, ya que permitiría el desarrollo de tecnologías y aplicaciones sanitarias emergentes y de vanguardia, en concreto:

- El diseño de nuevos kits de diagnóstico fácilmente implementables en el laboratorio clínico (similares a la patente obtenida por el grupo para los anticuerpos anti-HDL).
- La identificación de los biomarcadores presentes en cada paciente indicará el mecanismo concreto de daño o reparación endotelial alterado, lo que permitirá una intervención preventiva o terapéutica específica y por tanto la extensión de la medicina personalizada.
- La construcción de algoritmos para determinar el riesgo cardiovascular en pacientes de patologías inflamatorias/autoinmunes, que incluyan estos biomarcadores celulares, moleculares y genéticos, además de los factores clásicos de riesgo, fomentando así el diagnóstico precoz y la medicina personalizada.

Además del desarrollo diagnóstico que supone la identificación de estos biomarcadores, es esperable que el conocimiento de los mecanismos mediante los cuales se asocian al daño endotelial permita la identificación de nuevas dianas terapéuticas que permitirían el desarrollo de nuevos fármacos o estrategias terapéuticas.

El Grupo Intervenciones Traslacionales para la Salud tiene actualmente en tramitación dos propuestas de patente y dos registros de Propiedad Intelectual.

## ÁREA DE NEUROCIENCIAS Y ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

### - Objetivos científicos del área

Los objetivos genéricos del Área son:

- 1.- Consolidar las líneas de investigación del Área.
- 2.- Incrementar la colaboración intra- e inter-Área.
- 3.- Reforzar las plataformas transversales del ISPA y bases de datos integradas clínicas y básicas para generar conocimiento que permita profundizar en la mejora de los métodos de diagnóstico, de pronóstico y/o de tratamientos personalizados en el Área de la Neurociencia y Órganos de los Sentidos. Citometría de Flujo y demanda de una nueva plataforma de análisis de Big Data.
- 4.- Potenciar la Unidad de Producción de Terapias Avanzadas, así como la participación en ensayos clínicos sobre nuevos procedimientos diagnósticos, preventivos, y tratamientos farmacológicos y/o psicológicos.
- 5.- Asegurar el desarrollo y el crecimiento sostenibles del Área de Neurociencia y Órganos de los Sentidos.

Como objetivos más específicos, se propone avanzar en los siguientes:

- 1.- Participación en las áreas transversales de Microbioma y en la de Envejecimiento.

Grupos que participarán en el área transversal de Microbioma: GOVITA, Psiquiatría,

Grupos que participarán en el área transversal de Envejecimiento: GOVITA, Psiquiatría, Neurología

- 2.- Incrementar la colaboración intra- e inter-Área.
- 3.- Participación en proyectos/consorcios Europeos financiados en convocatorias públicas
- 4.- Reforzar las plataformas transversales del ISPA y bases de datos integradas clínicas y básicas para generar conocimiento que permita profundizar en la mejora de los métodos de diagnóstico, de pronóstico y/o de tratamientos personalizados en el Área de la Neurociencia y Órganos de los Sentidos.
- 5.- Potenciar la Unidad de Producción de Terapias Avanzadas, así como la participación en ensayos clínicos sobre nuevos procedimientos diagnósticos, preventivos, y tratamientos farmacológicos y/o psicológicos.
- 6.- Asegurar el desarrollo y el crecimiento sostenibles del Área de Neurociencia y Órganos de los Sentidos. Captación de contratos para formación en Investigación Sanitaria (Río Hortega) y contratos de intensificación para investigadores clínicos.

## - Objetivos científicos de cada grupo

Pormenorizados por los distintos grupos de investigación del Área, se describen a continuación los objetivos planteados para la presente anualidad.

### **Grupo Oftalmología, Ciencias de la Visión y Terapias Avanzadas**

#### *Línea 1.-* Proteoglicanos en el desarrollo de patologías

1. Descripción de las alteraciones en proteoglicanos y glicosaminoglicanos de superficie celular inducidas por unión a bacterias.
2. Descripción de los mecanismos moleculares por los que la adherencia bacteriana condiciona la estructura de los proteoglicanos y glicosaminoglicanos.
3. Descripción de los efectos de la alteración en la estructura de los proteoglicanos y glicosaminoglicanos sobre los mecanismos de adherencia y colonización por microorganismos.
4. Descripción de los efectos que la alteración en la estructura de los proteoglicanos y glicosaminoglicanos condicionada por unión a bacterias ejercen sobre la fisiología y función celular.

#### *Línea 2.-* Inervación y Regeneración de la Superficie Ocular

El objetivo de esta línea de investigación es el estudio de la inervación sensorial de la córnea y su papel en la homeostasis de la superficie ocular. Utilizamos ratones transgénicos y modelos de lesión nerviosa para investigar los mecanismos de degeneración y regeneración nerviosa y para descubrir el papel de los receptores nerviosos en el dolor corneal.

Estudiamos la degeneración natural de la inervación de la córnea como indicador de envejecimiento tisular y la neuropatía periférica como biomarcador de patologías neurológicas o metabólicas

Diseñamos terapias regenerativas utilizando soluciones innovadoras como la nanotecnología.

#### *Línea 3.-* Investigación Traslacional en Terapias Avanzadas

Esta línea se orienta hacia la producción “ex vivo” de córneas artificiales. Se han desarrollado nuevos prototipos de córneas basadas en las nuevas cirugías del trasplante lamelar de córnea. Uno de los productos diseñados son las lamelas de epitelio cultivado destinadas al tratamiento de la insuficiencia límbica, enfermedad que no se controla bien mediante el trasplante convencional de córnea de cadáver. También se han desarrollados modelos de lamelas

posteriores mediante cultivo de células endoteliales sobre membranas de colágeno humano y membranas de fibroina. Estos prototipos de trasplante lamelar endotelial, podrían suplir la falta de endotelios de suficiente calidad para el trasplante.

Otro producto en investigación son los modelos de epitelios cultivados (córnea y piel) para estudios “in vitro” de farmacocinética y de toxicidad. Estos modelos pueden reducir la dependencia de animales de laboratorio en los estudios de nuevos fármacos. Finalmente se están estudiando el empleo de nuevos biomateriales en oftalmología, como son los derivados del grafeno.

Este año la unidad de Ingeniería Tisular tiene como objetivo fundamental la producción de lamelas epiteliales en grado clínico. Para ello se está adaptando nuestra tecnología a las Normas de Correcta Fabricación requeridas para el empleo de estas corneas artificiales en humanos.

#### *Línea 4.- Neuroprotección*

Esta línea de investigación se centra en el estudio de los mecanismos moleculares que se suceden en diversas enfermedades de la retina, como por ejemplo la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y el glaucoma. Un mayor conocimiento de los procesos subyacentes que se producen hace posible la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas para dichas enfermedades.

Otro de los objetivos de la línea de Neuroprotección es estudiar posibles nuevos tratamientos que ofrezcan una mayor eficacia ya sea por sí solos o en combinación con los tratamientos actuales disponibles. Para ello se estudian nuevas tecnologías o productos presentes en otras áreas médicas u otros campos de conocimiento.

#### *Línea 5.- Enfermedades Neurodegenerativas*

Esta línea de investigación centra su actividad en el estudio de las patologías oculares asociadas a la edad más prevalentes y devastadoras, el glaucoma y la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE), con objeto de potenciar un envejecimiento saludable de la población, mejorando la calidad de vida del paciente. Los objetivos más importantes son: El descubrimiento y la validación de biomarcadores de Glaucoma; El estudio de la genética del Glaucoma Pseudoexfoliativo. El estudio de la genética de la Degeneración Macular Asociada a la Edad. La implicación Metalómica en las enfermedades oculares humanas.

#### **Grupo Investigación clínico-básica en Neurología:**

*Línea 1.-* Mejorar el conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades neurológicas; sus bases moleculares y celulares y sus manifestaciones clínicas.

*Línea 2.-* Desarrollo y validación de nuevas herramientas diagnósticas para las enfermedades neurológicas, basadas en pruebas neuropsicológicas, de neuroimagen y de laboratorio clínico - tanto análisis bioquímicos como genéticos.

*Línea 3.-* Ideación de nuevas estrategias terapéuticas, identificación de nuevas dianas y desarrollo y testado de nuevos tratamientos, farmacológicos o no farmacológicos.

### Grupo de Psiquiatría

*Línea 1.-* Marcadores biológicos (genéticos, inmuno-inflamatorios, microbiota, metabolismo energético, imagen) y cognitivos de los trastornos mentales y comportamientos suicidas (TM&CS)

*Línea 2.-* Marcadores objetivos y subjetivos de impacto de los TM&CS (funcionalidad, discapacidad, calidad de vida)

*Línea 3.-* Innovación en diagnóstico biológico y psicométrico de los TM&CS

*Línea 4.-* Innovación preventiva y terapéutica para los TM&CS

*Línea 5.-* Repercusión en la Salud Mental de la población general de la pandemia por COVID-19 y el confinamiento asociado al estado de alarma

### Grupo Investigación en Plaquetas

1.-El grupo está interesado en los mecanismos de regulación transcripcional y de traslación de proteínas durante la megacariopoyesis, y cómo éstos se pueden ver afectados en patologías bien hematológicas o no hematológicas, de diferente índole, y a su vez repercutir en la función plaquetaria. De especial interés son la diferenciación megacariocítica y hematopoyética en general y cómo diferentes situaciones de estrés o patológicas influyen en este proceso. De esta manera, entendiendo cómo se regula la hematopoyesis en situación normal o de estrés, el objetivo inmediato es hacer aportaciones al desarrollo de terapias nuevas y/o personalizadas.

2.-El grupo tiene una visión multidisciplinar de estudio, y así están estableciendo colaboraciones con departamentos clínicos como psiquiatría, oftalmología, medicina cardiovascular, dermatología, pediatría, etc, con las cuáles pretenden estudiar la función o papel de las plaquetas en patologías no hematológicas, pensando también en la utilización de

plaquetas para diagnóstico, pronóstico o para el desarrollo de aplicaciones terapéuticas basadas en plaquetas.

3.-Otros objetivos son generar una base de datos que contenga las características funcionales y cualitativas de las plaquetas en diferentes cohortes de pacientes, y establecer cómo estas características se relacionan con cambios durante la diferenciación megacariocítica a nivel transcripcional y/o traslacional, con el objetivo de que este conocimiento generado facilite profundizar en la mejora de métodos diagnósticos/pronósticos y/o de tratamientos personalizados, incluso de la utilización o modificación de plaquetas para usos terapéuticos alternativos.

### Grupo Envejecimiento Cerebral y Enfermedades Neurodegenerativas (GECYEN)

*Línea 1.-* Desarrollo de nuevas técnicas de aplicación en Histología y Neurobiología

*Línea 2.-* Estudio del envejecimiento del sistema nervioso central de mamíferos y neuropatologías asociadas.

*Línea 3.-* Papel de las apolipoproteínas (E, D y J) en el SNC durante el envejecimiento y en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.

*Línea 4.-* Caracterización de los mecanismos que subyacen a los procesos de desmielinización y remielinización en un modelo animal y un modelo celular de Esclerosis Múltiple mediante la administración de cuprizona.

*Línea 5.-* Estudio del papel neuroprotector de la Apo D en los procesos de desmielinización y remielinización característicos de la Esclerosis Múltiple en nuestros modelos animal y celular.

*Línea 6.-* Implicación del sistema endocannabinoide en la en la Esclerosis Múltiple tanto por ensayos *in vivo* como *in vitro*. En ese sentido, uno de nuestros objetivos concretos para este año sería estudiar si este sistema se ve afectado durante la progresión de la enfermedad lo cual se haría en colaboración con el grupo de investigación del Dr. Franco de la Universidad de Barcelona.

*Línea 7.-* Estudio del papel que desempeña el hierro en la enfermedad de Alzheimer, en colaboración con un equipo multidisciplinar con biólogos, neuropatólogos y químicos.



## - Integración de los grupos intraárea

Todos los grupos mantienen colaboraciones activas reflejadas en proyectos actuales o solicitados, artículos publicados o en preparación, actividades de divulgación o cursos, con otros grupos del área.

Algunas de las colaboraciones establecidas para este año son:

### 1.-Grupo Oftalmología, Ciencias de la Visión y Terapias Avanzadas:

- Proyecto NeuroEye: Grupo Trastornos mentales, Grupo Neurología.
- Proyecto Ocupain: "Dolor e inflamación neurogénica en la superficie ocular". Grupo GECYEN, Grupo Investigación en plaquetas.
- Proyecto Neurox: "Mecanismos de lesión y degeneración nerviosa periférica y vías de neuroprotección y regeneración". Grupo GECYEN, Grupo Neurología, Grupo Investigación en plaquetas, Grupo Trastornos mentales

### 2.-Grupo de Psiquiatría y Grupo Investigación en plaquetas: biología, patología y aplicaciones terapéuticas:

- Análisis de plaquetas y megacariopoyesis pacientes con trastornos mentales (depression) y los comportamientos suicidas.

### 3.-Grupo GECYEN:

- Colaboración con el Grupo de Investigación en Psiquiatría del ISPA en una línea de investigación relacionada con el sistema endocannabinoide en los trastornos mentales.
- Artículo en elaboración con el Grupo de Neurología sobre caracterización de vesículas extracelulares derivadas del plasma aisladas por diferentes métodos.

## - Integración de los grupos interáreas

1.- Como previamente se ha descrito, diversos grupos de nuestra área participarán en las áreas transversales de Envejecimiento y Microbioma.

2.- Están en marcha proyectos, artículos y cursos con diversos grupos de otras áreas. Algunos de ellos se especifican a continuación:

1. Grupo Oftalmología, Ciencias de la Visión y Terapias Avanzadas con:

-Grupo de Inmunología Traslacional del Área de Inmunología, Microbiología e Infección para el estudio de la uveítis.

-Grupo de Funcionalidad y Ecología de microorganismos beneficiosos (MicroHealth) del Área de Inmunología, Microbiología e Infección para estudiar las relaciones entre la regeneración superficie ocular y la microbiota.

2. Grupo Psiquiatría con:

-Grupo Respuesta celular al estrés oxidativo (cROS) del Área de Cáncer en la búsqueda de biomarcadores periféricos en los trastornos mentales graves, esquizofrenia y trastorno bipolar; especies reactivas de oxígeno; metabolismo energético

3. Grupo Neurología con:

-Grupo de Investigaciones Traslacionales en Salud (ITS) (Área de Metabolismo) en la influencia de la dieta y la microbiota en la incidencia y velocidad de progresión de la Enfermedad de Alzheimer, incluyendo un análisis de los microRNA implicados. Este estudio cuenta con financiación intra-mural del ISPA.

También en colaboración con el grupo ITS participan en sendos proyectos de investigación de los programas Retos de Colaboración (del Ministerio de Ciencia) y Desarrollo Tecnológico en Salud (del Instituto de Salud Carlos III). El objetivo común en ambos proyectos es evaluar, tanto in vitro como in vivo, la eficacia del filtrado del líquido cefalorraquídeo para eliminar proteínas tóxicas que están en equilibrio con el parénquima cerebral, disminuyendo así el riesgo de agregación. Hay un artículo científico en preparación que se espera publicar a lo largo del año.

- Grupo de Arquitectura Subcelular, muy recientemente incorporado al ISPA. Participan en un estudio de proteómica financiado por el Instituto de Salud Carlos III, dentro del marco de proyectos de Proteored. El objetivo central de este proyecto es realizar un experimento piloto para probar si el nivel de hipusinación del factor de traducción eIF5 $\alpha$  puede utilizarse como marcador molecular de la afectación y de la progresión de la enfermedad de Huntington. Se ha visto que este factor promueve la traducción de secuencias que contienen dominios de poliprolina en eucariotas. Es también interesante el hecho de que eIF5 $\alpha$  es la única proteína conocida que contiene el aminoácido hipusina.

4. Grupo Plaquetas con:

-Grupo de Endocrinología (Área de Metabolismo).

- Grupo de Cardiología (Área de Cardiología, respiratorio y renal)

-También se han iniciado acciones para obtener financiación y poder realizar estudios junto con el Grupo de Pediatría (Área de Cardiología, respiratorio y renal).

-Grupo de Cáncer de Cabeza y Cuello, Grupo de Sarcomas y Terapias Experimentales, Grupo de Oncología Maxilofacial (Área de Cáncer). Salvo en el caso de las colaboraciones con Grupo de Cáncer de Cabeza y Cuello, en las que estudian terapias derivadas de plaquetas, en las demás colaboraciones estudian la función y producción plaquetaria en diferentes contextos patológicos.

### - Formación del área

- 1.- Reuniones del área (virtuales o presenciales si fuera necesario) cada 3 meses para informar de las reuniones del CCI por parte de representante, revisar plan de necesidades, colaboraciones o actuaciones específicas en cursos, programas de formación etc... Estas reuniones serán convocadas por el coordinador o a petición de alguno de los representantes de los grupos en caso de necesidades puntuales. Desde el CCE y la dirección científica insisten en la necesidad de reuniones y elaboración de actas que corroboren esta colaboración intra-área.
- 2.- Se propone un encuentro anual del área, último trimestre del año (si es posible por la situación actual) en la que se haga un “update” de los temas de investigación de los grupos que integran el área en exposiciones rápidas (10 minutos) dirigidas a fomentar la comunicación y colaboración intergrupos, así como la formación de los investigadores y desarrollo de nuevos planes colaborativos innovadores.
- 3.- Formación en investigación de médicos residentes, fomentando su participación en programas de doctorado y máster de investigación. Dirección de Tesis Doctorales y TFM.
4. - Formación de personal clínico investigador mediante su incorporación a través de programas específicos (convocatoria Río Hortega).
- 5.- Formación de estudiantes de grado y dirección de TFG.

### - Transferencia de resultados

Los grupos conformantes del Área de Neurociencia y Órganos de los Sentidos realizan investigación innovadora de carácter básico y clínico, con elevado potencial traslacional a corto y medio plazo en la práctica clínica cotidiana en pacientes con enfermedades del neurodesarrollo, neurodegenerativas o con disfunción cerebral.

Sus líneas de investigación están enfocadas hacia un mejor conocimiento de las bases etiopatogénicas y fisiopatológicas de estas patologías, así como del desarrollo normal de los sistemas estudiados. Como consecuencia se prevé identificar:

- Nuevos biomarcadores diagnósticos y pronósticos, que permitan aplicar una Medicina de precisión a los pacientes con en este tipo de enfermedades,
- Nuevas indicaciones terapéuticas para moléculas ya conocidas y reposicionamiento de fármacos o dispositivos médicos,
- Nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevos tratamientos eficaces en estas enfermedades no descritos previamente o dispositivos de utilidad en la práctica clínica cotidiana (proyectos de desarrollo tecnológico).

La innovación terapéutica, farmacológica y no farmacológica, se desarrollará también a nivel clínico mediante la creación de estrategias preventivas (estilo de vida, control de factores de riesgo asociados a estas enfermedades y/o a sus complicaciones) y la verificación de nuevos fármacos/técnicas mediante la participación en ensayos clínicos promovidos por terceros o por nuestro propio grupo.

En lo que respecta a la protección y explotación comercial, diferentes grupos del Área prevén desarrollar sistemas de biomarcadores de aplicabilidad diagnóstica y terapéutica, así como dispositivos de monitorización con interés comercial.

A continuación, se describen las aportaciones más importantes de cada uno de los grupos previstas para el año 2020.

### **Grupo Oftalmología, Ciencias de la Visión y Terapias Avanzadas**

1.-Aplicación del plasma rico en factores de crecimiento a la práctica oftalmológica ( 1.1. Colirio de PRGF, 1.2. Membrana de PRGF, 1.3. Coágulo de PRGF, 1.4. Sistemas de cultivo autólogo y escafold de PRGF para terapias avanzadas)

2.-Identificación de marcadores para el diagnóstico de patologías oculares. Durante el año 2017 se ha publicado la alteración de la expresión de la heparanasa en lágrima de pacientes con queratocono, proporcional al grado de la patología, y se ha desarrollado asimismo una patente para proteger el interés clínico del hallazgo.

3.-Mejora en los protocolos de elección de lentes oftálmicas.

4.- Personalización de lentes acorde a las patologías oculares del paciente.

5.- El proyecto NeuroEye (IDEPA) que está actualmente en curso, tiene como objetivo encontrar marcadores de imagen óptica no invasivos para enfermedades neurológicas y psiquiátricas. En colaboración con los grupos de Trastornos mentales y Neurología.

### Grupo Investigación clínico-básica en Neurología

1. Identificación de paneles genéticos, análisis bioquímicos o marcadores de neuroimagen que puedan mejorar el diagnóstico de las enfermedades neurológicas.
2. Programas de intervención no farmacológicas (estilo de vida, control de factores de riesgo) personalizados en función de las necesidades específicas de cada paciente.
3. Colaboración en el desarrollo de nuevos fármacos (ensayos clínicos promocionados por terceros o por nuestro propio grupo).

### Grupo de Psiquiatría

1. Elaboración de informe sobre los resultados en el Área Sanitaria de Oviedo de la aplicación del Protocolo de Suicidio 2018-2020 vigente en el Principado de Asturias, que incorpore recomendaciones basadas en las pruebas sobre posibles mejoras si los datos así lo indicasen.
2. La identificación de biomarcadores y el diseño de modelos de estadiaje clínico orientarán a los clínicos sobre el diagnóstico, pronóstico y manejo del paciente con estos trastornos ya establecidos.
3. La investigación en nuevas terapias farmacológicas y psicológicas redundará en el beneficio directo de estos pacientes al ampliar el arsenal terapéutico disponible en la actualidad.
4. Desarrollo de un nuevo dispositivo que vele por la seguridad de los pacientes en situación de especial vulnerabilidad en las Unidades de Hospitalización de Agudos de Psiquiatría.

### Grupo Investigación en plaquetas: biología, patología y aplicaciones terapéuticas

En relación al grupo de Plaquetas, en este momento tenemos dos bio-productos derivados de plaquetas en trámite de evaluación para su patentabilidad.

## ÁREA TRANSVERSAL DE INVESTIGACIÓN EN ENVEJECIMIENTO

### Introducción

El envejecimiento implica una pérdida progresiva de la integridad fisiológica y constituye el principal factor de riesgo para múltiples patologías de gran relevancia, como el cáncer y las enfermedades metabólicas, cardiovasculares y neurodegenerativas. Su importancia sanitaria y social es creciente debido al aumento de la esperanza de vida, que condujo a una transformación radical de la pirámide poblacional en los países más desarrollados que cuentan actualmente con poblaciones considerablemente envejecidas. España, con una media de edad superior a los 44 años, es uno de los países con una población más envejecida. Por su parte, el Principado de Asturias es la comunidad autónoma más envejecida, con una media de edad superior a los 48 años y con casi un 20 % de habitantes de más de 70 años.

El abordaje adecuado de los problemas sociosanitarios que plantea el envejecimiento requiere el desarrollo de una estrategia integral de estudio de todos los aspectos relacionados con este proceso. Estos aspectos incluyen los mecanismos moleculares, genómicos, metagenómicos y epigenéticos subyacentes a la pérdida de funcionalidad biológica a nivel celular y fisiológico que caracteriza al envejecimiento. Asimismo, resulta esencial estudiar en detalle las patologías asociadas a los mismos, y que afectan a funciones clave del individuo, entre los que presentan especial relevancia los trastornos neurológicos, vasculares, musculoesqueléticos e inmunitarios, entre otros, y que se traducen en la especial fragilidad exhibida por las personas ancianas. La investigación de estos aspectos es fundamental para sentar las bases de una atención adecuada a los grupos de mayor edad. Asimismo, cabe esperar que esta investigación genere los resultados de interés económico potencialmente transferibles a la sociedad mediante las herramientas adecuadas de gestión de la propiedad intelectual.

El ISPA cuenta con múltiples grupos de investigación que desarrollan líneas de trabajo relacionadas con distintos aspectos de la biología del envejecimiento y del manejo clínico y sociosanitario de la población de edad avanzada. La creación de un Área Transversal de Investigación en Envejecimiento proporcionará el marco adecuado para promover la integración de la labor investigadora de estos grupos de trabajo, facilitando la colaboración entre los mismos y la participación en proyectos de investigación multidisciplinares.

## Objetivos científicos globales del área

El objetivo central del Área Transversal de Investigación en Envejecimiento es generar conocimiento científico que facilite la comprensión de este proceso biológico y que pueda contribuir a mejorar la salud de la población de edad avanzada. Los objetivos generales del Área, orientados a alcanzar este objetivo global son los siguientes:

- Identificación de factores genéticos, epigenéticos, microbiológicos y ambientales implicados en la fragilidad de las personas de edad avanzada.
- Descripción de los mecanismos moleculares, celulares y fisiológicos responsables de los cambios biológicos asociados al envejecimiento.
- Caracterización de las patologías asociadas a la edad más prevalentes: enfermedades cerebrales y neurodegenerativas, alteraciones óseas, cardiovasculares, inflamatorias, inmunológicas y metabólicas.
- Desarrollo de nuevas aproximaciones experimentales y modelos celulares y animales para estudiar el envejecimiento.
- Abordaje integral del estudio de la fragilidad de la población anciana, y diseño de iniciativas comunitarias de envejecimiento activo y seguridad en pacientes de edad avanzada.

## Interacciones entre los grupos integrantes

El Área Transversal de Envejecimiento estará integrada por los siguientes grupos de investigación:

### Área de Cáncer

- Genómica del cáncer y el envejecimiento
- cROS, Biología redox y metabolismo del cáncer
- Epigenética del cáncer y nanomedicina

### Área de Metabolismo

- Metabolismo óseo, vascular y enfermedades inflamatorias crónicas
- Investigación básica y traslacional en enfermedades inflamatorias crónicas
- Dieta, microbiota y salud
- Autofagia y metabolismo
- Intervenciones traslacionales para la salud

### Área de Neurociencias

- Envejecimiento cerebral y enfermedades neurodegenerativas

- Investigación en psiquiatría
- Investigación clínica-básica en neurología

#### Área de Inmunología, Microbiología e Infección

- Inmunología traslacional
- Funcionalidad y ecología de microorganismos beneficiosos (MicroHealth)

#### Área de Atención Primaria y Cuidados de Salud

- Envejecimiento y fragilidad

El carácter transversal del área de investigación en envejecimiento implica la existencia de una sólida red de interacciones científicas entre los grupos de trabajo implicados. Entre las colaboraciones establecidas entre los distintos grupos del área transversal de investigación en envejecimiento se incluyen:

- Colaboración entre el grupo *cellular Response to Oxidative Stress* (cROS) y el grupo de Investigación en Psiquiatría para desarrollar la línea de investigación “Marcadores diferenciadores en enfermedad mental”.
- Colaboración entre el grupo de Genómica del cáncer y el envejecimiento y el grupo de Dieta, microbiota y salud para desarrollar aproximaciones frente al envejecimiento acelerado basadas en manipulaciones de la microbiota intestinal.
- Colaboración entre los grupos de Metabolismo óseo, vascular y enfermedades inflamatorias crónicas y de Investigación básica y traslacional en enfermedades inflamatorias para estudiar diversos aspectos del envejecimiento óseo, vascular e inmunológico, sus interrelaciones y estrategias terapéuticas.
- Colaboración entre los grupos de Autofagia y metabolismo y de Genómica del cáncer y el envejecimiento para desarrollar y caracterizar modelos experimentales para el estudio de la autofagia.
- Colaboración entre los grupos de Intervenciones traslacionales para la salud, Autofagia y metabolismo y de Genómica del cáncer y el envejecimiento para estudiar el papel de la autofagia en las adaptaciones al ejercicio.
- Colaboración entre los grupos de Intervenciones traslacionales para la salud, y de Investigación clínico-básica en neurología para evaluar posibles estrategias terapéuticas para la enfermedad de Alzheimer.



- Colaboración entre los grupos de Intervenciones traslacionales para la salud, y de Epigenética del cáncer y nanomedicina para investigar los cambios epigenéticos inducidos por el ejercicio físico.
- Colaboración entre los grupos de Funcionalidad y ecología de microorganismos beneficiosos y de Genómica del cáncer y el envejecimiento para estudiar la implicación de la microbiota en el desarrollo de patologías asociadas a defectos en proteostasis.
- Colaboración entre los grupos de Funcionalidad y ecología de microorganismos beneficiosos y de Dieta, Microbiota y Salud para estudiar las funciones de la microbiota en la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Colaboración entre el grupo de Envejecimiento cerebral y enfermedades neurodegenerativas y el grupo de Investigación en Psiquiatría para desarrollar una línea de investigación relacionada con el sistema endocannabinoide en los trastornos mentales.

### Transferencia de resultados

Los objetivos del área de investigación en envejecimiento incluyen la transferencia a la sociedad de aquellos resultados de potencial interés biomédico o socioeconómico, adoptando las medidas oportunas para proteger la propiedad intelectual correspondiente. Entre los mecanismos de transferencia de resultados de la investigación, se contempla:

- Participación en spin-offs
- Solicitud de patentes y de registros de propiedad intelectual
- Elaboración de guías clínicas

### Actividades de formación

Los miembros del área de investigación en envejecimiento participarán activamente en distintas actividades de formación, entre las que se incluyen:

- Participación en la docencia de postgrado en el máster de Biomedicina y oncología molecular (coordinado por el Prof. Suárez Puente, del grupo de Genómica del cáncer y el envejecimiento) y el máster de Investigación en Neurociencias.
- Participación en los programas de doctorado de Biomedicina y oncología molecular y de Ciencias de la salud.

- Participación en la docencia del Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos, Universidad Europea (<https://universidadeuropea.es/online/titulacion/microbiota-probioticos-prebioticos>).
- Celebración de una jornada de Investigación multidisciplinar en envejecimiento.

## ÁREA TRANSVERSAL DE INVESTIGACIÓN EN MICROBIOMA

### Introducción

La composición del microbioma humano es el resultado de millones de años de coevolución, seleccionándose comunidades microbianas especializadas para vivir en nuestro cuerpo que han alcanzado una relación mutualista y un estado de equilibrio que resulta beneficioso tanto para el hospedador como para los microorganismos que alberga. El interés por el microbioma humano y su evidente relación con la salud ha aumentado en los últimos años, lo que ha permitido identificar diferentes estados fisiológicos y patológicos asociados a desequilibrios en las poblaciones de los microorganismos que habitan en nuestro cuerpo, los cuales pueden ser causa o consecuencia de los procesos estudiados. Se ha generado suficiente evidencia científica para poder afirmar que las funciones de muchos de nuestros sistemas corporales no solo dependen de estructuras propias, sino también de las comunidades microbianas presentes en nuestro organismo, bien sea de forma estable o transitoria. Especialmente la microbiota intestinal desempeña las funciones de un órgano más, perfectamente integrado en la fisiología del individuo.

La creación del Área Transversal de Investigación en Microbioma responde al interés del ISPA en desarrollar líneas de investigación relacionadas con el microbioma humano, que abarquen tanto aspectos básicos, como aplicados y traslacionales. El área está integrada por 12 grupos de investigación adscritos a 6 áreas del ISPA. Aglutina una parte importante de los grupos de investigación de Asturias que trabajan en temas relacionados con el microbioma humano. En el área se integran grupos que realizan investigación aplicada y básica en biotecnología, microbiología e inmunología, neurociencias, cáncer y envejecimiento, fisiología, nutrición y metabolismo. Un reto importante del área será introducir los métodos de análisis del microbioma en la práctica clínica, especialmente en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

Actualmente, la investigación en el microbioma humano es transversal a muchas áreas biomédicas. La creación de esta nueva área permitirá establecer nuevas sinergias entre los grupos integrantes de la misma, que repercutirán en una mayor producción científica, favorecerán el acceso a nuevas fuentes de financiación y la participación en estudios colaborativos y consorcios. Se pretende así crear una estructura de investigación básica y clínica en microbiota, pionera en España, y posicionar al ISPA como una institución de referencia en investigación en microbioma.

### Objetivos científicos del área

El área tiene como objetivo general contribuir a la generación de conocimiento sobre las funciones que desempeñan los microorganismos integrantes del microbioma humano en relación con la salud, así como aplicar este conocimiento en el ámbito clínico.

Los objetivos parciales del área, orientados a alcanzar este objetivo general, son los siguientes:

- Estudiar la microbiota en diferentes estados fisiológicos y patológicos. Impacto de la dieta y otros factores externos.
- Promover la implementación de metodologías basadas en el análisis del microbioma en la práctica clínica. El microbioma como marcador de enfermedad y posibilidades terapéuticas de la modificación del microbioma.
- Desarrollar nuevos bioterapéuticos, probióticos y prebióticos
- Describir los mecanismos involucrados en las interacciones entre la microbiota y el hospedador.

### Interacciones entre los grupos integrantes

El Área Transversal de Microbioma estará integrada por los siguientes grupos de investigación:

Área de Biotecnología y Análisis Biomédico)

- **Biosíntesis de nutraceuticos y compuestos bioactivos**

Área de Cáncer

- **Genómica del cáncer y envejecimiento**
- **Respuesta celular al estrés oxidativo (cROS)**
- **Cáncer de cabeza y cuello**

Área de Inmunología, Microbiología e Infección

- **Funcionalidad y Ecología de Microorganismos Beneficiosos**
- **Inmunología traslacional**
- **Microbiología traslacional**

Área de Metabolismo

- **Dieta, microbiota humana y salud**
- **Endocrinología, nutrición, diabetes y obesidad**
- **Intervenciones Traslacionales para la Salud**

#### Área de Neurociencias

- **Investigación en Psiquiatría**

#### Área de Atención Primaria y Cuidados de Salud

- **Abordaje integral del exceso de peso infantil**

Colaboración entre el grupo cROS y el grupo Microbiología Traslacional en la búsqueda de marcadores de fragilidad (incluyendo la microbiota) y en el estudio del papel de la melatonina en las infecciones víricas.

Colaboración entre el grupo Inmunología Traslacional y el grupo DIMISA en la determinación de metabolitos derivados de la microbiota intestinal.

Colaboración entre el grupo Inmunología Traslacional y el grupo MicroHealth en el estudio de alergias alimentarias.

Colaboración entre el grupo Cáncer de Cabeza y Cuello y el grupo MicroHealth en la determinación de biomarcadores microbianos de saliva de pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Colaboración entre el grupo de Genómica del Cáncer y el Envejecimiento y el grupo de DIMISA para desarrollar aproximaciones frente al envejecimiento acelerado basadas en manipulaciones de la microbiota intestinal.

Colaboración entre los grupos MicroHealth y de Genómica del Cáncer y el Envejecimiento para estudiar la implicación de la microbiota en el desarrollo de patologías asociadas a defectos en proteostasis.

Colaboración entre el grupo Abordaje Integral del Exceso de Peso Infantil y el grupo DIMISA en el estudio de la composición de la microbiota intestinal en niños con sobrepeso/obesidad temprana.

Colaboración entre el grupo Intervenciones Traslacionales para la Salud y el grupo BIONUC en la determinación de la influencia de la microbiota intestinal en el ejercicio físico.

Colaboración entre los grupos ENDO y DIMISA en estudios de dieta, microbiota intestinal y metabolismo.

Colaboración entre los grupos Microbiología Traslacional y MicroHealth para determinar la influencia de la microbiota intestinal en la predisposición a padecer la infección causada por *Clostridium difficile*.

Colaboración entre los grupos MicroHealth y DIMISA para determinar el papel de algunos microorganismos intestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal.

### Objetivos de formación

Los miembros del área participan en distintas actividades de formación, entre las que se incluyen:

- Participación en la docencia de postgrado en el Máster de Biomedicina y Oncología Molecular (coordinado por el Prof. Suárez Puente, del grupo de Genómica del Cáncer y el Envejecimiento).
- Participación en el Máster de Investigación en Neurociencias.
- Participación en el Máster de Biotecnología Alimentaria.
- Participación en los programas de doctorado de Biomedicina y oncología molecular y de Ciencias de la salud.
- Participación en la docencia del Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos, Universidad Europea (<https://universidadeuropea.es/online/titulacion/microbiota-probioticos-prebioticos>).
- Como actividad formativa, se propone un encuentro anual (virtual o presencial) en el que se presenten los temas de investigación que se estén desarrollando en los grupos del área.
- Se propone también la organización de una Jornada de Investigación Multidisciplinar en Microbioma, que se celebrará en el cuarto trimestre de 2020.

### Transferencia de resultados

Las investigaciones planteadas en el área para el año 2020 podrán ser transferidas al sector industrial y/o sanitario. Entre las actividades de transferencia de resultados se contemplan:

- Creación y participación en *spin-offs*.  
El grupo de Intervenciones Traslacionales para la Salud pretende crear una *Start-Up* en el último trimestre de 2020.

Miembros del grupo Genómica del Cáncer y el Envejecimiento participan en la empresa DreamGenics, una empresa de servicios bioinformáticos que ofrece análisis metagenómicos entre otros estudios genómicos y transcriptómicos.

Miembros del grupo cROS participan en la empresa Muscle Technology, una *spin-off* creada para el desarrollo de un equipamiento que permite, mediante la tecnología NIR, medir el nivel de sarcopenia en el anciano.

Miembros del grupo MicroHealth participan en la empresa MicroViable Therapeutics, cuyo objetivo es desarrollar productos terapéuticos basados en la microbiota intestinal.

- Solicitud de patentes.

Entre las actividades de protección de actividad intelectual, se pretende solicitar patentes asociadas al uso de compuestos bioactivos (grupo BIONUC) y de microorganismos probióticos (grupo MicroHealth).

- Elaboración de guías clínicas.

- Contratos con empresa.

## SUBÁREA DE ATENCIÓN PRIMARIA

### - Objetivos científicos del área

- Establecer sinergias de colaboración docente investigadora con la Unidad Docente Universitaria de Medicina Familiar y Comunitaria
- Fomentar Proyectos de Colaboración con otras áreas del Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias
- Difusión entre los Profesionales de Atención Primaria del Asturias de la de la Estructura del Área de Atención Primaria del ISPA cara al desarrollo de Proyectos de Investigación
- Participar en las áreas transversales de Envejecimiento y de Microbioma

### - Objetivos científicos de cada grupo de trabajo

Pormenorizados por los distintos grupos de trabajo del Área, se describen a continuación los objetivos planteados para la presente anualidad.

#### Grupo de Cronicidad y Respiratorio en Atención Primaria. Actividad Integrada entre distintos grupos

Actualización al año 2020 del convenio establecido con el Servicio de Salud del Principado de Asturias del **PROYECTO DE MEJORA DE ATENCIÓN A PACIENTES CRONICOS EN CONSULTAS DE ATENCION PRIMARIA DE ASTURIAS (PROMETEA)** compuesto por 4 subproyectos:

- **GRUESPA:** GRUPO de **ESTUDIO** de **Patología** respiratoria en **Asturias**.
- **GRACÍAS:** GRUPO de **Análisis** y propuestas de mejora en **Cardiopatía Isquémica** de **Asturias**.
- **GAMEDAS:** GUPo de **Análisis** y propuestas de **MEjora** para control de la **Diabetes** en la **Atención** primaria de **aSturias**.
- **PAMPRAS:** Propuesta mejora para el **Manejo** de la **patología PRostática** en **ASTurias**.

Este Proyecto se Mejora se inició en 2017 mediante una serie de estrategias de análisis, evaluación y difusión de resultados. Se pretende en el periodo 2020-2021 evaluar los resultados de los siguientes proyectos:



- Estudio retrospectivo para conocer el grado de utilización de la espirometría en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la EPOC en Atención Primaria en Asturias. Análisis de situación y propuestas de mejora. (GRUESPA; Grupo de Estudio de Patología respiratoria en Asturias).
- Estudio retrospectivo de pacientes con Cardiopatía Isquémica y factores de riesgo Cardiovascular en Atención Primaria de Asturias. Análisis de situación y propuestas de mejora. (GRACIAS GRupo de Análisis y propuestas de mejora en Cardiopatía Isquémica de Asturias).
- Estudio retrospectivo de calidad de la Atención a pacientes con Diabetes tipo 2 en Atención Primaria de Asturias. Análisis de situación y propuestas de mejora DIABETES. (GAMEDAS. Grupo de Análisis y propuestas de MEjora para control de la Diabetes en la Atención primaria de Asturias).
- Estudio retrospectivo de pacientes con Patología Prostática en Atención Primaria de Asturias. Análisis de situación y propuestas de mejora. (PAMPRAS. Propuesta mejora para el Manejo de la patología PRostatica en Asturias).

### Grupo Obesidad Infantil

Conclusión de los dos proyectos iniciados en 2019

- Estudio del exceso de Peso Infantil (EPI)-Oviedo.
- Valoración del estado nutricional de la población menor de 15 años en Asturias a través de la historia clínica informatizada de atención primaria (estudio ESNUPI-AS).

### Grupo Medicina familia Universidad

Este año corresponde el último corte del Proyecto de Investigación sobre “Percepciones de los estudiantes de Medicina y MIR de Medicina Familiar y Comunitaria sobre la Atención Primaria y la Medicina de Familia.

### Grupo de Comunicación y Salud

Llevar a cabo el proyecto sobre Caracterización clínica- epidemiológica de la enfermedad COVID19 en la población española, basado en datos de cuestionario on-line.

Factores de riesgo y dinámica poblacional de la infección por el SARS-CoV-2. Utilización de recursos sanitarios. El proyecto está dirigido por Ana Piera Carbonell (MFyC. C.S. Luanco. SESPA. Asturias) y en él colaboran Vicente Pallarés Carratalá (MFyC. Responsable del Sistema de Gestión de Seguridad del Paciente, Unidad de Vigilancia de la Salud. Unión de Mutuas, Castellón), Vicente Martín Sánchez (MFyC. Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de León), Vicente González Díez (MFyC. Mancomunidad Cabo Peñas, Asturias) y Miguel Ángel Prieto Díaz (MFyC. C.S. Vallobín-La Florida. SESPA. Asturias).

El estudio se encuadra en el grupo de Comunicación y Salud cuenta del Área de Atención Primaria del Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Se ha solicitado aval del cuestionario a la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Ha sido aprobado por Comité de Ética de la investigación del Principado de Asturias. En el momento actual está siendo difundido a través de las redes sociales para análisis posterior de los datos a la mayor brevedad, dada la premura de la situación actual.

### - Integración de los grupos interáreas

Las principales acciones de integración para 2020 de los grupos de trabajo de Atención Primaria entre sí y con los grupos de investigación de otras áreas, son las siguientes:

- Estudio de SEROPREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR COVID19 en población residente de centros sociosanitarios públicos, concertados y privados del Principado de Asturias.

Este estudio implica a miembros de distintos grupos de trabajo del Subárea de Atención Primaria del ISPA, siendo el coordinador Rubén Villa Estébanez y el equipo de investigación José Manuel Iglesias San Martín, Pablo Belderraín Belderraín, Marta Martínez Iban, Erika Izquierdo García, Guillermo García Velasco, Ángel Comas Fuentes, Ernesto Martínez Estrada, Sara Yebra Delgado, Saul Suarez García, Jose María Fernández Rodríguez-Lacín.

El Principado de Asturias a través de la Dirección General de Calidad, Transformación y Gestión del Conocimiento de la Consejería de Salud del Principado de Asturias financia los recursos materiales necesarios para la implementación de este proyecto. El Servicio de Salud del Principado de Asturias pone a disposición la red de centros de salud, del sistema sanitario público, que en función de su cercanía y proximidad puedan acceder a la población diana.

- Colaboración en el Proyecto: “Determinantes de la resistencia y patogenicidad en la infección por SARS-CoV-2: mecanismos genómicos y bioquímicos” (AGELO-2) cuyos Investigadores

Principales son Carlos López Otín y Alejandro López Soto (Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Oviedo).

Médicos colaboradores: Víctor Asensi Álvarez (Unidad de Enfermedades Infecciosas, HUCA, Asturias), Rubén Villa Estébanez (Coordinador médico, Centro de Salud de Grado, Asturias) y Laura López Velasco (Centro de Salud Son Pisà, Mallorca).

Investigadores colaboradores: José María Pérez Freije, Víctor Quesada Fernández, Alejandro P. Ugalde, Gabriel Bretones, David Rodríguez, Diana Puente, David Roiz, Olaya Santiago, Miguel García, José M. P. Silva, Sandra Freitas y Diana Campos (Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Oviedo).

Este proyecto será financiado por el FONDO – COVID19 del Instituto de Salud Carlos III para la ejecución de proyectos de investigación SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19 (Código Proyecto: COV20/00652).

-Miembros de los grupos de Atención Primaria se integrarán en las Áreas Transversales de Envejecimiento (Grupo de Envejecimiento y fragilidad) y de Microbioma (Grupo Obesidad infantil) que se van a constituir este año en el ISPA.

## - Formación del área

Epidemiología básica

Estadística básica: Métodos de recogida de datos.

Revisiones sistemáticas y meta-análisis.

Metodología cualitativa: Técnicas de recogida de datos e instrumentos para su análisis.

Metodología de la investigación y análisis estadístico.

Búsquedas y manejo de gestores bibliográficos. Diseño de proyectos. Innovación y transferencia.

Diseño y procedimiento difusión cuestionarios (plataformas online, redes sociales). Publicación artículos en revistas JCR. Diseño estudios y análisis de datos Big Data.

## SUBÁREA DE CUIDADOS DE SALUD

### - Objetivos científicos del área

- Diseñar y evaluar herramientas de promoción de la salud para pacientes con enfermedades crónicas y grupos de riesgo.
- Transferir el conocimiento de la investigación sobre ejercicio físico terapéutico a la práctica clínica y promover cambios en las políticas de la salud.
- Avanzar en la promoción de la salud teniendo en consideración los determinantes socioeconómicos, así como los relacionados con el género, las poblaciones vulnerables o en riesgo de vulnerabilidad.
- Estudiar la calidad y seguridad de los cuidados en relación a diferentes metodologías, modelos de gestión u otras intervenciones en los sistemas y servicios.
- Analizar los cuidados de enfermería proporcionados durante el ingreso hospitalario, basándose en el manejo de grandes bases de datos.
- Fomentar la integración entre los grupos de trabajo del área e iniciar la colaboración con grupos de otras áreas.
- Potenciar la formación en comunicación y difusión científica, diseño de estudios y análisis de datos, aspectos metodológicos de la investigación y análisis estadístico.

### - Objetivos científicos de cada grupo de trabajo

Pormenorizados por los distintos grupos de investigación del Área, se describen a continuación los objetivos planteados para la presente anualidad.

#### Grupo Promoción de la Salud

Diseñar y evaluar herramientas de promoción de la salud para pacientes con enfermedades crónicas y grupos de riesgo.

#### Grupo Fisioterapia e Investigación Traslacional (FINTRA)

Transferir el conocimiento de la investigación sobre ejercicio físico terapéutico a la práctica clínica y promover cambios en las políticas de la salud. Comprender y mostrar los procesos de salud/enfermedad y sus determinantes desde la perspectiva de la fisioterapia.

### **Grupo Investigación Cuidados Área V**

Diseñar y evaluar programas para la prevención de conductas de riesgo y enfermedades crónicas en el ámbito de Atención Primaria de Salud.

### **Grupo Asturiano de Investigación en Cuidados de Salud Mental (GAICSM)**

Construir conocimiento enfermero mediante investigación fundamentada y rigurosa a nivel teórico y metodológico.

### **Fisioterapia de Atención Especializada**

Evaluar la eficacia de la fisioterapia especializada para la recuperación funcional de paciente crítico. Evaluar la eficacia de la implicación familiar y del seguimiento en atención primaria para la recuperación funcional y la mejora del balance muscular y articular después del alta del paciente crítico.

### **Grupo Cuidados en Nefrología**

Analizar la evolución clínica de los pacientes con enfermedad renal y su asociación con los cuidados durante el ingreso hospitalario.

### **Grupo Salud Comunitaria y Envejecimiento Activo**

Avanzar en la investigación en promoción de la salud teniendo en consideración los determinantes socioeconómicos. Ejecutar y evaluar proyectos para la potenciando de la estancia en el domicilio de los mayores con la mayor independencia y calidad de vida posibles, con el apoyo de redes sociales, entornos saludables e innovación tecnológica.

### **Grupo Determinantes de la Salud y Profesión Enfermera (DeSPE)**

Estudiar los determinantes de la salud, especialmente los relacionados con el género, las poblaciones vulnerables o en riesgo de vulnerabilidad, entre otros. Estudiar la Disciplina y profesión enfermera desde un enfoque teórico-práctico.

### Grupo Gestión de Cuidados

Estudiar la calidad y seguridad de los cuidados en relación a diferentes metodologías, modelos de gestión u otras intervenciones en los sistemas y servicios. Analizar diferentes aspectos de los lenguajes y taxonomías enfermeras y su repercusión en el desarrollo del trabajo asistencial y la gestión de los cuidados. Evaluar diferentes aspectos de la historia clínica electrónica respecto al manejo y claridad de la información y su repercusión en el ámbito asistencial y de gestión.

### Grupo Investigación en Cuidados de Salud Pública

Estudiar la situación de las enfermedades y condiciones de salud relacionadas con salud ambiental y laboral, así como su vigilancia epidemiológica. Explorar las distintas enfermedades y condiciones de salud según el ambiente sociolaboral de la población. Analizar las actividades vs. competencias de Enfermería en Salud Pública.

### Grupo Procesos Asistenciales de Enfermería

Analizar los cuidados de enfermería proporcionados durante el ingreso hospitalario, basándose en el manejo de grandes bases de datos y prestando especial atención a cuestiones como la seguridad del paciente o la continuidad en los cuidados. Estudiar aspectos relacionados con la actividad asistencial y docente de los/as profesionales de enfermería y del alumnado del Grado en Enfermería.

### Grupo Investigación en Cuidados Críticos

Estudiar eventos adversos relacionados con la hospitalización en la Unidad de Cuidados Críticos y la ética de los cuidados de enfermería.

### - Integración de los grupos intraárea

El grupo Fisioterapia de Atención Especializada colabora con el Grupo de Investigación en Cuidados Críticos, participando en el proyecto para la adaptación y validación de escalas de

fragilidad en pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos de España, que coordina Emilia Romero en Asturias.

El Grupo Salud Comunitaria y Envejecimiento Activo colabora con el Grupo de Procesos Asistenciales de Enfermería mediante la dirección de una Tesis Doctoral en conjunto.

El Grupo Procesos Asistenciales de Enfermería y el Grupo de Comunicación y Salud del Área de Atención Primaria están dirigiendo una Tesis Doctoral en conjunto.

El Grupo Procesos Asistenciales de Enfermería y el Grupo Determinantes de la Salud y Profesión Enfermera están desarrollando un proyecto de investigación en colaboración.

### - Integración de los grupos interáreas

El Grupo Promoción de la Salud colabora con el Grupo de Oncología Médica del Área de Investigación en Cáncer.

El Grupo de Procesos Asistenciales de Enfermería colabora con investigadores del Grupo de Investigación en Psiquiatría (Área de Neurociencias y órganos de los sentidos) y del Grupo de Farmacología de las dianas terapéuticas (Área de Cáncer)

### - Formación del área

Manejo de gestores bibliográficos.

Comunicación y difusión científica:

- Cómo presentar un proyecto de investigación competitivo.
- Cuestionarios on-line: diseño y procedimientos de difusión.

Epidemiología básica

Ética y legislación en investigación

Estadística básica: Métodos de recogida de datos.

Cómo hacer revisiones sistemáticas y meta- análisis.

Diseño estudios y análisis de datos. Big-data

Investigación en aplicaciones clínicas del Mindfulness en el campo de Salud Mental.

Metodología cualitativa: Técnicas de recogida de datos e instrumentos para su análisis.

Gestión y análisis de información en estudios cualitativos (dirigido a formar en análisis de información)

Análisis de datos cualitativos, manejo de herramienta + licencia programa informático para análisis. Propuesta programas: MAXQDA, nud.ist y Atlas.ti

Metodología de la investigación y análisis estadístico.

Búsquedas y manejo de gestores bibliográficos. Diseño de proyectos. Innovación y transferencia.

Diseño y procedimiento difusión cuestionarios (plataformas online, redes sociales). Publicación artículos en revistas JCR. Diseño estudios y análisis de datos Big Data.

## - Transferencia de resultados

### Grupo Promoción de la Salud

Presentar/defender dos tesis doctorales; publicar al menos 5 artículos en revistas con factor de impacto; organizar el II congreso Internacional PRECAM de Promoción de la Salud; presentar al menos 3 comunicaciones en congresos.

### Grupo Fisioterapia e Investigación Traslacional (FINTRA)

Desarrollar proyectos científicos de investigación traslacional relacionados con la fisioterapia, publicar los resultados y llevarlos a la práctica clínica mediante el desarrollo de intervenciones específicas. Elaborar proyectos de investigación sobre la situación asistencial, así como diseñar y ejecutar planes de atención que incorporen programas de ejercicio físico terapéutico en diferentes grupos de población.

### Grupo Asturiano de Investigación en Cuidados de Salud Mental (GAICSM)

Ejecutar un proyecto de investigación en estigma y salud mental.

Los grupos Investigación Cuidados Área V, Investigación en Cuidados de Salud Mental, Fisioterapia de Atención Especializada, Cuidados en Nefrología, Salud Comunitaria y Envejecimiento Activo, Determinantes de la Salud y Profesión Enfermera, Gestión de Cuidados, Investigación en Cuidados de Salud Pública, Procesos Asistenciales de Enfermería e



Investigación en Cuidados Críticos se proponen como objetivo para 2020 publicar cada uno de ellos de 1-3 artículos en revistas indexadas.

Además, el Grupo Asturiano de Investigación en Cuidados de Salud Mental (GAICSM) se marca el objetivo de ejecutar un proyecto de investigación en estigma y salud mental. El Grupo Determinantes de la Salud y Profesión Enfermera (DeSPE) tiene planeado presentar 1 tesis doctoral en 2020 y el Grupo Procesos Asistenciales de Enfermería tratará de patentar al menos un producto para los procesos asistenciales de enfermería.

## INDICADORES COMUNES Y SEGUIMIENTO PARA EVALUAR EL CUMPLIMIENTO DE LOS OBJETIVOS DE LAS ÁREAS

	INDICADOR	DETALLE
1	Factor de impacto total y por área	Computar solo artículos y revisiones
2	Proyectos activos por área	Computar proyectos competitivos públicos o privados así como proyectos de naturaleza autonómica (que sean competitivos)
3	Número de proyectos con participación de varios grupos del ISPA.	Computar proyectos competitivos públicos o privados así como proyectos de naturaleza autonómica (que sean competitivos)
4	Número de grupos en CIBER, RETICS o Consorcios Europeos.	Incluir también Redes de excelencia del Ministerio
5	Impacto económico de la investigación	Es decir, financiación recibida por proyectos, redes, etc. (se incluye financiación privada)
6	Protección de resultados	Patentes, registros de propiedad intelectual, etc.

## INDICADORES COMUNES A TODAS LAS ÁREAS PARA EL SEGUIMIENTO DE LA INTERRELACIÓN ENTRE LAS ÁREAS DE INVESTIGACIÓN

	INDICADOR	DETALLE
1	Número de proyectos solicitados a agencias financiadoras en los que entre los miembros del equipo investigador se encuentre personal de dos o más grupos del Área.	Computar proyectos competitivos públicos o privados así como proyectos de naturaleza autonómica (que sean competitivos)
2	Número de nuevas líneas de investigación desarrolladas en colaboración entre dos o más grupos del área.	Teniendo en cuenta las líneas de investigación identificadas en la sección "Objetivos científicos del área"
3	Número de tesis doctorales codirigidas entre varios grupos del área.	Tesis cuya fecha de defensa sea el año 2020
4	Número de publicaciones firmadas por miembros de dos o más grupos del área.	Computar solo artículos y revisiones





**ISPA**

Instituto de Investigación Sanitaria  
del Principado de Asturias