

Ayudas cofinanciadas por la Unión Europea a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)

Ayudas para Grupos de Investigación de Organismos del Principado de Asturias 2021-2023, a través de FICYT y cofinanciado con fondos del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) en régimen de concurrencia competitiva.



**GOBIERNO DEL
PRINCIPADO DE ASTURIAS**

CONSEJERÍA DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDAD



AYUDA	CÓDIGO	INVESTIGADOR PRINCIPAL	OBJETO	MODALIDAD	IMPORTE FINANCIADO
Grupos de Investigación del Principado de Asturias	IDI/2021/000027	René Rodríguez González	Financiación grupo: "Sarcomas y Terapias Experimentales"	GIC	126.750 €

El grupo de Sarcomas y Terapias Experimentales es uno de los grupos adscritos al Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), donde dispone de un laboratorio de 50m². Nuestro grupo desarrolla una actividad investigadora traslacional en el ámbito de los sarcomas y la evolución de las subpoblaciones tumorales durante la progresión tumoral. Abarcamos el estudio de la sarcomagénesis de una forma integral, desde inicio del proceso de transformación tumoral hasta el desarrollo y testaje de nuevas estrategias terapéuticas, con un interés creciente en el avance hacia la implementación de protocolos de medicina personalizada. Para llevar a cabo estas líneas de investigación hemos reunido un grupo multidisciplinar que aúna investigadores clínicos de distintas especialidades (traumatología, cirugía, patología, radiología y oncología) con investigadores básicos formados en biología celular y molecular, bioestadística, investigación con animales o nanotecnología. Las líneas de investigación del grupo son las siguientes:

1. Estudio del inicio de la sarcomagénesis: desarrollo de modelos de sarcoma a partir de células madre mesenquimales.
2. Desarrollo de estrategias de medicina de precisión:
 - a. Generación de modelos derivados de pacientes para el testaje de terapias específicas.
 - Líneas derivadas de pacientes (PDCs)
 - Organoides derivados de pacientes (PDOs)
 - Xenógrafos derivados de pacientes (PDXs)
 - b. Análisis de alteraciones genómicas en pacientes y sus modelos derivados

- c. Validación de los modelos derivados de pacientes como plataforma de testaje de fármacos capaz de guiar las decisiones clínicas
3. Caracterización de las subpoblaciones de células madre tumorales (CSCs) en sarcomas humanos: análisis transcriptómicos, proteómicos y epigenéticos para encontrar alteraciones con potencial terapéutico contras las subpoblaciones más tumorigénicas.
4. Caracterización de los mecanismos moleculares asociados a la resistencia a los tratamientos anti-tumorales en sarcomas:
- Generar y caracterizar modelos resistentes a fármacos anti-tumorales
 - Comparar los perfiles transcriptómicos y proteómicos de los modelos parentales y resistentes
 - Realizar escrutinios CRISPR/Cas9 de genoma completo para encontrar vulnerabilidades en los clones resistentes.
5. Desarrollo de biomarcadores de respuesta y nuevas terapias con actividad anti-tumoral sobre las subpoblaciones de CSCs y/o resistentes a los tratamientos:
- Encontrar fármacos y combinaciones de ellos que actúen sobre los mecanismos de resistencia y/o el fenotipo CSC.
 - Ensayar la encapsulación de fármacos en sistemas nanotransportadores como forma de revertir la resistencia a los fármacos anti-tumorales.
 - Analizar los perfiles de compuestos volátiles (VOCs) en modelos parentales y resistentes para encontrar biomarcadores de respuesta.

Grupos de Investigación del Principado de Asturias	IDI/2021/000027	Carlos López Larrea	Financiación grupo: "INMUNOLOGIA TRASLACIONAL"	GIC	180.000 €
---	------------------------	----------------------------	---	------------	------------------

El grupo de investigación **Inmunología Traslacional** es un grupo consolidado del **ISPA-HUCA**, formado por un **equipo multidisciplinar** de profesionales, con una trayectoria clínica e investigadora en común establecida durante años, como lo evidencian el número de publicaciones científicas y proyectos competitivos concedidos durante los últimos años. El **objetivo principal** del grupo es el estudio de los mecanismos patogénicos inmunes relacionadas con la inflamación y las enfermedades crónicas asociados al envejecimiento y la identificación de nuevas dianas moleculares y epigenéticas que permitan desarrollar **estrategias terapéuticas** eficaces y trasladables a la práctica clínica. Nuestras líneas de investigación son consecuencia de las anteriores ayudas para grupos de investigación del Principado de Asturias (**GRUPIN14-030 y IDI/18/000144**) y se enmarcan dentro de la línea prioritaria **S3 de Asturias, Envejecimiento activo y saludable**, alineadas con el programa HORIZON-EUROPE (Cluster 4 HEALTH:HORIZON-HLTH-2022-STAYHLTH-02-01): *Personalise blueprint of chronic in health-to-disease transition*. Nuestras líneas de investigación prioritarias son:

Objetivo 1 (PT1).- **Definir patrones moleculares y epigenéticos asociados al envejecimiento renal acelerado e inmunológico** (OBJETIVO CIENTÍFICO). La enfermedad renal crónica (ERC) constituye uno de los principales problemas de salud pública a nivel internacional, afectando a un 14% de la población española y se estima que en 2040 será la quinta causa mundial de muerte. La ERC se caracteriza como una enfermedad inflamatoria local que se convierte en sistémica a medida que progresa, llevando a estos pacientes a desarrollar un **envejecimiento biológico acelerado**. Por tanto, es imprescindible profundizar en los mecanismos moleculares y epigenéticos asociados a la inflamación y a la progresión de la ERC, con el fin identificar nuevas dianas terapéuticas y prevenir las consecuencias de la ERC avanzada (envejecimiento acelerado, trasplante y diálisis). Para ello nos proponemos: **-1.- Definir un atlas molecular de envejecimiento renal y ERC mediante técnicas de transcriptómica espacial en biopsias renales.-2.- Caracterizar una firma epigenética de envejecimiento inmunológico como consecuencia de la ERC y del trasplante renal.-3.- Definir un perfil de riesgo inmunológico de la respuesta T anti-viral en pacientes inmunocomprometidos.**

Objetivo 2 (PT2). **Proponer estrategias terapéuticas novedosas para la inhibir la inflamación y progresión de la ERC** (OBJETIVO TRASLACIONAL). La inmunosenescencia y la inflamación son características clave del envejecimiento, donde la acumulación de células senescentes y al aumento de los fenotipos inflamatorios provoca una disfunción inmunológica. La heterogeneidad y plasticidad fenotípica de las células inmunes infiltradas en el riñón muestra un alto nivel de complejidad. Nuestro objetivo es avanzar en el conocimiento de los mecanismos implicados en la desregulación del compartimento mielóide durante la enfermedad renal y el envejecimiento, y traducir estos hallazgos en nuevas estrategias terapéuticas. Para ello nos proponemos: **- 1.Definir el papel de la proteóstasis en el daño renal a través de la ruta de UPR y su modulación -2-Modular el componente mielóide e inflamatorio en modelos murinos de daño renal mediante terapias con nanopartículas. 3.-Inhibir las dinámicas de acetilación asociadas a los procesos inflamatorios mediante la administración de metabolitos microbianos, en concreto de ácidos grasos de cadena corta. Objetivo 3 (PT3).**- **Creación de una Unidad de Inmunoterapia para implementarla respuesta inmune en pacientes vulnerables a infecciones y neoplasias** Uno de los hitos más importantes en la práctica clínica reciente ha sido el desarrollo de la inmunoterapia. Uno de los objetivos centrales de nuestro grupo es la creación y puesta en marcha de una Unidad de Inmunoterapia en el ISPA/HUCA (actualmente en construcción). Este objetivo considerado estratégico para el SESPA, la Consejería de Salud del Principado de Asturias y el ISPA,

estará centrado en el desarrollo de **inmunoterapias personalizadas** con el fin de incorporar estas al SNS en los próximos años (terapias con Linfocitos T antivirales, generación de vacunas anti-tumorales con células dendríticas, terapias con linfocitos **CAR-T** y **células NK-CAR** en tumores hematológicos). Para ello y dentro del contexto de la presente convocatoria nos proponemos de forma concreta: *1.-Ejecución y acreditación de la Unidad de Inmunoterapia ISPA/HUCA. 2.- Desarrollo y aprobación de procedimientos con Linfocitos T antivirales en pacientes inmunocomprometidos y vulnerables a la infección 3.-Desarrollo de terapias (protocolos) dirigidos a potenciar la respuesta inmune anti-tumoral de forma personalizada con Linfocitos T antitumorales y células NKs.*

Grupos de Investigación del Principado de Asturias	IDI/2021/000033	Ana María Coto Montes	Financiación grupo: “RESPUESTA CELULAR AL DAÑO OXIDATIVO (cROS)”	GIC	208.320 €
---	------------------------	------------------------------	---	------------	------------------

Este consorcio está formado por la asociación de tres grupos de investigación: HUCA-ISPA, Aging-cROS que aglutina investigadores del Hospital Monte Naranco (HMN) y de la Universidad de Oviedo (UNIOVI), adscritos también al ISPA, y un grupo del SERIDA. Desde hace ya más de diez años, hemos apostado por una investigación traslacional de calidad en la que el apoyo mutuo desde puntos de vista distintos robustece cada una de nuestras investigaciones. Nuestra línea común de investigación se centra en el envejecimiento y las enfermedades asociadas a este, así como en la búsqueda de biomarcadores de sucesos adversos. Así, los investigadores de HUCA-ISPA junto con los de Aging-cROS, mantienen la investigación en envejecimiento estudiando las alteraciones diferenciales en la respuesta a la infección en personas mayores, centrándose en actualidad en la afectación por COVID-19. Por su parte, los grupos UNIOVI y HMN participamos de forma conjunta en la búsqueda de marcadores de fragilidad que permitan detectar de forma precoz a personas susceptibles de sufrir sucesos adversos habiendo desarrollado una cohorte de pacientes ancianos que supera los 150 individuos. Esta es desde hace seis años la línea principal del consorcio en la que colabora también HUCA-ISPA con apoyo metodológico y búsqueda de marcadores serológicos. Además, nuestro conocimiento de las alteraciones musculares se inició gracias a estudios con el SERIDA sobre el proceso de conversión del músculo en carne y es por ello que este grupo de investigación, de claro perfil agroalimentario, también participa activamente en la investigación en envejecimiento del consorcio. Para este periodo 2021-2023 dirigiremos nuestros esfuerzos hacia dos temas científicos que se ajustan perfectamente al ámbito de aplicación “Envejecimiento activo y saludable” de la Estrategia Inteligente para Asturias S3:

- La detección de biomarcadores que permitan mejorar la medicina preventiva en las personas mayores, aunando el estudio de las alteraciones celulares, funcionales y serológicas con el desarrollo de herramientas de detección basadas en la espectroscopía de infrarrojo cercano (NIRS).
- Los nutraceuticos: analizando los beneficios de una alimentación saludable y de los productos naturales como la melatonina en la lucha contra las afecciones propias del envejecimiento.

Teniendo esto en cuenta nos planteamos los siguientes retos:

Reto 1: Bases celulares del envejecimiento muscular y calidad de vida. Abordaremos el estudio del retraso de la dependencia en el anciano y la búsqueda de marcadores que puedan contribuir a la identificación precoz de la fragilidad realizando dos actividades: estudiar la capacidad de rendimiento muscular en personas con fractura de cadera y explorar la capacidad de la tecnología NIR como herramienta de diagnóstico de sarcopenia rápida y no invasiva sobre muestras de orina.

Reto 2: Impacto de la fragilidad sobre la salud de personas mayores con patologías crónicas.

Evaluaremos marcadores biológicos de fragilidad y sarcopenia en pacientes mayores hospitalizados por insuficiencia cardíaca y analizaremos los efectos de una adecuada suplementación nutricional sobre ellos, además comprobaremos el potencial del NIR para la monitorización de la insuficiencia cardíaca y estudiaremos la influencia de la fragilidad sobre la eficacia de la vacuna frente al Herpes Zoster en personas mayores con enfermedades crónicas.

Reto 3: Papel de la melatonina en la defensa antiviral. Realizaremos un ensayo clínico para comprobar el efecto del uso tópico de melatonina y aciclovir en crema sobre lesiones producidas por HSV-1. Estudiaremos los mecanismos celulares involucrados en el ciclo de infección del SARS-CoV-2 y la capacidad de modulación de la melatonina y por último comprobaremos la capacidad de la tecnología NIR para discriminar entre células vero infectadas o no por SARS-CoV-2 y/o HSV-1.

Grupos de Investigación del Principado de Asturias	IDI/2021/000080	Manuel Naves Díaz	Financiación grupo: “Metabolismo Óseo Vascular y Enfermedades Inflamatorias Crónicas”	GIE	180.000 €
---	------------------------	--------------------------	--	------------	------------------

Las líneas de investigación del grupo **Metabolismo Óseo Vascolar y Enfermedades Inflamatorias Crónicas** con las que actualmente están trabajando son las siguientes:

Línea 1: “Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica (ERC) grado 5”. Estudio COSMOS.
El objetivo general es el estudio de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral de la enfermedad renal crónica en fase 5D (hemodiálisis) así como su impacto sobre morbilidad y mortalidad.

Línea 2: “Mecanismos moleculares implicados en la calcificación vascular y mineralización ósea asociados al envejecimiento y a la enfermedad renal crónica. Interrelaciones fisiopatológicas. Búsqueda de marcadores de diagnóstico precoz del desarrollo de calcificación vascular”.
El objetivo fundamental de esta línea es estudiar la asociación entre desmineralización ósea e incremento de calcificación vascular con el propósito de diseñar nuevos fármacos y estrategias terapéuticas para controlar dicha progresión.

Línea 3: “Mecanismos moleculares implicados en el daño vascular, óseo, renal e inmunológico asociados al envejecimiento por deterioro de la función renal”.
El objetivo fundamental de la línea es la búsqueda de marcadores tempranos de daño vascular, óseo, renal e inmunológico para diseñar estrategias para prevenir el envejecimiento por deterioro de la función renal, valorando el papel que juega la proteína anti-envejecimiento α -Klotho en estos procesos.

Línea 4: “Mecanismos moleculares implicados en las alteraciones renales, cardiovasculares y óseas asociadas a la diabetes”.
La diabetes es una comorbilidad muy común y la causa más frecuente de ERC, por tanto el objetivo de esta línea es esclarecer las alteraciones moleculares asociadas a esta patología en el riñón, sistema cardiovascular y hueso que permitan disminuir la morbimortalidad de estos pacientes y contribuir a la descripción de biomarcadores y/o dianas terapéuticas.

Línea 5: “Utilidad de la vitamina D sobre morbimortalidad en pacientes con enfermedad de Covid-19”
Esta línea reciente se ha creado con motivo de la pandemia por COVID-19 y entre sus objetivos está el investigar el efecto del colecalciferol sobre la progresión de los síntomas y mortalidad asociados a la enfermedad de COVID-19 moderada y severa que permitan diseñar estrategias de salud pública que mitiguen el impacto de la infección por SARS-CoV-2.

Grupos de Investigación del Principado de Asturias	IDI/2021/000111	María Paz García-Portilla Gonzalez	Financiación grupo: “Investigación en Psiquiatría-PsiOvi”	GIC	202.382,27 €
---	------------------------	---	--	------------	---------------------

Los retos científicos que pretende abordar el grupo PsiOvi para el trienio 2021-2023 se enmarcan en la investigación clínica y traslacional de la salud humana, específicamente la mental, y se centran en obtener información genómica y molecular, e información social, ambiental y de conducta para mejorar la comprensión, la detección precoz y el tratamiento de los trastornos mentales y del comportamiento de una forma más segura, eficiente, preventiva y predictiva. Con ello, pretendemos contribuir al gran reto de la Psiquiatría y de los pacientes con trastornos mentales y del comportamiento, de poder beneficiarse de los avances científicos y tecnológicos al igual que el resto de especialidades médicas y pacientes. En definitiva, esperamos participar activamente en disminuir el estigma que la sociedad en general, y la medicina en particular, impone a las personas con trastornos mentales.

Las líneas de investigación que presentamos, parten de la actividad investigadora realizada hasta el momento y pretenden continuar con ellas, reforzando la línea 2 de Trastornos mentales graves y comportamientos suicidas (identificación de marcadores biológicos, cognitivos y funcionales y la línea 4 de Innovación terapéutica para los trastornos mentales y del comportamiento. Aprovechando la vinculación al grupo de la psiquiatra responsable de la unidad de hospitalización infanto-juvenil del Área Sanitaria de Oviedo (referencia para toda Asturias), se plantea como objetivo ampliar la población diana incorporando pacientes de estos grupos de edad, ya que los trastornos mentales graves se inician a edades tempranas de la vida, y el incremento progresivo de los comportamientos suicidas en la infancia y adolescencia.

de Líneas investigación	<p>Línea 1. Prevención y predicción de riesgo autolítico</p> <p>Línea 2. Trastornos mentales graves y comportamientos suicidas (identificación de marcadores biológicos, cognitivos y funcionales)</p> <p>Línea 3. Innovación en evaluación de las personas con trastornos mentales y del comportamiento</p> <p>Línea 4. Innovación terapéutica para los trastornos mentales y del comportamiento</p> <p>Línea 5. Promoción y prevención de la salud mental. Efecto de la pandemia de COVID-19 y la situación de estado de alarma sobre la salud mental de la población</p>
-----------------------------------	---

Finalmente, los objetivos estratégicos globales que como grupo nos planteamos para el periodo 2021-2023 se resumen en los siguientes puntos:

- Consolidar y potenciar las líneas de investigación del grupo.
- Incrementar la colaboración y el liderazgo a nivel local, nacional e internacional en Neurociencia.
- Participar en la creación y explotación de bases de datos que integren variables ómicas, clínicas, sociales y ambientales que permitan implantar una Psiquiatría de Precisión segura y eficiente en el marco del SNS.
- Asegurar el desarrollo y el crecimiento sostenibles del grupo, fomentando la incorporación de nuevos miembros.
- Contribuir a la formación en investigación multidisciplinar en Psiquiatría y Salud Mental.
- Participar en la divulgación social de los avances en el conocimiento, detección y manejo de los trastornos mentales y del comportamiento.
- Potenciar las relaciones con la empresa.

Estos objetivos estratégicos tienen como fin último la traslacionalidad y patentabilidad, contribuyendo a resolver los problemas de la promoción de la salud mental y la prevención y abordaje de los trastornos mentales y del comportamiento de la sociedad actual, mediante la consolidación y potenciación de las relaciones con los distintos intervinientes en salud (Asociaciones de familiares y pacientes, redes de investigación local, nacional e internacional, centros tecnológicos y empresa).

Ayudas para la realización de proyectos de I+D+i en red, desarrollados por organismos de investigación en colaboración con empresas en el Principado de Asturias durante el período 2021-2023, a través de FICYT y cofinanciado con fondos del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) en régimen de concurrencia competitiva.



**GOBIERNO DEL
PRINCIPADO DE ASTURIAS**

CONSEJERÍA DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDAD



AYUDA	CÓDIGO	INVESTIGADOR PRINCIPAL	OBJETO	EMPRESA ASOCIADA	IMPORTE FINANCIADO
Proyectos de I+D+i en red	IDI/2021/000282	Luis Joaquín García Flórez	Desarrollo de anticuerpos frente al colágeno XI α 1 extracelular de los carcinomas invasivos humanos	Startquake S.L.	138.600 €
<p>El proyecto tiene por objeto la exploración del colágeno XIα1 extracelular humano como potencial diana terapéutica en los carcinomas invasivos humanos. Previa generación de anticuerpos monoclonales frente a la forma extracelular madura del colágeno XIα1 humano, se explorará su potencial inmunoterapéutico en los carcinomas.</p> <p>En conjunto, este proyecto representa una prueba experimental de concepto de que la aplicación de anticuerpos, dirigidos contra el colágeno XIα1, de la matriz extracelular del estroma de los carcinomas invasivos, podrían tener un notable interés y eficacia terapéuticos</p>					

Ayudas del Programa “Margarita Salas Joven” para la incorporación de personal investigador doctor “junior” en organismos de investigación con centro de trabajo en el Principado de Asturias durante el período 2021-2023, a través de FICYT y cofinanciado con fondos del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) en régimen de concurrencia competitiva.



**GOBIERNO DEL
PRINCIPADO DE ASTURIAS**

CONSEJERÍA DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDAD



AYUDA	CÓDIGO	INVESTIGADOR	OBJETO	IMPORTE FINANCIADO
Margarita Salas Joven	AYUD/2021/58477	Claudia García González	Relevancia del inflamosoma en sarcopenia y su implicación en dependencia.	103.538 €

La sarcopenia se define como la pérdida de masa, calidad y fuerza del músculo esquelético relacionada con la edad. Esta pérdida de músculo conlleva a menudo situaciones de discapacidad y dependencia difíciles de predecir y evitar. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la sarcopenia aún no se conocen por completo, pero actualmente se considera que esta condición es multifactorial. Un aspecto crítico del envejecimiento animal y humano es la regulación positiva de la inmunidad innata y el aumento del daño oxidativo, lo que resulta en una inflamación crónica. Este fenómeno del nivel bajo de inflamación crónica asociada a la edad se ha denominado "inflammaging". La inflamación juega un papel esencial en el inicio y la progresión de enfermedades relacionadas con la edad y la fragilidad, por lo que se considera un factor de riesgo muy importante de morbilidad y mortalidad en las personas mayores. Entre los componentes del inflamosoma, NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor family pyrin domain containing 3) es el mejor estudiado y caracterizado. El inflamosoma NLRP3 está involucrado en un amplio espectro de trastornos que están relacionados con la edad como trastornos neurológicos como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, enfermedades autoinmunes o diabetes tipo 2, entre otras. Sin embargo, la relación entre NLRP3 y sarcopenia en humanos no está caracterizado. Por lo tanto, en el presente estudio queremos comparar los efectos del inflamosoma NLRP3 en personas mayores dependientes (sarcopénicas) e independientes. Para ello, inicialmente se medirán los niveles de activación de NLRP3 tanto a nivel proteico como de ARN, así como la de su efector inmediato, la Capasa1. Se medirá su relación con el flujo autofágico, la producción de citoquinas y la infiltración de células inmunes, conocidos interactores del inflamosoma. A su vez se evaluará el grado de daño tisular en los dos grupos humanos para determinar la implicación del inflamosoma NLRP3 en la pérdida y degradación muscular propia de la sarcopenia. Para ello se medirán marcadores morfológicos de sarcopenia como la presencia de núcleos centralizados en las fibras musculares como indicador de degeneración y regeneración de las mismas, se evaluará el tipo de fibras musculares presentes y se medirá el porcentaje de activación de las células madre musculares, las células satélite. Se estimará el tipo de muerte celular predominante en sarcopenia dependiente diferenciando entre apoptosis y necroptosis y su posible implicación en el progreso de la enfermedad. En consecuencia, este proyecto está diseñado para investigar los efectos de inflamosoma NLRP3 y la influencia del "inflammaging" en personas mayores dependientes, con el principal objetivo de

identificar aquellas características que les impiden regenerar el tejido muscular. El conocimiento de las características diferenciales existentes en el inflamosoma de personas mayores dependientes e independientes nos permitirá identificar nuevos biomarcadores que anticipen el disparo de la sarcopenia.



UNIÓN EUROPEA

Fondo Europeo de Desarrollo Regional

Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)

“Una manera de hacer Europa”