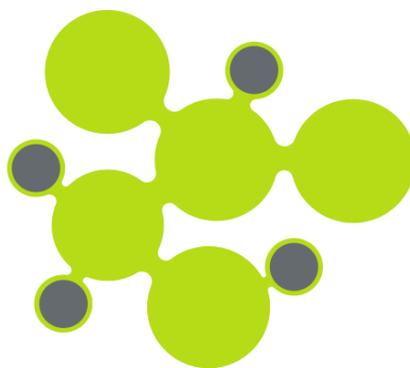


**Instituto Murciano de
Investigación Biosanitaria
Pascual Parrilla**

IMIB



**Instituto Murciano de
Investigación Biosanitaria
Pascual Parrilla**

Proyecto Científico Compartido

2024-2028

HOJA DE DESCRIPCIÓN

IDENTIFICACIÓN

Código de referencia: Doc. 04.05.

Título normalizado: 04.05. Proyecto Científico Compartido 2024-2028

Nivel de descripción: Fondo IMIB - Subfondo Reacreditación

DOCUMENTO Y CÓDIGO	ELABORADO		REVISADO		APROBADO	
	Órgano	Fecha	Órgano	Fecha	Órgano	Fecha
Cód. 04.06. Proyecto Científico Compartido V1_2024	CD	08/11/2023	CCI CCE	13/11/2023 18/12/2023	CP	28/12/2023

DOCUMENTACIÓN ASOCIADA (en caso de existencia de copias)

Original: (Código de referencia original)

Nivel de descripción:

SIGLAS

JG: Junta de Gobierno
CCAL: Comisión de Calidad
CD: Consejo de Dirección
CP: Comité Permanente

Contenido

1. INTRODUCCIÓN	7
2. ÁREA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA CLÍNICO - EXPERIMENTAL. GENÉTICA CLÍNICA	11
2.1. Hematología y Oncología Médica Clínico-Experimental.....	18
2.2. Control Molecular de la Proliferación y Diferenciación.....	27
2.3. Terapias Moleculares y Biomarcadores de Tumores Sólidos.....	34
2.4. Integración Morfofuncional de Células y Tejidos.....	40
2.5. Tromboembolismo Venoso.....	45
2.6. Metalofármacos Antitumorales Convencionales.....	46
2.7. Patología Molecular y Farmacogenética.....	49
3. ÁREA DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS	55
3.1. Cardiología Clínica y Experimental.....	61
3.2. Investigación en Pediatría.....	79
3.3. Terapias Respiratorias en la Insuficiencia Respiratoria Aguda.....	84
3.4. Fisiología Médica.....	86
3.5. Aerobiología y Toxicología Ambiental.....	92
3.6. Investigación en enfermería en avances en pruebas funcionales respiratorias.....	95
3.7. Investigación y desarrollo en Cirugía Cardiovascular.....	97
4. ÁREA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS Y ENDOCRINO-METABÓLICAS	109
4.1. Cirugía Digestiva, Endocrina y Trasplantes de Órganos Abdominales.....	118
4.2. Nutrición.....	128
4.3. Bases Clínicas, Tecnológicas, Celulares y Moleculares en Medicina Digestiva.....	136

4.4. Odontología	139
4.5. Investigación Quirúrgica en Área de Salud.....	142
4.6. Nutrición y Bromatología.....	145
4.7. Toxicología y Evaluación de Riesgos	152
4.8. Odontología mínimamente invasiva.....	159
4.9. Obesidad, diabetes y metabolismo.....	161
4.10. Cirugía Ortopédica Infantil y Reconstructiva ósea.....	164
5. ÁREA DE NEUROCIENCIAS Y ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS	168
5.1. Oftalmología Experimental.....	175
5.2. Farmacología Celular y Molecular	179
5.3. Regionalización Cerebral y Genes de Desarrollo	182
5.4. Neurociencia Clínica y Experimental.....	185
5.5. Psicobiología y Neurobiología del Comportamiento	188
5.6. Envejecimiento Cerebral y Demencias.....	193
5.7. Neurointervencionismo	195
5.8. Oftalmología clínica.....	201
5.9. Farmacología Clínica y Experimental.....	204
6. ÁREA DE EPIDEMIOLOGÍA, SALUD PÚBLICA Y SERVICIOS DE SALUD	212
6.1. Investigación en Epidemiología y Salud Pública.....	218
6.2. Metodología de Investigación en Ciencias de la Salud.....	226
6.3. Salud Medioambiental Pediátrica	231
6.4. Fisioterapia y Discapacidad	235
6.5. Medicina Legal y Forense. Legislación Sanitaria	237
6.6. Investigación en Atención Primaria.....	241

6.7. Cuidados Enfermeros Avanzados	247
6.8. Investigación en Cuidados.....	254
7. ÁREA DE INMUNOLOGÍA, MICROBIOLOGÍA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS	259
7.1. Inmunología e Inmunotolerancia en Trasplantes y Enfermedades de Base Inmunológica	266
7.2. Inmunidad, Inflamación y Cáncer	270
7.3. Trasplante Hematopoyético / Terapia Celular	273
7.4. Patología Infecciosa, Microbiología Clínica y Medicina Tropical	279
7.5. Inmunidad Innata en la Salud y la Enfermedad	290
7.6. Autofagia, Respuesta Inmune y Tolerancia en procesos patológicos.....	292
7.7. Oncología Clínica y Traslacional	297
7.8. Bioingeniería Tisular y Medicina Regenerativa.....	301
7.9. Farmacia Clínica y terapéutica.....	303
<i>Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años:</i>	304
<i>Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años:</i>	305
8. ÁREA DE BIOTECNOLOGÍA. APLICACIONES SANITARIAS DE BIO-CIENCIAS	306
8.1. Biología de la Reproducción	314
8.2. Biomembranas y Señalización Celular	319
8.3. Bioquímica y Biotecnología Enzimática	322
8.4. Fisiología Reproductiva y Reproducción Asistida.....	325
8.5. Biología Molecular de Sistemas.....	329
8.6. Tecnologías de Modelado, Procesamiento y Gestión del Conocimiento	334
8.7. Grupo de Investigación en Radiología.....	338

8.8. Grupo de Radiofarmacia.....	341
8.9. Grupo de Investigación en Física Médica	346
8.10. Grupo de Investigación en Ginecología, Reproducción y Medicina Materno-fetal	351
8.11. Farmacocinética Clínica y Farmacoterapia Aplicada	354
9. PROYECTO CIENTÍFICO COMPARTIDO DE INVESTIGACION DEL IMIB	359

1. INTRODUCCIÓN

El Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB) estructura su actividad investigadora en siete áreas temáticas que priorizan una serie de líneas de investigación y en las que los más de 1000 profesionales del IMIB realizan sus actividades científicas:

- Área 1. Hematología y Oncología Clínico - Experimental. Genética Clínica
- Área 2. Enfermedades Cardiovasculares y Respiratorias
- Área 3. Enfermedades Digestivas y Endocrino-Metabólicas
- Área 4. Neurociencias y Órganos de los Sentidos
- Área 5. Epidemiología, Salud Pública y Servicios de Salud
- Área 6. Inmunología, Microbiología y Enfermedades Infecciosas
- Área 7. Biotecnología. Aplicaciones Sanitarias de Biociencias

Estas siete áreas de investigación priorizadas se estructuran bajo la coordinación de un responsable de área:



Cada una de las áreas está conformada por grupos de investigación que desarrollan su actividad en ese campo, que articulan su investigación en base a colaboraciones internas y externas al área; lo que proporciona la necesaria complementariedad metodológica e intelectual para el desarrollo y consecución de los objetivos científicos del IMIB. Además, la investigación de las distintas áreas se apoya por la presencia de distintas plataformas de apoyo específicas que aportan conocimiento y equipamientos de vanguardia en el ámbito biosanitario. Los objetivos estratégicos del IMIB están especificados en el plan estratégico y son:

- **Consolidar la identidad del IMIB** entre las entidades que lo componen y su entorno como agente aglutinador de la investigación e innovación biosanitaria.

- Generar conocimiento científico de excelencia que revierta en la **salud y la calidad de vida de la población**.
- Impulsar las **sinergias y la colaboración entre los grupos del IMIB**, favoreciendo la investigación traslacional.
- **Fortalecer la estructura de gestión** de la I+D+i que proporcione el soporte necesario a los profesionales para el adecuado desarrollo de sus actividades y el correcto seguimiento y evaluación de las mismas.
- Contribuir a la **captación de talento científico, así como el desarrollo y estabilización de los profesionales sanitarios**.
- Dinamizar la **competitividad en la captación de recursos**.
- **Potenciar la innovación y transferencia** de la investigación con agentes clave del ámbito tecnológico y empresarial.
- Desarrollar estrategias que incrementen **la visibilidad del IMIB** y el conocimiento generado con impacto en la sociedad.

La priorización de las líneas estratégicas de investigación del IMIB se articulan con la reciente Estrategia de Investigación e Innovación para la Especialización Inteligente y Sostenible de la Región de Murcia 2021-2027 (RIS3), y de hecho el Instituto es uno de los agentes más importantes de la Región involucrado en las actividades de I+D+i del ámbito biosanitario. Además, la RIS3, y el propio IMIB, asume como propias las líneas maestras de trabajo establecidas en las estrategias europea (Europa 2030) y nacional (Estrategia Española de Ciencia, Tecnología e Innovación 2021-2027). Por tanto las líneas de investigación prioritarias del IMIB están alineadas con las de la RIS3:

1. Reconocimiento y promoción del talento en I+D+i y su empleabilidad en el ámbito Biosanitario.
2. Fomento de la investigación e innovación científica y técnica de excelencia en el ámbito Biosanitario.
3. Potenciar la transferencia de la investigación a la promoción de la salud, prevención de la enfermedad, asistencia sanitaria e innovación tecnológica y empresarial, contribuyendo al crecimiento inteligente e integrador de la Región.

4. Fomento de las actividades de I+D+i orientadas a los retos de salud, demográficos y de bienestar de la sociedad (líneas prioritarias de investigación de las distintas áreas del IMIB).
5. Impulsar la disponibilidad de la información sobre la investigación e innovación biosanitaria regional, así como su difusión y divulgación, contribuyendo a la visibilidad e integración del conocimiento en la sociedad.
6. Evaluación, transparencia y rendición de cuentas como instrumento de mejora continua para la investigación e innovación biosanitaria regional.

Además, de forma específica el IMIB también pretende:

7. Mantener, estimular y facilitar interacciones entre los grupos IMIB con grupos internacionales, en concreto se espera aumentar la participación en redes y proyectos colaborativos internacionales, así como favorecer el intercambio de investigadores en estancias en centros internacionales y facilitar la venida de investigadores de otros países.
8. Fomentar el traslado de resultados de investigación del IMIB directamente a la práctica clínica o con potencial interés para la actividad asistencial.
9. Fomentar el número de ensayos clínicos en los que participan los grupos del IMIB, en concreto los ensayos en fases precoces.
10. Creación de una cartera de servicios del Instituto que se ofrezca a distintas empresas del ámbito biosanitario.
11. Aumentar la calidad de las publicaciones del IMIB, en particular fomentando aquellos trabajos liderados por el Instituto.

Se presenta a continuación para cada una de las áreas su organización y objetivos concretos, las líneas de investigación estratégicas priorizadas, las interacciones entre los grupos del área y con grupos de otras áreas y por último, las actuaciones previstas para su desarrollo.

Además, para cada uno de los grupos de investigación que integran las áreas se presenta la siguiente información:

- Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años.
- Relación y colaboración con otros grupos del IMIB.
- Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia.

- Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años.
- Previsión de futuras colaboraciones con otros grupos en los próximos años.
- Previsión de los posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años.

La elaboración del presente Proyecto Científico Cooperativo del IMIB permite definir el alcance de la investigación realizada en cada una de las siete áreas priorizadas.

2. ÁREA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA CLÍNICO - EXPERIMENTAL. GENÉTICA CLÍNICA

- Coordinadora: Vanessa Roldán Schilling
- Profesora titular de Hematología de la Facultad de Medicina de la UMU; Investigadora Principal del grupo de investigación en Hematología y Oncología Clínico Experimental del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Centro Regional de Hemodonación (junto al Hospital Reina Sofía).
 - Teléfono: 968360969
 - E-mail: vroidans@um.es

El área 1 del IMIB está conformada por seis grupos de investigación consolidados y 1 grupo clínico asociado. Las relaciones transversales de esta área con otros grupos del IMIB se complementan con un grupo del área 2 (C020) que participa activamente en la línea de investigación de Genética Clínica. Además hay dos grupos (C006 y C061) integrados en el área 6 que participan ocasionalmente en algunas de las líneas del área.

De los grupos que constituyen esta área, tres tienen un carácter clínico (C001, C011 y E111) y cuatro de ellos realizan una investigación más básica (C010, C012, C013 y E110). Esta constitución del área garantiza la realización de una investigación traslacional equilibrada. Los grupos integrantes de esta área son:

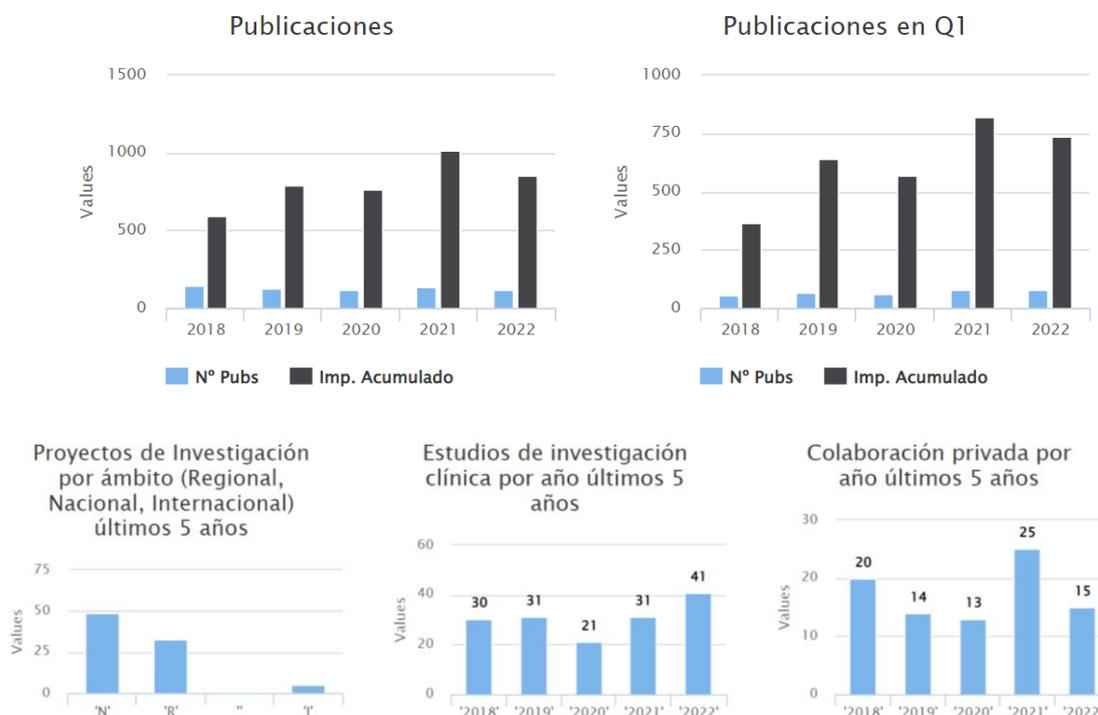
Área 1. Hematología y Oncología Clínico - Experimental. Genética Clínica		
Tipología Grupo	Nombre de grupo	Responsable de grupo
Consolidados		
C001	Hematología y Oncología Médica Clínico-Experimental	M ^a Luisa Lozano Almela
C010	Control Molecular de la Proliferación y Diferenciación	Jose Carlos García Borrón
C011	Terapias Moleculares y Biomarcadores de Tumores Sólidos	Juan Cabezas Herrera

C012	Integración Morfofuncional de Células y Tejidos	Manuel Avilés Sanchez
E110	Metalofármacos Antitumorales Convencionales	José Ruiz López
E111	Patología Molecular y Farmacogenética	Pablo Conesa Zamora
Clínicos Asociados		
C013	Tromboembolismo Venoso	Antonio Javier Trujillo Santos

El área presenta el 49% de su personal investigador con actividad asistencial, siendo la distribución del personal investigador del área por género balanceada, con un aumento del número de investigadoras respecto al de investigadores:



La viabilidad científica del área se sustenta en la productividad científica de sus grupos integrantes y la participación de 26 investigadores que han sido responsables de proyectos de investigación y 16 responsables de ensayos clínicos relacionados con esta área en los últimos 5 años. La producción científica de los grupos de esta área se puede observar en los siguientes gráficos:



Finalmente, para conseguir una investigación de calidad en esta área, es imprescindible una internacionalización. Los grupos que forman esta área tienen importantes relaciones científicas con grupos de excelencia nacionales e internacionales que favorecen tanto tareas formativas como de investigación.

Líneas de investigación estratégicas priorizadas

1. Hematología Clínica y trasplante de progenitores hematopoyéticos

Estudios clínicos de hemopatías malignas: Mieloma Múltiple, Síndromes mielodisplásicos, Síndromes mieloproliferativos y Síndromes linfoproliferativos tanto en aspectos diagnósticos como terapéuticos. El área de trasplante de progenitores hematopoyético focaliza su actuación en movilización de progenitores hematopoyéticos, enfermedad injerto contra huésped y complicaciones infecciosas de enfermos inmunocomprometidos. Esta línea se complementa con la investigación clínica en medicina transfusional.

2. Oncología Clínica y Experimental. Biología celular

Hay una línea de investigación clínica con diferentes neoplasias, en especial con el cáncer de mama, pulmón y melanoma, así como de tumores digestivos y ginecológicos. La investigación clínica se acompaña de una investigación más básica que estudia los procesos de regulación de la proliferación, señalización y diferenciación celular. Estudio de sustancias con propiedades antitumorales, diagnóstico precoz y biomarcadores

tumorales en diferentes tumores sólidos. Biogénesis, composición y organización estructural de los gametos, señalización celular y angiogénesis, Y por último, aspectos más terapéuticos focalizados en el diseño de fármacos y otras estrategias antitumorales y la respuesta molecular a los mismos.

3. Hemostasia y trombosis

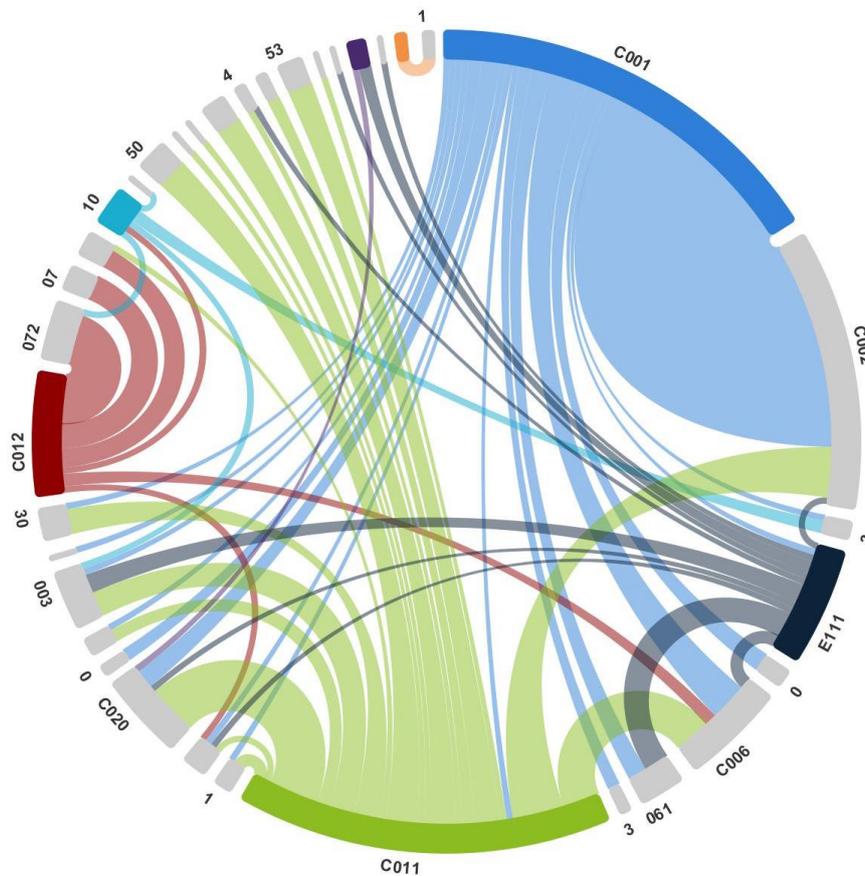
Esta línea trabaja en la fisiopatología del sistema hemostático, nuevos mecanismos de enfermedad tromboembólica, biomarcadores predictivos de hipercoagulabilidad y enfermedad cardiovascular, farmacogenética del sistema hemostático y caracterización de sustancias antitrombóticas. Dentro del área de hemostasia primaria destaca la caracterización clínica, funcional y molecular de los trastornos plaquetarios.

4. Genética clínica.

El contenido de esta línea radica en la identificación y caracterización molecular de enfermedades hereditarias raras –marcadores genéticos-.

Interacciones entre los grupos del Área y con otras Áreas

Como se puede observar en el gráfico, en los últimos 5 años existe una intensa interacción entre los grupos que conforman el Área 1, que se manifiesta por ejemplo al tener publicaciones conjuntas. De forma similar hay una intensa colaboración de diferentes grupos de nuestra área con otros integrados en otras áreas del IMIB. Ejemplos son, la interacción del grupo C001 con los grupos C002, C003, C006 o C0061, la del grupo C0010 con los grupos C012 o C041, el grupo C011 con el C003, C061 o C042. En el siguiente esquema se muestran las interacciones de los grupos de investigación del Área 1, representadas por el número de publicaciones conjuntas con otros grupos durante los últimos 5 años:



C001: HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL
E111: PATOLOGÍA MOLECULAR Y FARMACOGENÉTICA
C011: TERAPIAS MOLECULARES Y BIOMARCADORES DE TUMORES SÓLIDOS
C012: INTEGRACIÓN MORFOFUNCIONAL DE CÉLULAS Y TEJIDOS

Objetivos científicos del Área

- Reducir la brecha básica-asistencial, que ayude al tratamiento y manejo individualizado de cada paciente.
- Progresar e innovar en el diagnóstico de enfermedades hematológicas y oncológicas y avanzar en la individualización de terapias, fundamentalmente en el campo de Terapia Génica.
- Estudio de procesos de regulación de la proliferación y diferenciación celular mediados por mensajeros intercelulares.
- Caracterización de moléculas implicadas en la integridad genómica de los melanocitos y su posible utilidad clínica como biomarcadores en melanoma.

- Control de la metilación de proteínas como una estrategia novedosa y eficiente para el tratamiento del cáncer. Trabajamos con la hipótesis de que la metilación de proteínas es un mecanismo importante en el control de la biología tumoral.
- Búsqueda de biomarcadores de respuesta a los tratamientos basados en el control de la respuesta inmunitaria.
- Estudio del tráfico intracelular de células dopaminérgicas nigrales y entéricas en modelos animales hemiparkinsonianos
- Estudio de los mecanismos moleculares implicados en la gametogénesis, fecundación y desarrollo embrionario temprano y su regulación.
- Diseño de fármacos y otras estrategias antitumorales y la respuesta molecular a los mismos
- Identificar marcadores diagnósticos y pronósticos en cáncer y lesiones precursoras,
- Explorar nuevas dianas terapéuticas en cáncer.
- Determinar nuevos factores genéticos (polimorfismos) implicados en la respuesta a tratamientos basados en el principio de terapia molecular dirigida.

Previsión de desarrollo

Las líneas de trabajo del Área 1 se vienen realizando desde hace años, están bien cimentadas y obviamente han ido avanzando con la incorporación tecnológica. La previsión para los próximos cinco años no puede olvidar esta previsión. Por ello, el área 1 se esforzará en seguir incorporando un adecuado desarrollo tecnológico, con el objetivo de facilitar alcanzar los objetivos que a continuación enumeramos:

- a. Aplicación de la glicómica, proteómica y secuenciación de última generación en las líneas previamente comentadas, especialmente en las de hematología, oncología y biología celular. Desarrollo de biomarcadores diagnósticos y pronósticos.
- b. Estudio del papel de los miRNA en cáncer y en la modulación del sistema hemostático.
- c. Aportar información de nuevos elementos implicados en procesos de crecimiento y diferenciación así como de señalización intracelular, y la caracterización morfofuncional de los intermediarios de transporte celulares. Estudio en patología neurodegenerativa.
- d. Desarrollo de nuevos fármacos en hematología, oncología y hemostasia y trombosis con aplicación de la metagenómica. Aplicación de terapias epigenéticas.

- e. Farmacogenética en patología cardiovascular y oncológica
- f. Mantener la participación en ensayos clínicos en Hematología y oncología Clínica. Desarrollo de ensayos clínicos en fase I y II
- g. Acción farmacológica con el objetivo de ofrecer una respuesta a la necesidad clínica no resuelta en cánceres con una incidencia significativa y tasa de supervivencia bajas y que podría alinearse con el Reto AECC 70% (AECC 70% Survivorship Challenge – call 2024).
- h. Búsqueda de un marcador biológico de agresividad con utilidad clínica. Integración en el Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma.
- i. Desarrollo de la medicina personalizada y de precisión, tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico, fundamentalmente orientada al hematología y la oncología.

2.1. Hematología y Oncología Médica Clínico-Experimental

Código y nombre del grupo:

GI/IMIB/C001/2011 - Hematología y Oncología Médica Clínico-Experimental

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: M^a Luisa Lozano Almela
- Jefa del Servicio de Hematología del Hospital General Universitario J. M. Morales Meseguer. Profesora Titular facultad de Medicina de la UMU. Investigadora Principal del grupo Hematología y Oncología Médica clínico-experimental de IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Centro Regional de Hemodonación (junto al Hospital Reina Sofía)
 - Teléfono: 968 341 990
 - E-mail: mllozano@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Identificación y caracterización de alteraciones genéticas asociadas con riesgo trombótico y hemorrágico.
- Fisiología y patología plaquetaria congénita y adquirida
- Nuevos mecanismos patológicos en enfermedad tromboembólica: miRNA y modificaciones post-traduccionales.
- Biomarcadores en enfermedad cardiovascular.
- Farmacogenética en hematología y oncología.
- Desarrollo de nuevos fármacos con diana en el sistema hemostático.
- Investigación en medicina transfusional.
- Movilización y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
- Cáncer y trombosis.
- Investigación clínica de hemopatías malignas.
- Investigación clínica de tumores sólidos.
- Actividad antitrombótica de compuestos naturales.

- Investigación translacional en neoplasias hematológicas mieloides.
- Inmunotrombosis
- Regulación de la angiogénesis tumoral y la resistencia endocrina por microRNA.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº PUBLICACIONES	IMPACTO
CARDIOLOGIA CLINICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	48	196,02
PATOLOGÍA MOLECULAR Y FARMACOGENÉTICA (ÁREA 1)	2	8,24
TERAPIAS MOLECULARES Y BIOMARCADORES DE TUMORES SÓLIDOS (ÁREA 1)	2	5,08
INVESTIGACIÓN QUIRÚRGICA EN ÁREA DE SALUD (ÁREA 3)	3	9,08
INTEGRACIÓN MORFOFUNCIONAL DE CÉLULAS Y TEJIDOS (ÁREA 1)	1	0,00
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	8	41,86
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	3	31,59
INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN CIRUGÍA CARDIOVASCULAR (ÁREA 2)	1	5,68
ONCOLOGÍA CLÍNICA Y TRASLACIONAL (ÁREA 6)	1	2,71
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	4	35,16
BIOMEMBRANAS Y SEÑALIZACIÓN CELULAR (ÁREA 7)	1	4,72
INVESTIGACIÓN EN GINECOLOGÍA, REPRODUCCIÓN Y MEDICINA MATERNO-FETAL (ÁREA 7)	1	4,56
TECNOLOGÍAS DE MODELADO, PROCESAMIENTO Y GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO (ÁREA 7)	1	5,61
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN RADIOLOGÍA (ÁREA 7)	1	3,20
NUTRICIÓN (ÁREA 3)	1	3,20
MEDICINA LEGAL Y FORENSE. LEGISLACION SANITARIA (ÁREA 5)	1	3,20
BASES CLÍNICAS, TECNOLÓGICAS, CELULARES Y MOLECULARES EN MEDICINA DIGESTIVA (ÁREA 3)	1	3,20
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	1	9,94
INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA (ÁREA 5)	1	3,48

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Como grupo científico de CIBERER tenemos acceso a todas las capacidades de esta red de enfermedades raras
- Dr. J. Bueren. División de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético CIEMAT. Madrid
- Dr. JC Segovia División de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético CIEMAT. Madrid
- Dr. Pedro J Real, Genyo, Granada. Generación de modelos iPS y terapia génica en SBS
- Dr. F. Corrales. Servicio de Proteómica. CNB-CSIC. Madrid.
- Dr. R. Gutiérrez. PRBB Barcelona. Glicómica.

- Dr. J. Yélamos. PRBB Barcelona. Estudios inflamación y generación anticuerpos monoclonales.
- Dra. M.F. López, Hospital Juan Canalejo, la Coruña. Farmacogenética tratamiento anticoagulante oral y muestras clínicas.
- Dr. JR González-Porras, Hospital Clínico Universitario, Salamanca. Farmacogenética tratamiento anticoagulante oral y muestras clínicas.
- Dr. JM Bastida, Hospital Clínico Universitario, Salamanca. Farmacogenética tratamiento anticoagulante oral y muestras clínicas. Trastornos plaquetarios congénitos
- Dra. R. López-Pedrerá. IMIBIC. Córdoba. Enfermedades autoinmunes
- Dr. F. Vidal. Banco de Sangre y tejidos. Barcelona
- Dr. A. Moscardó. Instituto de Investigación La Fe. Valencia
- Dr. A Lopez Lera. Área de enfermedades infecciosas e inmunidad; IdiPAZ
- Dra. M Serrano. Hospital San Juan de Dios. Barcelona
- Dr. B. Bellosillo. Hospital del Mar. Barcelona. Neoplasias mieloproliferativas.
- Dr A. Albarez_Larranz. Hospital Clinic Barcelona. Neoplasias mieloides.
- Dr JC Hernandez-Boluda. Hospital Clinico de Valencia. Neoplasias mieloides.
- Dr JC García-Pagán. Hospital Clinic Barcelona. Hepatic Hemodynamic Laboratory. Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona.
- Dra L Zamora y Blanca Xicoy Cirici. ICO. Barcelona. Neoplasias mieloides.
- Dr P Redondo Liberal. Departamento de fisiología de la Universidad de Extremadura. Grupo de estudio de Calcio.
- Dr. F. Solé. Josep Carreras Leukaemia- Research Institute, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona
- Dr. M. Díez Campelo. Grupo de Genética y Terapia Celular., IBSAL Institute for Biomedical Research of Salamanca
- Dr. A. García. Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS) de la Universidad de Santiago de Compostela; Proteómica plaquetaria; desarrollo de nuevos antiplaquetarios
- Dr. JM Hernández-Rivas. Instituto del Cáncer de Salamanca
- Dra. M. Abad. Grupo de la Plasticidad Celular y Cáncer. Vall d'Hebron Instituto de Oncología. Barcelona
- Hematólogos de más de 20 hospitales españoles y portugueses en la recogida muestras clínicas de pacientes con trastornos de la hemostasia.

- Grupos cooperativos multicéntricos oncológicos nacionales (GEICAM: Grupo Español de investigación en cáncer de mama; GEICO: Grupo Español de investigación en cáncer de ovario; TTD: Grupo español de investigación en tumores digestivos; GECP: Grupo español de cáncer de pulmón; GEISS: grupo español de investigación en sarcomas; GG: Grupo de tumores germinales; GETNE: Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos; SOGUG: Grupo Español de Oncología Urológica).
- Grupos cooperativos multicéntricos nacionales de Hematología (PETHEMA: Grupo Español de Hemopatías Malignas; GETH: Grupo Español de Trasplante Hematopoyético-GENFIM: Grupo de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia negativas; GELMC: Grupo Español de LMC; GEL-TAMO: Grupo de Estudio de Linfomas y Trasplante de médula ósea; GEM: Grupo Español de Mieloma; GEPTI: Grupo Español de PTI). GEAPC: Grupo Español de Trastornos plaquetarios congénitos., GESMD: Grupo Español de síndromes Mielodisplásicos), Procesamiento de Componentes Sanguíneos-SETS
- Comisión de cuidados continuos de la Sociedad Española de Oncología Médica.
- Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología

Empresas:

- Rovi S.A. Estudio de nuevos papeles anticoagulantes de heparinas.
- IZASA-WERFEN. Desarrollo de nuevos algoritmos para el tratamiento anticoagulante oral. ósticoDiagnósotico de la deficiencia de Antitrombina y FXI.
- Anticuerpos Barcelona. Distribución anticuerpo anti-antitrombina citrulinada.
- TecnoQuality Consulting SL. Explotación BDI 9000.
- Grifols S.A. Desarrollo de sistemas de aplicación en hemostasia.
- AMGEN S.A. Factores de crecimiento hematopoyético.
- Terumo Europe & Caridian BCT. Desarrollo de sistemas de fraccionamiento de componentes sanguíneos.
- Roche Oncología. Desarrollo de ensayos clínicos en Oncología.
- Glaxo Oncología. Desarrollo de ensayos clínicos en Oncología.
- Novartis. Desarrollo de ensayos pre-clínicos en neoplasias mieloproliferativas
- CTI BioPharma. Desarrollo de ensayos pre-clínicos en neoplasias mieloproliferativas
- FUJIMORI KOGYO CO., LTD & BIOMETA. Evaluacion equipo T-TAS
- AI Talentum. Desarrollo de algoritmos de inteligencia artificial para modelos de predicción en enfermedades cardiovasculares.
- Incyte. Estudio mecanismos trombogénesis inducidos por los inhibidores tirosin cinasa
- Stago. Sistemas globales de análisis de hemostasia. Generación de trombina.

Grupos extranjeros

- Dr. J. Huntington & R.W. Carrell. Cambridge Institute for Medical Research. UK. Estructuras cristalógraficas y formación estructural de miembros del grupo.
- Dra. P. Adreasen & SR Kristensen. University of Aarhus. Denmark. Estudios fluorescencia endógena y formación de miembros del grupo.
- Dr. J.M. Gibbins. Reading University. UK. Bioquímica plaquetaria.
- Dr. GY Lip. Birmingham University. UK. Marcadores inflamatorios en Fibrilación auricular y SCA.
- Dra. P Nurden, Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires. Hôpital Xavier. France. Microscopia electrónica de plaquetas.
- Dr. D Mezzano. Universidad Católica de Chile. Hemorragias mucocutaneas y funcionalidad plaquetaria.
- Dr. U. Porsteinsdóttir. deCODE Genetics. Iceland. Análisis genético masivo en enfermedades complejas.
- Dr. S.P. Watson Birmingham University, UK. Fisiopatología plaquetaria y formación de miembros del grupo.
- Dr. J Ware. UAMS, University of Arkansas, USA. Fisiopatología plaquetaria.
- Dra. K Freson & Prof J Jaecken University of Leuven, Bélgica. Hemostasia en trastornos de glicosilación congénita y Fisiopatología plaquetaria. Formación de miembros del grupo.
- Dr. S. Olson. University of Chicago. USA. Alosterismo y formación de miembros del grupo.
- Dr. M. Sola-Visner. Childrens' Hospital. Boston Harvard Medical School. USA. Megacariopoyesis y trombopoyesis del desarrollo. Formación de miembros del grupo.
- Dr. W. Wenzel. Institute for Nanotechnology. Karlsruher Institut für Technologie (KIT). Germany. Simulación mediante docking estructural.
- Dr. R Kalluri. Harvard Medical School. USA. Angiogénesis y microambiente tumoral.
- Dr. P.P. Pandolfi. Harvard Medical School. USA. Regulación de genes supresores de tumores por microRNA.
- Dr. W. Ouwehand. Departamento de hematología. Universidad de Cambridge. Reino Unido.
- Dra. D. Borgel. Laboratoire d'Hématologie, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, Francia.
- Dr. Jordan Shavit. CS Mott Children's Hospital. Michigan. USA.
- Dra Z. Bereczky. University of Debrecen, Debrecen, Hungary.
- Dr. J. Emsley. Universidad de Notingham.
- Dr. T. Renné. Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburgo, Alemania.

- Dr. P. Gresele. Department of Medicine, Section of Internal and Cardiovascular Medicine, University of Perugia, Italia.
- Dr. N. Morgan. University, UK. Fisiopatología plaquetaria y formación de miembros del grupo.
- Dr. A. Greinacher & Dr. C. Zaninetti. Institute for Immunology and Transfusion Medicine, University Medicine of Greifswald, Greifswald, Alemania.
- Dr. W. Bergmeier. McAllister Heart Institute, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, EE.UU.
- Dr. Sarah Westbury. Bristol University, UK. Fisiopatología plaquetaria
- Dr. S. Kunishima. Department of Advanced Diagnosis, Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Japón.
- Dr. A. Balduini, Department of Molecular Medicine, University of Pavia. Fisiopatología plaquetaria
- Dra. MC. Alessi. APHM, CHU Timone, French Reference Center for Inherited Platelet Disorders, Marseille, Francia.
- Dr. J. Pereira. Universidad Católica de Chile. Hemorragias mucocutaneas y funcionalidad plaquetaria.
- Dr. Fabiana Alberto & Dra Analia López Luceros. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires. Hemorragias mucocutaneas y funcionalidad plaquetaria.
- Dra. E. van Rooij. Hubrecht Institute. Utrecht. Holanda.
- Dr. W. Ghanima. Department of hematology, Oslo University Hospital and Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway
- Gregory H Lip. Liverpool Centre for Cardiovascular Science at the Dra Lorena Arranz.
- Prof. Pierre Morange. University of Liverpool/Marseille, France
- Dr. Lorenzo Galluzi. Weill Cornell College. New York,
- Dr. Christelle Orlando. University of Brussels. Belgium.
- Prof. Per Morten Sandset. University of Oslo, Norway
- Prof. Heiko Herwald. University of Lund, Sweden
- Dr. Jay Gopalakrishnan. for Centrosome and Cytoskeleton Biology | of Human Genetics Düsseldorf, Dusseldorf, Germany.
- Dr. Daniel Wiseman Leukaemia Biology Laboratory Liverpool Heart & Chest, Cancer Research UK, Manchester Institute, University of Manchester, Manchester, UK
- Dr. Satu Mustjoki. Translational Immunology Research Program and Department of Clinical Chemistry and Hematology, University of Helsinki, Finland
- Christophe Dubois. C2VN, INSERM 1263, Aix Marseille University, Marseille, Francia.

- Elisabeth Battinelli. Division of Hematology. Brigham and Women's Hospital. Harvard Medical School. Boston. EE.UU.
- Dra. Sandra Demaria. Weill Cornell Medical College. New York, EE.UU.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Trastornos de glicosilación y riesgo trombótico.
- Secuenciación de última generación en la búsqueda de nuevas alteraciones genéticas asociadas con riesgo trombótico y otras patologías.
- Caracterización funcional y molecular de trastornos plaquetarios congénitos
- Evaluación in silico, in vitro y/o en modelos animales de nuevas variantes genéticas en trastornos plaquetarios congénitos
- Proteómica y trascritómica en trastornos plaquetarios congénitos
- Registro Español de Trastornos plaquetarios congénitos
- Desarrollo de nuevos vectores lentivirales para potencial aplicación de terapia génica en trastornos plaquetarios congénitos
- Desarrollo y evaluación de nuevos agentes antiplaquetarios
- Evaluación de nuevos equipos y metodologías de evaluación de la función plaquetaria
- Nuevos mecanismos fisiopatológicos en trombopenia inmune primaria y su papel en respuesta a tratamientos
- Farmacogenética de la enfermedad tromboembólica.
- Glicoingeniería en hematología y oncología.
- Nuevas funciones de la antitrombina.
- miRNA en fisiopatología del sistema hemostático.
- Inmunotrombosis y miRNA
- Angiogénesis tumoral y regulación por miRNA.
- Respuesta inmune en el cáncer de mama y ovario
- Biomarcadores en patología tromboembólica.
- Regulación epigenética del sistema hemostático.
- Hemostasia del desarrollo.
- Deficiencia de factor XI
- Factor XII y angioedema hereditario
- Caracterización biológica y molecular y su correlación clínica en hemopatías malignas.

- Trasplante de Progenitores hematopoyéticos. En especial, Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH).
- Farmacogenética en Oncología médica y radioterápica.
- Ensayos clínicos en hemopatías malignas, en especial en Mieloma múltiple, neoplasias mieloides agudas y crónicas, linfomas e infecciones en pacientes inmunodeprimidos.
- Ensayos clínicos en Oncología Médica, en especial en cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer colorrectal.
- Caracterización clínica y funcional de las variantes germinales en neoplasia mieloide
- Alteraciones en elementos reguladores de ciclo celular en Leucemia Linfática Crónica mutada para Notch1
- Búsqueda de nuevos marcadores de trombosis asociada al cáncer y diseño de nuevos fármacos
- Nuevos factores que influyen en el inicio, progresión y complicaciones de las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas, así como en la respuesta a sus tratamientos. Identificación de biomarcadores de riesgo trombótico : un enfoque clínico, biológico y molecular.
- Aplicación de la inteligencia artificial para crear modelos de predicción en enfermedades cardiovasculares.
- Papel de la terapia antiplaquetaria como tratamiento antineoplásico en tumores sólidos.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

- Dr. J.L. Delgado & JE Blanco. Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y del grupo de Investigación en Pediatría: Hemostasia neonatal. Dr. J.L. Navarro, Medicina Nuclear, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y del grupo de Investigación en Radiología (E171): Tomografía de emisión de positrones y metabolismo tumoral.
- Dr. Juan Blanco Murillo, Cirugía Cardiovascular, HCUVA. Evaluación de función plaquetaria en el ámbito de la cirugía cardiovascular.
- Dra. Rebeca Celdrán, Servicio de Anestias, HU Reina Sofía. Evaluación de función plaquetaria en pacientes transfundidos
- Dr. Pablo Conesa. Grupo Patología Molecular y Farmacogenética. Hospital Santa Lucia: variaciones estructurales
- Prof. Encanación Guillen. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Secuenciación con nanoporos

Previsión de los posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Identificación de nuevos mecanismos patológicos implicados en el desarrollo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos.
- Identificación de nuevas alteraciones genéticas implicadas en patologías hematológicas y oncológicas.
- Desarrollo de nuevos sistemas diagnósticos, pronósticos y de eficiencia terapéutica en hematología y oncología.
- Desarrollo de nuevos fármacos: Glicoingeniería
- Desarrollo herramientas en terapia génica
- Desarrollo de nuevos sistemas de procesamiento de componentes sanguíneos y progenitores hematopoyéticos.
- Biomarcadores y perfiles genéticos en hematología y oncología.
- Farmacogenética en Hematología y Oncología.
- Desarrollo de registros de pacientes con enfermedades raras

2.2. Control Molecular de la Proliferación y Diferenciación

Código y nombre del grupo:

C010 - Control Molecular de la Proliferación y Diferenciación

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Jose Carlos García Borrón
- Catedrático, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular B e Inmunología, Universidad de Murcia. Investigador principal del grupo de investigación Control Molecular de la Proliferación y Diferenciación.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Universidad de Murcia. Facultad de Medicina. Edificio LAIB. Campus de Ciencias de la Salud. El Palmar
 - Teléfono: 868 884 676
 - E-mail: gborron@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

Desde su incorporación al IMIB, el grupo ha estudiado procesos de regulación de la proliferación y diferenciación celular mediados por moléculas derivadas de los aminoácidos, en concreto hormonas peptídicas de la familia de las melanocortinas como ejemplo de mensajeros intercelulares y poliaminas como reguladores intracelulares.

En relación con la Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología de las poliaminas, una parte del grupo se ha dedicado al estudio de las proteínas relacionadas con su metabolismo, y en especial de ornitina descarboxilasa (ODC), enzima que cataliza la etapa limitante de la biosíntesis de poliaminas, y sus proteínas reguladoras, las antizimas (AZs) y proteínas inhibidoras de las antizimas (AZINs). Tanto ODC como sus proteínas reguladoras están relacionadas con procesos de crecimiento y diferenciación celular, en especial con el cáncer, y se consideran dianas de agentes antineoplásicos. En los últimos años, el grupo contribuyó a dilucidar la relevancia fisiológica de AZIN2 mediante el estudio de ratones KO de dicho gen y avanzar en el conocimiento de la estructura, propiedades y funciones moleculares y fisiológicas de AZIN2 y sus posibles

implicaciones patológicas. Desgraciadamente esta línea ha tenido que ser abandonada debido al fallecimiento de su IP y a la ausencia de un recambio natural.

En relación con las hormonas de la familia de las melanocortinas, nos centramos en el papel de la hormona estimulante del melanocito (α MSH) y de su receptor (MC1R) en la biología y la fisiopatología molecular de los melanocitos. El MC1R expresado en melanocitos epidérmicos es el principal determinante del fototipo cutáneo y juega un papel esencial en las respuestas de adaptación a la radiación ultravioleta. Variantes del gen MC1R se asocian a melanoma, el 5º tumor sólido más frecuente que causa 80% de las muertes por cáncer de piel. Las variantes de alta penetrancia más frecuentes asociadas a MM codifican proteínas con acoplamiento funcional disminuido a la vía del AMPc, y nuestro grupo es un referente en el análisis funcional de alelos variantes. En este contexto, las principales líneas de investigación en las que hemos trabajado, con indicación de alguna publicación relevante, han sido las siguientes:

1- Caracterización funcional de variantes del MC1R asociadas a melanoma y de formas de corte-empalme alternativo:

Hemos identificado nuevas variantes alélicas en población sana y en pacientes de melanoma. Hemos profundizado en la elucidación de las propiedades funcionales y del procesamiento de MC1R normal y sus variantes asociadas a melanoma. Demostramos que la pérdida de función de alelos de riesgo se debe a menudo a anomalías en el tráfico anterógrado. También mostramos que la activación de las kinasas ERK1 y ERK2 por MC1R es un proceso independiente de AMPc mediado por la transactivación de cKIT, y es mucho menos sensible a las mutaciones asociadas a melanoma que el acoplamiento a la cascada del AMPc. Por último, hemos demostrado que algunas variantes del MC1R asociadas a melanoma, pero no MC1R silvestre, tienen la capacidad de activar AKT (Jiménez-Cervantes et al 2001 *J Cell Sci* 114(Pt 12):2335-44; Sánchez-Laorden et al 2006 *J Invest Dermatol* 126(1):172-81; Sánchez-Laorden et al 2007 *J Biol Chem* 282(5):3241-51; Pérez Oliva et al 2009 *Hum Mutat* 30(5):811-22; Sánchez-Laorden et al 2009 *J Cell Physiol* 220(3):640-54; Herraiz et al 2011 *Mol Endocrinol* 25(1):138-56; Herraiz et al 2011 *Pigment Cell Melanoma Res* 24(3):479-89; Herraiz et al 2012 *Int J Biochem Cell Biol* 44(12):2244-52; Herraiz et al 2017 *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1863(10 Pt A):2448-2461; Herraiz et al 2018 *Semin Cell Dev Biol* 78:73-84.). Con todo ello, nuestro grupo ha propiciado un

cambio de paradigma, ya que las variantes MC1R asociadas a melanoma han dejado de considerarse formas con pérdida de función para ser consideradas proteínas con señalización sesgada. Además, hemos identificado isoformas de MC1R derivadas de un fenómeno muy poco usual de ajuste intergénico, que da lugar a proteínas quiméricas MC1R-TUBB3. Hemos caracterizado el procesamiento y la función de dichas proteínas quiméricas intergénicas (Herraiz et al 2015 *PLoS One* 10(12):e0144757).

2- Regulación de la señalización por MC1R:

Estudiamos la represión de MC1R por estrés oxidativo, mediada por una disminución de los niveles del factor de transcripción MITF. Describimos la regulación de MC1R por desensibilización homóloga, la implicación de quinasas específicas como GRK2 y GRK6, y el papel de arrestinas. Hemos descubierto un nuevo mecanismo de regulación basado en el desplazamiento de la proteína Gs por la E3 ubiquitina ligasa MGRN1 (Sánchez-Más et al 2005 *Mol Endocrinol* 19(4):1035-48; Pérez-Oliva et al 2009 *J Biol Chem* 284(46):31714-25). Hemos demostrado que tanto ARRB1 como ARRB2 se unen a dominios intracelulares de MC1R de forma mutuamente excluyente. No obstante, solamente ARRB2 es capaz de desacoplar a MC1R de la cascada del AMPc y de provocar su internalización. Esto permite proponer un nuevo mecanismo de regulación de receptores de melanocortinas basado en la expresión relativa de las isoformas de arrestinas citosólicas (Abrisqueta et al 2013 *J Cell Sci* 126(Pt 16):3724-37). Por otra parte, hemos caracterizado la ubiquitinación de ARRB1 y ARRB2 tras su interacción con MC1R, hemos analizado las consecuencias funcionales de esta modificación, y hemos identificado a Mahogunin RING Finger 1 (MGRN1) como la E3 ligasa implicada (Abrisqueta et al 2018 *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 1865(1):76-94).

3- Activación de mecanismos de reparación de ADN por MC1R variante:

Hemos demostrado que las principales variantes de MC1R asociadas a melanoma conservan capacidad de activar la reparación del daño oxidativo en el ADN, mediante mecanismos dependientes de AKT y por tanto distintos de los activados por MC1R silvestre (Castejón-Griñán et al 2018 *Oncogene* 37(27):3631-3646).

4- Análisis de la interacción MGRN1-MC1R:

Hemos identificado las zonas de la molécula de MGRN1 necesarias para la interacción con el MC1R y hemos puesto de manifiesto que dicha interacción altera la localización subcelular de la E3 ligasa (Pérez-Oliva et al 2009 *J Biol Chem* 284(46):31714-25). También hemos demostrado la formación de un complejo ternario MC1R-MGRN1-ARRB1/2 que determina la ubiquitinación de las arrestinas. Tras la formación del complejo, la E3 ligasa puede ubiquitinar a las arrestinas en residuos de su zona C terminal. Esta ubiquitinación, que es totalmente dependiente de MC1R, no parece determinar la degradación de las arrestinas sino su reciclaje (Abrisqueta et al 2018 *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 1865(1):76-94).

5- MGRN1 como determinante fenotípico de melanocitos y células de melanoma:

Además de interactuar con MC1R y modular su capacidad de señalización, MGRN1 regula otros aspectos importantes de la biología de los melanocitos normales y patológicos. Hasta el momento, nuestros estudios se han limitado a melanocitos normales y células de melanoma de origen murino. En las células de ratón, la anulación de MGRN1 aumenta la diferenciación celular (dendriticidad, melanogénesis) y la capacidad de adhesión a distintos tipos de matrices extracelulares. Además, la falta de MGRN1 ocasiona inestabilidad genómica acompañada de alteraciones del ciclo celular. Por otra parte, las células de melanoma de ratón privadas de MGRN1 presentan menor capacidad de invasión y en ensayos in vivo muestran una colonización del pulmón reducida significativamente (Martínez-Vicente et al 2020 *Cancers* 12(10):2840; Sirés-Campos et al 2021 *Cell Mol Life Sci* 79(1):47).

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº PUBLICACIONES	IMPACTO
INTEGRACIÓN MORFOFUNCIONAL DE CÉLULAS Y TEJIDOS (ÁREA 1)	2	8,00

INMUNIDAD INNATA EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD (ÁREA 6)	1	4,15
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	1	0,68
FISIOLOGÍA REPRODUCTIVA Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA (ÁREA 7)	1	4,00
INMUNIDAD, INFLAMACIÓN Y CÁNCER (ÁREA 6)	1	8,03
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	1	8,03

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Nuestro grupo participa en el "Melanocortin-1 receptor, skin cancer and phenotypic characteristics (M-SKIP) consortium". Este consorcio, que agrupa a muchos de los principales expertos en epidemiología genética del cáncer de piel, está realizando uno de los mayores estudios de asociación de variantes del MC1R y cáncer cutáneo a nivel mundial, con más de 10.000 casos y 16.000 controles. En concreto, colaboramos en el análisis funcional de variantes de riesgo. Esta colaboración está siendo fructífera en términos de publicaciones internacionales relevantes (Stefaniki et al 2021 J Eur Acad Dermatol Venereol 35(2):e135-e138; Caini et al 2020 Melanoma Res 30(5):500-510; Pellegrini et al 2019 Lancet Child Adolesc Health 3(5):332-342; Tagliabue et al 2018 Cancer Manag Res 14;10:1143-1154; Tagliabue et al 2016 J Invest Dermatol 136(9):1914-1917; Tagliabue et al 2015 Br J Cancer 113(2):354-63; Pasquali et al 2015 Int J Cancer 136(3):618-31; Raimondi et al 2012 BMC Med Res Methodol 12:116).

Hemos colaborado con el grupo del Dr. Vincent J. Hearing (Laboratory of Cell Biology, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) en la caracterización del tráfico intracelular del MC1R normal y de sus alteraciones en las principales variantes alélicas asociadas a melanoma (Sánchez-Laorden et al 2009 J Cell Physiol 220:640-54).

Se ha colaborado con el grupo de la Prof. Zalfa Abdel-Malek de la Universidad de Cincinnati en la realización de experimentos de señalización por MC1R en melanocitos humanos normales de distinto origen étnico y de genotipo MC1R conocido. También colaboramos con el Prof. G. Ghanem de la Universidad Libre de Bruselas, en el análisis de la relación funcional de las vías del AMPc y las ERK en células de MM con genotipo MC1R, BRAF y NRAS normal y mutante (Herraiz et al 2011 Mol Endocrinol 25: 138-56).

Con el grupo de las Profesoras Panzella y Napolitano del Departamento de Ciencias Químicas de la Universidad Federico II de Nápoles, hemos establecido una colaboración reciente para la caracterización de nuevas moléculas con capacidad de inhibir la síntesis de melaninas con posibles usos farmacológicos y/o cosméticos (Micillo R, Sirés-Campos J, García-Borrón JC, Panzella L, Napolitano A, Olivares C. Int J Mol Sci 2018 Jul 24;19(8). pii: E2156. doi: 10.3390/ijms19082156).

Mantenemos también una relación estable y fructífera con la Profa DC Bennett, del Molecular Cell Sciences Research Centre, St George's, University of London, y con los Drs Graça Raposo y Cédric Delevoye del Institut Curie de París (Sirés-Campos et al 2021 Cell Mol Life Sci 79(1):47).

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Para planificar las líneas de investigación que desarrollaremos en el futuro próximo, hemos tenido en cuenta la evolución de la composición del grupo, por una parte, y por otra los desarrollos recientes en nuestras áreas de interés. Además, somos conscientes de que nuestra actividad se lleva a cabo en un entorno de competitividad cada vez más intensa y de fuentes de financiación limitadas y muy competitivas. Por todo ello, parece aconsejable concentrar nuestros recursos en un menor número de líneas de actualidad en las que ya ocupamos (o podemos aspirar a ocupar) una posición de liderazgo nacional o internacional. Además, de acuerdo con la filosofía y los objetivos del IMIB, también consideramos conveniente reforzar la vertiente traslacional de nuestro trabajo. En este sentido, los esfuerzos se enfocarán al análisis de la relación de MC1R y sus interactores con el melanoma humano, por una parte, y del papel de MGRN1 en la biología de melanocitos y células de melanoma humano por otra. En concreto, nos proponemos avanzar en las siguientes líneas:

- Papel de MC1R y MGRN1 en el mantenimiento de la integridad genómica
- Caracterización de los interactomas de MC1R y MGRN1
- MGRN1 como regulador del ciclo celular y la diferenciación en células de melanoma humano
- Papel de MGRN1 en la génesis y progresión del melanoma humano
- Posible utilidad clínica de MGRN1 como biomarcador pronóstico en melanoma

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Las colaboraciones actuales con grupos UMU e IMIB se mantienen de forma estable. La previsión es continuar con ellas en la medida en que lo requieran las investigaciones en curso.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

A través del estudio de las alteraciones funcionales de los alelos MC1R patológicos, pretendemos contribuir al diseño de estrategias fotoprotectoras racionales, eficaces y seguras, que permitan compensar dichas alteraciones y rebajar el riesgo de cáncer de piel de los individuos portadores.

Por otra parte, el estudio de MGRN1 como reguladora del ciclo celular y de la integridad genómica permitirá aclarar algunos aspectos mal comprendidos de la regulación de estos procesos en los melanocitos y las células de melanoma, muy posiblemente relacionados con la génesis de este tipo de cáncer. Además, el análisis del papel de MGRN1 en la progresión del melanoma puede aportar un nuevo marcador biológico de agresividad con utilidad clínica.

Estos objetivos se ajustan mejor que nuestra actividad previa a la línea estratégica del IMIB, al presentar una vertiente traslacional de relación directa con el manejo del melanoma. En este

sentido, confiamos en que nuestra actividad futura también se beneficiará de nuestra plena integración en el Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma.

2.3. Terapias Moleculares y Biomarcadores de Tumores Sólidos

Código y nombre del grupo:

C011 - Terapias Moleculares y Biomarcadores de Tumores Sólidos

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Juan Cabezas Herrera

- Datos de contacto:
 - Dirección: Unidad Investigación Servicio Análisis Clínicos. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena S/N. 30120 El Palmar. Murcia.
 - Teléfono: 617 059 532
 - E-mail: juan.cabezas@carm.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

El grupo investiga aspectos fundamentales en la biología molecular del cáncer tanto para el diseño de terapias antitumorales como para la identificación de biomarcadores de diagnóstico y pronóstico.

Las líneas de investigación principales del Grupo son:

- LÍNEA 1. Terapias antitumorales. Se investiga en modelos celulares y animales el desarrollo de terapias combinadas mediante la modulación epigenética de las células tumorales para su sensibilización a la radio e inmunoterapia.

RESUMEN: el grupo de investigación sintetizó nuevos antifolatos derivados de las catequinas del té con una gran actividad antitumoral contra células de melanoma y cáncer de mama en cultivo y que escapan a los mecanismos generales de resistencia a estos antifolatos clásicos. El objetivo general es desarrollar terapias combinadas usando estos antifolatos y otros de nueva síntesis para aumentar su eficacia y selectividad contra el melanoma y el cáncer de mama. Se realizan tareas encaminadas a:

- Diseño y síntesis de nuevos inhibidores de dihidrofolato reductasa (DHFR) basados en la estructura de las catequinas del té.

- Estudio de la potencia y especificidad de la inhibición de la DHFR humana por estos nuevos compuestos.
 - Estudio de la capacidad antitumoral de estos compuestos usando modelos celulares y animales de melanoma y cáncer de mama, haciendo especial énfasis en la identificación de las rutas metabólicas y de señalización celular.
 - Control de la metilación de proteínas como una nueva aproximación de terapia epigenética. El conocimiento e identificación de los procesos celulares controlados por la metilación de proteínas (como los factores de transcripción o histonas) podría dar lugar a nuevas terapias más eficaces y de utilidad en un entorno clínico. La resistencia tumoral a la radioterapia o a la inmunoterapia está, en gran medida, marcadas por factores epigenéticos. La modulación de estos factores, mediante terapias hipometilantes novedosas, podría sensibilizar a las células tumorales a la radioterapia y evitar el fracaso del sistema inmune en el reconocimiento y eliminación de los tumores.
- LÍNEA 2. Estudio y caracterización molecular de tumores de cavidad orofaríngea. Análisis de los componentes de la señalización colinérgica como elementos de diagnóstico y pronóstico. Análisis de polimorfismo asociados al pronóstico de pacientes con cáncer de cabeza y cuello. RESUMEN: (i) Estudio de la expresión de componentes colinérgicos en cultivos celulares y piezas quirúrgicas normales y tumorales, (ii) Estudio de los efectos de la expresión sobre la proliferación celular y (iii) Diseños para terapias mediante el bloqueo de la proliferación e inducción de la apoptosis, y (iv) aplicación de las alteraciones moleculares para el pronóstico y la respuesta a tratamientos.
 - LÍNEA 3. Estudio proteómico de serina hidrolasas y catepsinas con aplicación en:
 - Diagnóstico precoz del cáncer orofaríngeo en muestras de saliva.
 - Diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico mediante análisis de aspirado bronchial y esputo.
 - Tipaje molecular de tejidos tumorales de pacientes con cáncer de vejiga, mama, próstata y pulmón.

RESUMEN: se emplean sondas comerciales y de síntesis que permiten el marcaje de serina hidrolasas, proteasas y kinasas para su identificación y para obtener patrones de proteínas basados en la actividad (ABPP) que permitan diferenciar los tipos tumorales de cara a un diagnóstico precoz y más preciso empleando muestras no invasivas.

LÍNEA 4. Estudios para la identificación de mutaciones del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. Se evalúa la utilidad clínica del análisis mediante paneles de genes en pacientes y se analiza su rendimiento diagnóstico. Las variantes genéticas son caracterizadas molecularmente y clínicamente y se realizan estudios de correlación genotipo-fenotipo.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº PUBLICACIONES	IMPACTO
METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD (ÁREA 5)	6	18,22
HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL (ÁREA 1)	2	5,08
TECNOLOGÍAS DE MODELADO, PROCESAMIENTO Y GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO (ÁREA 7)	1	4,38
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	5	21,65
BIOLOGÍA MOLECULAR DE SISTEMAS (ÁREA 7)	2	8,36
CARDIOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	7	37,04
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	5	28,03
NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA (ÁREA 3)	2	8,53
NUTRICIÓN (ÁREA 3)	2	8,53
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	7	63,69
PATOLOGÍA INFECCIOSA, MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Y MEDICINA TROPICAL (ÁREA 6)	1	2,47
OBESIDAD Y METABOLISMO (ÁREA 3)	2	5,75
ONCOLOGÍA CLÍNICA Y TRASLACIONAL (ÁREA 6)	2	10,19
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN RADIOLOGÍA (ÁREA 7)	2	7,17

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Estudios en colaboración con El Dr. Francisco Martínez Azorín (Hospital 12 Octubre de Madrid) de nuevas dianas terapéuticas para el cáncer de mama triple negativo.
- Dra. Monserrat Sánchez Céspedes. IDIBELL - Bellvitge Biomedical Research Institute- Estudios sobre marcadores tumorales y oncogenes en cáncer de pulmón. Parte de los resultados de la colaboración se encuadran en las publicaciones con PMID: 21280140, 20556744, 16991125, 16467080.
- Profesor Javier de la Mata. Facultad de Ciencias Químicas Universidad de Alcalá de Henares. Estudios para el desarrollo de transportadores intracelulares (dendrimeros) de compuestos antitumorales de la Línea 1.
- Dres. Andrew Gentles y Almudena Espín Pérez, Stanford University. Objetivo principal: Buscar nuevas herramientas pronósticas y de tratamiento para pacientes con cáncer de mama triple

negativo empleando aproximaciones consolidadas en la práctica clínica junto a novedosas herramientas informáticas (PRECOG, CIBERSORT). Caracterización del infiltrado inmunitario y su valor pronóstico en cáncer de mama triple negativo y desarrollo de tratamientos combinados.

- Dr. Colin Goding. Ludwig Institute for Cancer Research, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Headington, Oxford. Investigaciones en melanoma que se refieren a la creciente evidencia de que la interacción entre el microambiente, las lesiones genéticas y la plasticidad celular impulsan la cascada metastásica y la resistencia a las terapias.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Terapias antitumorales.
 - Nuevas terapias para sensibilizar las células tumorales a la radioterapia.
 - Regulación del punto de control inmunológico controlado por PDL-1 en células tumorales.
 - Profundización de terapias combinadas contra el melanoma y mama, y extensión a otros tumores como el cáncer de cabeza y cuello, páncreas y de vejiga. Estudios preclínicos y fase I.
 - Factores pronósticos de respuesta a inmunoterapia en cáncer de mama.
 - Formulación farmacológica y terapias dirigidas.
 - Medicina personalizada para tumores de mama de mal pronóstico: desde la identificación de genes supresores de tumores hasta el descubrimiento de fármacos mediante el uso de genes modificadores como objetivos farmacológicos.
- Caracterización molecular de tumores.
 - Identificación de enzimas importantes para la biología tumoral. Selección de rutas como dianas para la prevención y el tratamiento.
 - Estudio de alteraciones moleculares y su relación con factores de riesgo, pronóstico y respuesta a tratamiento.
 - Identificación de nuevas mutaciones relacionadas con el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.
 - Investigar la relación entre mutaciones de genes de respuesta al daño del ADN y la respuesta a inmunoterapia en tumores de mama.
- Proteómica.
 - Identificación de biomarcadores en muestras biológicas poco invasivas (saliva y orina) para mejorar el diagnóstico y pronóstico en tumores.

- Establecimiento de patrones de actividad relacionados evolución clínica de pacientes oncológicos.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Desarrollo de proyectos multidisciplinares en las líneas:

1. Terapias para cáncer de colon y recto. Dr. Pablo Conesa Zamora. Grupo Patología Molecular y Farmacogenética del IMIB. Desarrollo de herramientas para ensayos con animales con metodología de imagen *in vivo*.
2. Cáncer de piel (melanoma). Dr. Pablo Cerezuela. Caracterización del infiltrado inflamatorio en melanoma primario y su posible relación con la extensión linfática.
3. Cáncer de mama y ovario. Dr. José Luis Alonso. Caracterización molecular e inmunoterapia.
4. Inducción de inmunogenicidad por corriente galvánica con aguja en el tratamiento del melanoma. Colaboración con el Departamento de Fisioterapia del Universidad de Murcia (Grupo Fisioterapia y Discapacidad del Área de Investigación de Epidemiología, salud pública y servicios de salud el IMIB). Dres. José Antonio García Vidal, Francesc Medina Mirapeix, Pilar Escolar Reina y Germán Cánovas Ambit.
5. Tratamiento de Hidrosadenitis supurativa. Ensayo clínico para determinar si el tratamiento por electrolisis con aguja es seguro y eficaz en patología en diferentes estadios. Participan el Grupo Fisioterapia y Discapacidad, el Grupo de Investigación de Atención Primaria del Área de Investigación de Epidemiología, Salud Pública y Servicios de salud el IMIB, los Servicios de Coloproctología, Dermatología y Cirugía del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
6. Terapia biológica por inhibición de la gamma-secretasa como una nueva línea de agentes terapéuticos dirigidos a prevenir la generación del dominio oncogénico (intracelular) de las moléculas de Notch y bloquear la señalización por Notch. Estudios en colaboración con la Universidad Católica San Antonio de Murcia.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

1. LÍNEA 1

El objetivo prioritario del Grupo será estudiar la aplicación de nuevas terapias epigenéticas en combinación con radio e inmunoterapia sobre tumores de difícil tratamiento y conseguir una

aproximación personalizada a los pacientes. Los tumores diana de las investigaciones se ampliarán a cáncer de pancreático.

El grupo tiene por objetivo que las investigaciones se traduzcan en beneficios científicos, clínicos y comerciales, como se pone de manifiesto por las manifestaciones de interés de:

- a. Comité Hospitalario de Melanoma del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
- b. Dres. Colin Goding (colin.goding@ludwig.ox.ac.uk) y Luis Sánchez del Campo (luis.sanchez@ludwig.ox.ac.uk) del Ludwig Institute for Cancer Research, Universidad de Oxford (Reino Unido).
- c. Profesores Rafael Gómez Ramírez (rafael.gomez@uah.es) y Francisco Javier de la Mata de la Mata (javier.delamata@uah.es). Profesores del Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá de Henares.

2. LÍNEA 2.

La línea de investigación sobre la caracterización molecular de tumores aportará información básica sobre la biología tumoral en relación a la vía de señalización colinérgica. En los próximos proyectos se investigarán variantes genéticas relacionadas con el pronóstico y respuesta a tratamientos.

3. LÍNEA 3.

Los estudios de proteómica funcional con sondas dirigidas al centro activo de enzimas implicadas en la carcinogénesis y progresión tumoral son de interés en relación con el diagnóstico temprano de tumores y su seguimiento clínico. Se avanzará en el empleo de fluidos biológicos como la saliva (cáncer de cabeza y cuello), orina (cáncer de vejiga) y aspirados bronquiales (cáncer de pulmón) como herramienta de utilidad clínica.

4. LÍNEA 4.

El estudio de mutaciones asociadas al cáncer de mama y ovario hereditarios es la línea de investigación con mayor proximidad a la práctica clínica. Se espera añadir nuevas mutaciones y se analizará la relación genotipo-fenotipo para mejorar la eficiencia de dicha actividad aportando información a los profesionales de una manera muy próxima.

2.4. Integración Morfofuncional de Células y Tejidos

Código y nombre del grupo:

C0012 - Integración Morfofuncional de Células y Tejidos

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Manuel Avilés Sánchez
- Catedrático de la UMU; Investigador Principal del grupo de investigación en Integración Morfofuncional de Células y Tejidos.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Departamento de Biología Celular e Histología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, 30100 Murcia
 - Teléfono: 868 88 43 85
 - E-mail: maviles@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

Nuestro grupo de investigación forma parte del departamento de Biología Celular e Histología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia. Nuestra investigación se centra en tres líneas fundamentales:

1. Tráfico intracelular de proteínas

Nuestra investigación pretende conocer los mecanismos que operan en el interior de la célula y que permiten dirigir las proteínas recién sintetizadas en el retículo endoplasmático hasta su destino final. Estamos especialmente interesados en conocer la naturaleza de los intermediarios de transporte entre orgánulos y como el tráfico intracelular se afecta en condiciones patológicas como es la enfermedad de Parkinson.

2. Biogénesis, composición y organización estructural de los gametos y fecundación

Pretendemos identificar los mecanismos moleculares implicados en el reconocimiento e interacción entre espermatozoide y ovocito en la especie humana y otras especies animales así como el impacto del tracto genital femenino en la maduración de gametos, fecundación

y desarrollo embrionario temprano. También analizamos la dinámica y regulación celular de la espermatogénesis; esto es, la formación del espermatozoide en el testículo.

Para estos estudios utilizamos una gran variedad de técnicas: microscopía confocal en células vivas, inmunocitoquímica, microscopía electrónica, electroforesis y Western blot, biología molecular, proteínas recombinantes, proteómica, microarrays, RNAseq, etc.

Los resultados de nuestra investigación permiten una mejora de las técnicas de reproducción asistida además de poder aplicarse al diagnóstico de infertilidades.

3. Alteraciones en el tracto digestivo en diversas situaciones patológicas: una visión microscópica.

Nuestra línea pretende aprovechar la experiencia recogida durante años en el estudio de la estructura histológica e histoquímica del tracto digestivo para aplicarla a diversas patologías. En concreto hemos iniciado un estudio sobre las alteraciones producidas en la enfermedad de Parkinson.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº PUBLICACIONES	IMPACTO
FISIOLOGÍA REPRODUCTIVA Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA (ÁREA 7)	11	35,22
BIOMEMBRANAS Y SEÑALIZACIÓN CELULAR (ÁREA 7)	2	8,23
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN (ÁREA 7)	7	12,46
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	2	9,17
ONCOLOGÍA CLÍNICA Y TRASLACIONAL (ÁREA 6)	1	6,13
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN RADIOLOGÍA (ÁREA 7)	2	4,34
CONTROL MOLECULAR DE LA PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN (ÁREA 1)	2	8,00
HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL (ÁREA 1)	1	0,00

Además, el grupo mantiene una colaboración científica con la empresa TAHE FERTILIDAD de Murcia para el desarrollo de nuevos biomarcadores de la calidad embrionaria humana.

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Colaboraciones línea 1:

- El grupo de investigación lleva colaborando en los últimos años con diferentes grupos de investigación de otros centros. La colaboración más estrecha la estamos realizando con la profesora Mónica Tomás de la Universidad de Valencia con la que colaboramos en el análisis del tráfico intracelular en neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y sistema nervioso entérico humanas y en modelos de la enfermedad de Parkinson.

Colaboraciones línea 2:

INTERNACIONALES

- Dr. Jurrien Dean, Laboratory of Cellular and Developmental Biology, NIDDK, NIH, EEUU. Colaboración en líneas de investigación y publicaciones conjuntas. Estancia de investigación en 2019 (5 meses).
- Dra. Enrica Bianchi y el Dr Gavin Wright (IP), Cell Surface Signalling Laboratory, Wellcome Sanger Institute, Cambridge, UK. Colaboración en proyectos de investigación.
- Dra. Pascale Chevret de l'Université de Lyon (Francia). Desde hace años llevamos colaborando con este grupo de investigación en la determinación de la evolución de proteínas relacionadas con la fecundación como la oviductina y las proteínas de la zona pelúcida. Este grupo tiene una larga experiencia en estudios filogenéticos en especial en roedores.
- Dr. Wang Utah University, Utah, EEUU. Colaboración en el estudio de las proteínas involucradas en la fertilidad usando como modelo experimental el hámster y la tecnología CRISPR-cas9.
- Dr. Luca Jovine (Department of Biosciences and Nutrition, BioNut, Karolinska Institute, Suecia) con en el que mantenemos estrechas colaboraciones. Colaboración en líneas de investigación y publicaciones conjuntas.
- Dr. Jason W. Ross. Director of the Iowa Pork Industry Center y profesor en el Departamento de Animal Science en Iowa State University. Experto en reproducción porcina, con él llevamos colaborando varios años y tenemos publicaciones conjuntas en las líneas de estudio de proteínas oviductales.
- Dra. Kaywalee Chatdarong de la Universidad de Chulanlongkorn, Tailandia. Jefa de la Unidad de Investigación en Obstetricia y Reproducción animal, perteneciente al Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción de la Facultad de Veterinaria. Especialista en cirugía reproductiva y manejo reproductivo de perros, gatos y animales salvajes. Nuestra colaboración con su grupo se centra en la línea de reproducción felina estudiando diversas moléculas implicadas en la fecundación.

NACIONALES

- Dr. Pablo Bermejo Álvarez. Departamento de Reproducción Animal. Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA). Madrid, Spain. Colaboración en líneas de investigación y publicaciones conjuntas.
- Dra. María José Gómez Torres del Departamento de Biotecnología de la Universidad de Alicante. Con este grupo llevamos colaborando desde hace años en el estudio mediante técnicas histoquímicas de lectinas e inmunocitoquímica del ovocito y el espermatozoide humano. Se analiza cambios en el espermatozoide humano tras la capacitación y reacción acrosómica.
- Dr. Alfonso Gutiérrez-Adán del Departamento de Reproducción Animal del INIA de Madrid. Desde hace años estamos colaborando con este grupo en el esclarecimiento de los mecanismos moleculares responsables de la fecundación. Este grupo tiene una larga experiencia en técnicas de fecundación *in vitro* en la especie murina y desarrollo de ratones modificados genéticamente.

Colaboraciones línea 3:

- Francisco José Sáez Crespo. Es catedrático de Histología de la Universidad del País Vasco. Durante años hemos colaborado en diversos estudios, incluidos los realizados en el tracto gastrointestinal, habiendo codirigido varias tesis doctorales.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Análisis de las alteraciones del transporte intracelular en Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas.
- Alteraciones en el sistema mientérico inducidas por fármacos utilizados contra la enfermedad de Parkinson.
- Caracterización morfofuncional de los intermediarios de transporte celulares.
- Estudio de la función de la zona pelúcida mediante tecnología CRISPR-cas9.
- Estudio de proteínas implicadas en la fusión de gametos.
- Estudio de la composición proteica de las secreciones de la trompa de Falopio y su implicación en la fecundación y desarrollo embrionario preimplantacional.
- Estudio del mecanismo de acción de la proteína OVGp1 mediante tecnología CRISPR-cas9.
- Papel de la proliferación y apoptosis en la regresión y recrudescencia del testículo de hámster tras fotoperiodo corto.
- Expresión proteica en el testículo del hámster: modificación tras fotoperiodo corto.

- Estudios de los genes implicados en el desarrollo testicular in vivo e in vitro.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

- Colaboración con el grupo del profesor Del Corral (grupo C001) en el estudio del tráfico intracelular de mutantes de antitrombina.
- Colaboración con el grupo de reproducción animal (grupo C007) en diversos trabajos sobre proliferación y apoptosis en la reproducción estacional y envejecimiento testicular.
- Intensificar la relación con el grupo de trasplante hematopoyético y terapia celular (grupo C061) en relación a los trabajos relativos a la membrana amniótica.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Determinar la causa común, si la hubiera, que lleva a la fragmentación del aparato de Golgi de neuronas afectadas por enfermedades neurodegenerativas como son Parkinson, Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica.
- Identificación de los mecanismos moleculares implicados en la fecundación y desarrollo embrionario preimplantacional.
- Desarrollo de nuevos ensayos para mejorar las técnicas de reproducción asistida y selección espermática. Generación de patentes relacionadas con las nuevas metodologías descritas.
- Determinación de proteínas implicadas en la regresión y recrudescencia testicular.

2.5. Tromboembolismo Venoso

Código y nombre del grupo:

C013 – Tromboembolismo Venoso

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Antonio Javier Trujillo Santos
- Jefe de servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena; Investigador Principal del grupo de investigación Tromboembolismo Venoso.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena
 - Teléfono: 968128600
 - E-mail: antonioj.trujillo@carm.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Determinación de los mecanismos moleculares y bioquímicos relacionados con la presencia de un cáncer oculto y recidivas tromboembólicas en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa
- Efecto de las bajas dosis de vitamina K al tratamiento acenocumarol frente al tratamiento tradicional con acenocumarol sobre la estabilidad del efecto anticoagulante y sus complicaciones.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº PUBLICACIONES	IMPACTO
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	1	6,13
PATOLOGÍA MOLECULAR Y FARMACOGENÉTICA (ÁREA 1)	1	6,13

2.6. Metalofármacos Antitumorales Convencionales

Código y nombre del grupo:

E110 – Metalofármacos Antitumorales Convencionales

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: José Ruiz López
- Catedrático de la facultad de química de la UMU. Investigador Principal del grupo Metalofármacos Antitumorales no Convencionales.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Departamento de Química Inorgánica. Facultad de Química. Universidad de Murcia. Campus Universitario de Espinardo. 30071 Murcia
 - Teléfono: 868 88 74 55
 - E-mail: jruiz@um.es
 - Web: <http://www.um.es/qcqo/jruiz.htm>

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Terapia fotodinámica para el cáncer y células madre cancerígenas.
- Síntesis de nuevos fármacos antitumorales de metales nobles y estudio de su interacción con DNA y otras posibles dianas, tales como enzimas y proteínas clave.
- Estudio de mecanismo de acción a nivel molecular y celular de fármacos no convencionales.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº PUBLICACIONES	IMPACTO
MEDICINA LEGAL Y FORENSE. LEGISLACION SANITARIA (ÁREA 5)	1	0,00
BIOQUIMICA Y BIOTECNOLOGIA ENZIMATICA (ÁREA 7)	1	6,57

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Profesor Viktor Brabec del Institute of Biophysics ASCR de Brno (República Checa). Con el que colaboramos en los estudios biológicos in vitro de los nuevos metalofármacos preparados por nuestro grupo, incluidos los fotoactivables por acción de luz visible.
- Prof. Daniel Ruiz Molina del grupo de "Materiales Funcionales Nanoestructurados (NANOSFUN)" del Centro de Investigación en "Nanociencia y Nanotecnología (ICN2)" de Bellaterra (Barcelona). Mantenemos una colaboración en el campo de las nanopartículas de polímeros de coordinación conjugados a antitumorales de iridio.
- Prof. Vicente Marchán Sancho de la Universidad de Barcelona. Mantenemos una colaboración muy fructífera en el estudio de la síntesis de conjugados con fluoróforos de la familia de las cumarinas y en la encapsulación de los metalofármacos preparados.
- Prof. Christoph Janiak (Universidad de Düsseldorf) con el que mantenemos una colaboración en el área de las nanopartículas metálicas y la química supramolecular.
- Prof. Giampaolo Barone (Universidad de Palermo) con el que mantenemos una colaboración en el área de los estudios computacionales.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Esperamos desarrollar la parte de Biología celular dentro de la línea específica de Oncología Clínica Experimental del Área 1.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Fortalecer nuestra colaboración con los siguientes grupos de investigación:

- 1) del Dr. Fernando Gandía Herrero, del Grupo de Bioquímica y Biotecnología Enzimática, perteneciente al Área 7 del IMIB. El Dr. Gandía es un experto, entre otros aspectos, en el uso como modelo del gusano *C. elegans* de estudios in vivo.
- 2) del Dr. José Luis Cenis Anadón, del Equipo de Biotecnología del IMIDA en el campo de las nanopartículas como transportadoras de antitumorales metálicos. El Dr. Cenis cuenta a su vez con colaboradores en el IMIB.
- 3) del Dr. José Carlos García-Borrón Martínez, del Equipo de "Control molecular de la proliferación y diferenciación" del IMIB, dada su amplia experiencia en el estudio de melanoma.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Preparación de nuevos fármacos basados en metales nobles para:

1. combatir células madre cancerígenas y cánceres resistentes
2. su aplicación en diagnóstico mediante bioimagen óptica (teragnostia)
3. su uso en la terapia fotodinámica del cáncer.

Además, se espera mantener el crecimiento del grupo y su reciente consolidación como grupo dentro del IMIB.

2.7. Patología Molecular y Farmacogenética

Código y nombre del grupo:

E111 - Patología Molecular y Farmacogenética

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Pablo Conesa Zamora
- Especialista en análisis clínicos en Hospital General Universitario Santa Lucía; Profesor de Medicina en la UCAM; Investigador Principal y líder del grupo de investigación en Patología molecular y farmacogenética.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Hospital General Universitario Santa Lucía
 - Teléfono: 968 238 600 Ext. 951 615
 - E-mail: pablo.conesa@carm.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Caracterización molecular de variantes histológicas de cáncer colorrectal y lesiones precursoras.
- Identificación y caracterización de biomarcadores y dianas moleculares con utilidad clínica en cáncer colorrectal.
- Descubrimiento, diseño y caracterización de nuevos compuestos con actividad anti-invasora y anti-metastásica en subtipos de cáncer con mal pronóstico.
- Caracterización de la microbiota asociada con enfermedades gastrointestinales empleando herramientas de análisis masivo.
- Identificación de biomarcadores con utilidad en el diagnóstico y pronóstico de lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino.
- Estudio de marcadores moleculares con utilidad en el manejo del paciente con patología cardiovascular.
- Utilización de ADN circulante para la monitorización de respuesta terapéutica en tumores sólidos.

- Identificación de nuevos factores genéticos implicados en la respuesta terapéutica a anticuerpos monoclonales en enfermedades crónicas inflamatorias de tipo reumático y gastrointestinal.
- Caracterización de factores genéticos implicados en respuesta terapéutica frente a la hipertensión
- Identificación de nuevos factores genéticos implicados en la respuesta terapéutica a anticuerpos monoclonales frente neoplasias hematológicas.
- Identificación de polimorfismos de susceptibilidad a enfermedad inflamatoria crónica y neoplasias.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº PUBLICACIONES	IMPACTO
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	3	19,44
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	4	23,07
HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL (ÁREA 1)	2	8,24
TECNOLOGÍAS DE MODELADO, PROCESAMIENTO Y GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO (ÁREA 7)	1	5,54
BASES CLÍNICAS, TECNOLÓGICAS, CELULARES Y MOLECULARES EN MEDICINA DIGESTIVA (ÁREA 3)	2	4,48
CARDIOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	2	6,98
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDEDES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	3	11,51
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	1	6,13
TROMBOEMBOLISMO VENOSO (ÁREA 1)	1	6,13
FISIOLOGÍA MÉDICA (ÁREA 2)	1	4,69

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Dra. I. Luque Fernández. Departamento de Química Física, Universidad de Granada. Estudios de interacción proteína-fármaco mediante termofluor.
- Dr. J. Sainz Pérez. Centro Pfizer Genyo. Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Granada. Estudios farmacogenéticos en enfermedad inflamatoria crónica.
- Dr. R. Jover Martínez. Servicio Digestivo. Hospital Clínico de Alicante. Estudios biomarcadores en cáncer de colon.
- Dra. I. Martínez de Castro Martín. Centro Nacional de Biotecnología, Madrid. Caracterización de compuestos anti-citoesqueleto en procesos de diseminación viral

Empresas españolas:

- Eurofins Villapharma Research. Estudio de nuevos fármacos anti-fascina.
- Astra Zeneca. Identificación de biomarcadores en Oncología
- Roche Tissue. Identificación de biomarcadores en Oncología.
- Civagen. Patología Digital

Grupos extranjeros

- Dr. O. Slaby. Central European Institute of Technology (CEITEC) and Masaryk Memorial Hospital, Brno, República Checa. Caracterización de miRNA en cancer colorrectal
- Dr. M. Mäkinen. Oulu University Hospital. Finlandia. Caracterización molecular del cáncer colorectal.
- Dra. T.Salo. Oulu University, Finlandia. Estudio de invasión tumoral empleando modelos tisulares 3D.
- Dr. Enrico Luchinat. Nuclear Magnetic Resonance Core. Universidad de Florencia, Italia. Screening de compuestos anti-fascina mediante RMN
- Dra. C. Birck. Instituto de Genética y Biología Molecular y Celular (IGBMC). Estrasburgo, Francia. Screening de compuestos anti-fascina mediante termoforesis microescala.
- Dr. JP von Kries. Unidad de Screening, Instituto Leibniz de Farmacología Molecular, Berlín. Ensayos automatizados para estudios funcionales de compuestos químicos en líneas celular
- Dr. D. Barh. Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology (IIOAB), West Bengal, India. Validación en tejido de marcadores obtenidos in silico.
- Dra. Ana Conesa. Department of Microbiology and Cell Science. Universidad de Florida, Gainesville, EEUU. Caracterización molecular del cáncer colorrectal.
- Dra. V. Whitehall. Greater Brisbane Clinical School. Faculty of Medicine. Brisbane Australia. Caracterización molecular del cáncer colorrectal y lesiones precursoras.
- Dra. F. Guadagni. Departamento de Oncología Médica. Hospital San Raffaele, Roma, Italia. Identificación de algoritmos de respuesta a quimioterapia en pacientes con cáncer colorrectal.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Papel de la microbiota en carcinogénesis colorrectal.
- Evaluación de efecto anti-tumoral de compuestos químicos en modelos murinos

- Desarrollo y caracterización de organoides
- Evaluación de la respuesta inmune en subtipos histológicos de cáncer colorrectal
- Caracterización del efecto de fármacos anti-fascina en tumores diferentes al colorrectal
- Colaboración con la industria para la síntesis y caracterización de nuevos compuestos anti-tumorales
- Realización de ensayos clínicos fase I y II de fármacos reposicionados con nuevas actividades anti-tumorales
- Evaluación de respuesta terapéutica en pacientes con cáncer colorrectal con tratamientos combinados
- Estudios de utilidad pronóstica y terapéutica del análisis de alteraciones genéticas en ADN libre circulante
- Aislamiento y caracterización de exosomas en sangre

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

- Dr. A.J. Trujillo Santos. ÁREA 1. HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA CLÍNICO - EXPERIMENTAL. GENÉTICA CLÍNICA. GRUPO TROMBOEMBOLISMO VENOSO. HOSPITAL Santa Lucía. Estudio estadísticos y de enfermedades cardiovasculares.
- Dr. F. Ayala de la Peña. ÁREA 1. HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA CLÍNICO - EXPERIMENTAL. GENÉTICA CLÍNICA. GRUPO DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL. Hospital Morales Meseguer. Estudios de marcadores en tejido de tumor sólido.
- Dr. J. Cabezas. ÁREA 1. HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA CLÍNICO - EXPERIMENTAL. GENÉTICA CLÍNICA. GRUPO TERAPIAS MOLECULARES Y BIOMARCADORES DE TUMORES SÓLIDOS. Hospital Virgen de la Arrixaca. Estudios de evaluación de compuestos anti-tumorales en modelos animales.
- Dr. Á. Esteban Gil. ÁREA 7. BIOTECNOLOGÍA. APLICACIONES SANITARIAS DE BIOCENCIAS. GRUPO TECNOLOGÍAS DE MODELADO, PROCESAMIENTO Y GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO. Edificio LAIB, IMIB-La Arrixaca. Estudios bioinformáticos de integración de datos ómicos en cáncer.
- Dra. M.L. Cayuela Fuentes. ÁREA 3. ENFERMEDADES DIGESTIVAS Y ENDOCRINO-METABÓLICAS. GRUPO CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES. Unidad AECC, Hospital Virgen de la Arrixaca. Estudios de evaluación de compuestos anti-tumorales en modelos animales.

- Dr. R. Robles. ÁREA 3. ENFERMEDADES DIGESTIVAS Y ENDOCRINO-METABÓLICAS GRUPO CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES. Hospital Virgen de la Arrixaca. Estudios de marcadores en cáncer colorrectal metastásico
- Dr. F.J. Nicolás Villaescusa. ÁREA 6. INMUNOLOGÍA, MICROBIOLOGÍA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS. GRUPO TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR. Hospital Virgen de la Arrixaca. Estudios celulares para evaluar la actividad de compuestos químicos sobre el citoesqueleto.
- Dr. M. Muro. ÁREA 6. INMUNOLOGÍA, MICROBIOLOGÍA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS. GRUPO INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA. Hospital Virgen de la Arrixaca. Estudios farmacogenéticos y de susceptibilidad en enfermedad inflamatoria intestinal
- Dr. V. Mulero. Departamento de Biología Celular e Histología. Universidad de Murcia. Desarrollo modelo animal para el estudio de alteraciones del sistema hemostático.
- Dra. S. Montoro García. Cátedra de Riesgo Cardiovascular. Universidad Católica de Murcia (UCAM). Estudios celulares y microscópicos para evaluar la actividad de compuestos químicos sobre células tumorales.
- Dr. H. Pérez. Departamento de arquitectura computacional. Facultad de Informática. Universidad Católica de Murcia (UCAM). Estudios de docking para la identificación y diseño de compuestos con actividad anti-metastásica
- Dr. J.L. Alonso. ÁREA 6. INMUNOLOGÍA, MICROBIOLOGÍA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS. GRUPO ONCOLOGÍA CLÍNICA Y TRASLACIONAL *Desarrollo de ensayos clínicos con reposicionamiento de fármacos*

Previsión de los posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Identificación de nuevos marcadores séricos de metástasis en cáncer colorrectal
- Descubrimiento y patente de nuevos compuestos con actividad anti-fascina.
- Desarrollo de nuevos sistemas diagnósticos, pronósticos y de eficiencia terapéutica en cáncer colorrectal y de pulmón
- Identificación de factores genéticos implicados en la variabilidad de respuesta a anticuerpos monoclonales en enfermedad inflamatoria intestinal
- Identificación de perfiles diferenciales de respuesta inmune entre diferentes subtipos de cáncer colorrectal.

- Caracterización de especies bacterianas implicadas en cáncer y su participación en la regulación génica de células humanas de la mucosa colónica
- Establecimiento de sistemas de screening de fármacos anti-tumorales empleando cultivos primarios.
- Identificación y caracterización de nuevos marcadores de riesgo coronario
- Empleo inteligencia artificial en el análisis de imágenes histológicas para la obtención de algoritmos diagnósticos y pronósticos en cáncer
- Realización de ensayos clínicos con fármacos reposicionados en el tratamiento del cáncer basado en la presencia de biomarcadores

Estas líneas quedan enmarcadas dentro del grupo ya consolidado del IMIB.

3. ÁREA DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS

- Coordinadora: Encarna Guillén Navarro
- Jefa de Sección de Genética Médica del Servicio de Pediatría del HCUVA; Profesora Titular de Pediatría de la UMU; Investigadora Principal del grupo de investigación en Pediatría del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Hospital General Universitario Virgen Arrixaca. Universidad de Murcia (edificio LAIB).
 - Teléfono: 968369042
 - E-mail: encarna.guillen@carm.es

Este Área está conformada por siete grupos de investigación, que colaboran activamente con varios grupos de otras áreas. Dos grupos son emergentes (E120 y E121), un grupo tiene un carácter fundamentalmente epidemiológico (C020), el grupo (C021) realiza su labor en investigación clínica, otros dos (C002) tienen un carácter más multidisciplinar combinado líneas de investigación fundamental con líneas de mayor investigación traslacional. Además, se han incorporado dos grupos clínicos asociados (E162 y E123). Analizando la producción en los últimos 5 años el grupo (C021) ha pasado a ser Clínico Asociado.

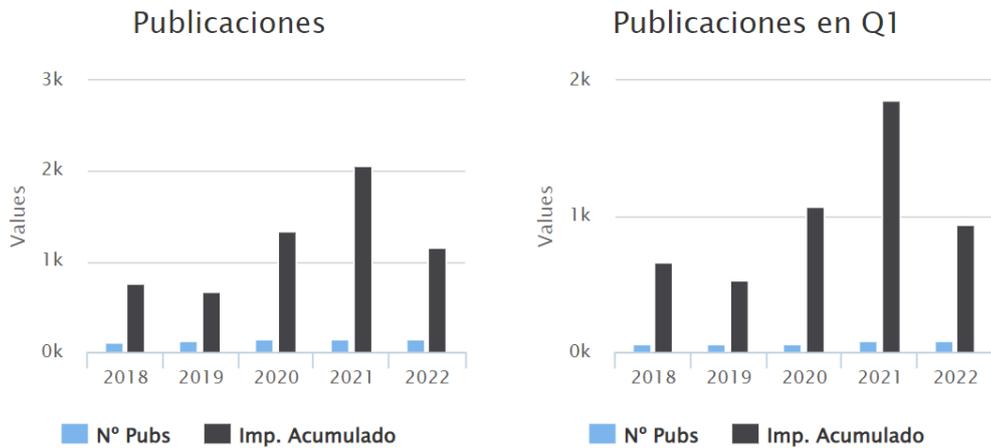
Área 2. Enfermedades cardiovasculares y respiratorias		
Tipología Grupo	Nombre de grupo	Responsable de grupo
Consolidados		
C002	Cardiología Clínica y Experimental	Domingo Andrés Pascual Figal
C020	Investigación en Pediatría	Luis García-Marcos Álvarez
Emergentes		
E120	Aerobiología y Toxicología Ambiental	Stella Moreno Grau
E121	Fisiología Médica	Isabel Hernández
Clínicos Asociados		

C021	Terapias Respiratorias en la Insuficiencia Respiratoria Aguda	Andrés Carrillo Alcaraz
E162	Grupo de investigación en enfermería en avances en pruebas funcionales respiratorias	Mónica Ballester Martínez
E123	Investigación y desarrollo en Cirugía Cardiovascular	Sergio Juan Cánovas López

El área presenta el 56% de su personal investigador con actividad asistencial, siendo la distribución del personal investigador del área por género balanceada:



La viabilidad científica del área se sustenta en que 18 investigadores principales a cargo de proyectos competitivos y 8 investigadores responsables de ensayos clínicos, que se traduce en una intensa productividad de sus grupos en los últimos 5 años:



En estos últimos años la excelente y significativa productividad científica de esta área de investigación queda reflejada en su extenso repertorio de artículos publicados, la participación de sus investigadores con abundantes proyectos de investigación obtenidos en concurrencia competitiva y la extensa producción presentada a congresos nacionales e internacionales.

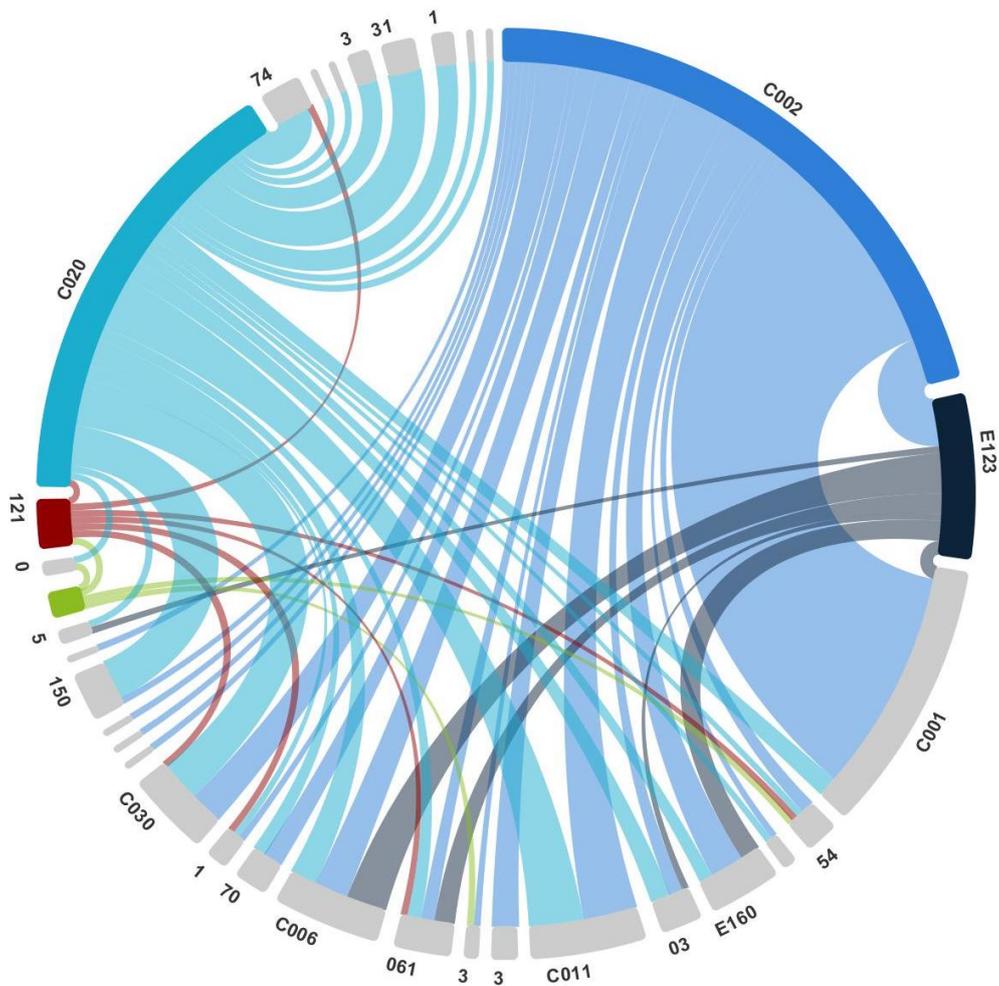
Líneas de investigación estratégicas priorizadas

1. Investigación traslacional en Cardiología y Cirugía cardiovascular.
2. Insuficiencia cardiaca: mecanismos, biomarcadores, terapias y ensayos clínicos de intervención
3. Genética y cardiopatías familiares
4. Aterosclerosis, trombosis y enfermedad coronaria
5. Investigación en Enfermedades Raras y medicina genómica.
6. Prevención primaria del asma.

7. Aeroalergenos.
8. Ventilación no invasiva.
9. Pruebas funcionales y cuidados en laringuectomía.
10. Fisiopatología de la preeclampsia, programación fetal, hipertensión y diabetes.

Interacciones entre los grupos del Área y con otras Áreas

Como se puede observar en el gráfico, en los últimos 5 años existe una intensa interacción entre los grupos que conforman el Área 2, que se manifiesta por ejemplo al tener publicaciones conjuntas. De forma similar hay una intensa colaboración de diferentes grupos de nuestra área con otros integrados en otras áreas del IMIB. El siguiente esquema muestra las interacciones de los grupos de investigación del Área 2, representadas por el número de publicaciones conjuntas con otros grupos durante los últimos 5 años:



C002: CARDIOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL
C020: INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA
E120: AEROBIOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA AMBIENTAL
E121: FISIOLÓGÍA MÉDICA
E123: INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

Objetivos científicos del Área

Generales:

1. Aumentar captación de fondos nacionales y europeos
2. Incrementar sinergias entre los grupos y otras áreas del IMIB y otros institutos.
3. Potenciar ensayos clínicos
4. Mejorar la formación y divulgación
5. Seguir colaborando con asociaciones de pacientes
6. Incorporar los Ensayos Clínicos en Atención Primaria en Pediatría.

Específicos:

Investigación en Pediatría:

1. Mantener la explotación de datos obtenidos en los estudios "Global Asthma Network" (GAN), "Nutrition in Early Life and Asthma" (NELA), y Función Pulmonar en Lactantes; y poner en marcha, integrando "Función Pulmonar y "NELA", la visita de los 7-8 años de la cohorte NELA.
2. Avanzar en la aplicación de la medicina genómica y personalizada de precisión en enfermedades raras y casos sin diagnóstico

Previsión de desarrollo

- Nuevas tecnologías de ablación en arritmias, con especial atención a la crioablación.
- Investigación básica sobre análisis de señal y modelado matemático en arritmias, desfibriladores implantables y fibrilación ventricular; monitorización electrocardiográfica prolongada.
- Consolidar el cultivo de cardiomiocitos y el modelo animal de infarto agudo e insuficiencia cardíaca (aguda y crónica) como plataforma transversal de investigación básica con traslación a patentes especialmente dentro de la terapia farmacológica cardiovascular.
- Consolidar la investigación clínica en insuficiencia cardíaca, dentro de redes y nodos tanto nacionales como internacionales con un enfoque colaborativo, y participar activamente en el desarrollo de biobancos, ensayos clínicos, registros epidemiológicos, desarrollo de biomarcadores y evaluación de nuevas tecnologías.
- Profundizar estudios genotipo-fenotipo en miocardiopatías y canalopatías.
- Incluir nuevas técnicas de diagnóstico molecular como la secuenciación masiva en cardiopatías hereditarias útiles en la identificación de marcadores clínicos y genéticos de muerte súbita en miocardiopatías y canalopatías.
- Investigación en técnicas de diagnóstico intracoronario: IVUS, OCT, FFR, TAC multicorte en patología coronaria y estructural.
- Trombosis del stent, disminución de la doble antiagregación. Bioabsorbibles.
- Técnicas centradas en el remodelado intersticial, vascular y miocárdico, tanto a nivel tisular como el estudio de muestras periféricas, incluyendo las técnicas de estudio de la calcificación vascular.
- Estudio de la trombosis arterial, desde aspectos clínicos y epidemiológicos hasta estudios fisiopatológicos a nivel celular y molecular.
- Investigar nuevos métodos de evaluación para el diagnóstico y la evaluación de la repercusión funcional de diferentes patologías estructurales.
- Cohorte nutrición y asma: Se está terminando de planificar una cohorte de embarazadas (unas 1000) para seguir a sus hijos al menos hasta los 7 años, en la que el objetivo fundamental es relacionar la dieta durante el embarazo y la infancia con las sibilancias y asma en los niños. Se estima el comienzo del estudio de campo a principios de 2013.
- Global Asthma Network: Tras el "Global Asthma Report" (www.globalasthmareport.org) a finales de 2011, e inició una colaboración entre ISAAC y la "Internacional Union Against Tuberculosis and Lung Diseases" por la que se ha creado el "Global Asthma Network" (www.globalasthmanetwork.org) con el objetivo de mejorar el cuidado del asma globalmente, con especial hincapié en los países de renta media y baja, por medio de la

vigilancia epidemiológica, colaboración en la investigación, capacitación y acceso a medicinas de calidad.

- Estudio de las alteraciones de la función renal y de la presión arterial durante el envejecimiento como consecuencia de la disminución del número de nefronas durante el periodo nefrogénico. También se analizarán los mecanismos responsables de que estas alteraciones sean mucho mayores en machos que en hembras.
- Alteraciones en la regulación del flujo sanguíneo uterino y renal durante la gestación y su relación con la preeclampsia.

3.1. Cardiología Clínica y Experimental

Código y nombre del grupo:

C002– Cardiología Clínica y Experimental

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Domingo Andrés Pascual Figal
- Jefe de Servicio de Cardiología del HCUVA; Catedrático de Cardiología de la UMU; Investigador Principal del grupo de investigación en Cardiología Clínica y Experimental del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Servicio Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena S/N. 30120 El Palmar. Murcia; Universidad de Murcia (edificio LAIB).
 - Teléfono: 968 369 445
 - E-mail: dpascual@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

1. Línea de investigación clínica y traslacional en cardiología

- Estudio del sST2 como diana terapéutica para prevenir el remodelado cardiaco adverso. La identificación de los elementos que participan en la modulación del sST2 en el IAM nos permitirá desarrollar estrategias para disminuir la expresión de sST2 y frenar la progresión del remodelado miocárdico adverso tras IAM.

- Identificación de nuevos marcadores implicados en la fisiopatología del remodelado cardiaco adverso y la aparición de arritmias ventriculares implicadas en la muerte súbita tras el infarto agudo de miocardio. El hallazgo de nuevos marcadores complementarios a la FEVI permitirá predecir muerte súbita arrítmica, con elevado valor predictivo negativo o positivo, y mejorar la indicación del implante de DAI tras un infarto agudo de miocardio (IAM) y FEVI deprimida.
- Estudio de las vías de toxicidad de las antraciclinas en los cardiomiocitos, y posibles moléculas diana para evitarlo. Esta línea de investigación ha generado colaboraciones con otros grupos de investigación de la Universidad de Murcia.
- Estudio de la relación entre la mutación somática TET2 y la evolución clínica desfavorable de pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida. Este estudio es de gran interés pues puede aportar información novedosa acerca del papel de las mutaciones somáticas de células progenitoras hematopoyéticas y su expansión clonal en la progresión de la insuficiencia cardiaca. Es un estudio que está en progreso y que generará futuras colaboraciones entre CNIC y nuestro grupo.
- Estudio de la fracción de eyección en pacientes con insuficiencia cardiaca. Esta línea de investigación ha dado lugar a numerosas publicaciones propias y en colaboración con otros centros nacionales, así como ha generado proyectos de investigación en marcha en la actualidad y nuevas oportunidades para el futuro. Esta línea está muy relacionada con el estudio del NT-ProBNP en el manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca, muy estudiado por el grupo.
- Estudio del uso de colchicina en insuficiencia cardiaca aguda, dentro de un ensayo clínico multicéntrico, dentro de un proyecto de investigación clínica independiente del ISCIII.
- Estudio sobre la retirada de medicación en pacientes respondedores a la terapia de resincronización dentro de un proyecto de investigación en salud del ISCIII.
- Estudio del impacto del uso de iSGLT2 (dapagliflozina) en el remodelado auricular de pacientes con insuficiencia cardiaca.
- Estudio para validar la capacidad de una aplicación electrónica, desarrollada con técnicas de inteligencia artificial para que, mediante el análisis de la voz humana, captada vía teléfono o Web (PC o dispositivo móvil) pueda identificar con una alta sensibilidad y especificidad pacientes con IAMCEST e insuficiencia cardiaca aguda.
- Estudio para evaluar la utilidad de un nuevo biomarcador para el diagnóstico temprano de miocarditis aguda.

2. Línea de trombosis arterial y remodelado intersticial

- Biomarcadores en la cardiopatía isquémica aguda: valor pronóstico.

- Trombosis en cardiopatía isquémica aguda. Importancia de las características estructurales y funcionales del trombo.
- Análisis de marcadores clínicos, bioquímicos y ecocardiográficos de la patología miocárdica: isquemia y reperfusión
- **Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVK) en la fibrilación auricular (FA).** La terapia anticoagulante reduce el riesgo de tromboembolismo y mortalidad asociado a la FA, pero es esencial asegurar una buena calidad en el tratamiento. Se está trabajando en la evaluación de la calidad de la anticoagulación medida con el tiempo en rango terapéutico y su relación con los eventos adversos, en la investigación de factores asociados a una baja calidad de la anticoagulación con AVK, y en el desarrollo y validación de escalas y herramientas clínicas para evaluar la calidad de la anticoagulación y predecir los pacientes con pobre respuesta al tratamiento con AVK.
- **Uso, predictores y eficacia de los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs).** Los ACODs son la alternativa al tratamiento anticoagulante con AVK en los pacientes con FA y existen diferentes variables clínicas y analíticas asociadas con su utilización. Este grupo trabaja activamente en métodos para predecir el efecto de estos ACODs sobre población anticoagulada con AVK y conocer la estimación del efecto absoluto y relativo de su uso.
- **Análisis traslacional sobre mecanismos de daño vascular, disfunción endotelial y fibrosis.** Se pretende conseguir una mejor caracterización del substrato subyacente de las enfermedades cardiovasculares mediante la caracterización tisular, la detección de alteraciones funcionales y la identificación de remodelado cardiaco y fibrosis, mediante la evaluación de técnicas de imagen cardiaca (resonancia, tomografía computerizada y ecocardiografía).
- Anticoagulación en los pacientes con enfermedad valvular y aplicación de la clasificación Evaluated Heartvalves, Rheumatic or Artificial (EHRA).
- Uso de biomarcadores en la predicción de FA. Se están estudiando nuevos biomarcadores relacionados con la disfunción endotelial, inflamación y fibrosis auricular. En este momento, hay una línea de investigación en activo sobre el ictus criptogénico con la monitorización prolongada de ECG y el análisis de diferentes biomarcadores vasculares.
- Utilización de biomarcadores de remodelado miocárdico y relación con FA tras cirugía de revascularización coronaria.
- Evaluación del riesgo de eventos trombóticos de los pacientes con patología vascular y fibrilación auricular.
- Factores de riesgo cardiovascular. Dado el carácter multidisciplinar de este equipo, se trabaja activamente en el diagnóstico precoz de las enfermedades cardiovasculares, incluyendo caracterización tisular, detección de alteraciones funcionales y remodelado. La finalidad es modificar el curso de la enfermedad desde la prevención primaria y posterior prevención secundaria tras un evento como parte de la rehabilitación cardiovascular.

- Impacto y epidemiología de los factores de riesgo cardiovascular en prevención secundaria de los pacientes con eventos cardiovasculares. El HCUVA donde trabaja el equipo de investigación es centro de referencia en Cardiología y Cirugía Cardiovascular, atendiendo a una gran parte de la población que ya ha sufrido un evento cardiovascular, por lo que el manejo integral del paciente en los programas de rehabilitación vascular es esencial.
- **Influencia del manejo integral y multidisciplinar de las enfermedades cardiovasculares.** Se pretende ofrecer un manejo integral del paciente a través de programas educativos y consultas de rehabilitación cardíaca. Además, gracias al desarrollo de nuevas tecnologías, el grupo está incorporando el uso de la inteligencia artificial, con el objetivo de mejorar la predicción de futuros eventos cardiovasculares.
- Análisis de la agregabilidad y efectividad de los antiagregantes en pacientes con síndrome coronario agudo. Conocer las vías de activación plaquetaria y las dianas así como la respuesta de los pacientes a la terapia antiagregante.
- Papel de los test de función plaquetaria en la predicción de las complicaciones hemorrágicas en la cirugía. El grupo está trabajando en el análisis de la agregabilidad de los pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca para disminuir el riesgo hemorrágico del procedimiento.
- Evaluación de la reactividad plaquetaria en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática que serán intervenidos de implante valvular aórtico percutáneo (TAVI) y utilización de nuevos esquemas terapéuticos.
- Adaptación cardíaca al buceo: posibles causas del edema de pulmón de inmersión.
- Afectación miocárdica en pacientes con enfermedad de Fabry sin manifestaciones fenotípicas. Papel diagnóstico de los biomarcadores.
- **Estudio del tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19.** Conocer el impacto en la hospitalización, resultados clínicos y mecanismos biológicos implicados del tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19.
- **Estudio de la microbiota y su relación con las enfermedades cardiovasculares.** La obesidad es un factor de riesgo independiente bien establecido para el tipo más común de arritmia: la FA. En los pacientes obesos, los factores de riesgo como hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia y enfermedad arterial coronaria y las alteraciones del sustrato auricular (infiltraciones de grasa epicárdica, fibrosis auricular y aumento de la inflamación local debido a un incremento de las adipocitoquinas y las citocinas proinflamatorias) están relacionados con el desarrollo de la FA. Por ello, el estudio de los perfiles metabólicos y de inflamación en estos pacientes es de gran utilidad clínica.

3. Línea de cardiopatías familiares y muerte súbita

- A nivel clínico estudiamos los marcadores clínicos de mal pronóstico. Estrategias de prevención y desarrollo de scores de estratificación de riesgo de muerte súbita en cardiopatías hereditarias.

- A nivel clínico-genético estudiamos la patogenicidad de variantes genéticas y su correlación con el fenotipo clínico. Búsqueda de nuevas variantes y nuevos genes implicados en patología cardiaca.
- A nivel funcional desarrollamos modelos celulares y animales para el estudio del comportamiento de determinadas variantes genéticas causantes de cardiopatía humana.
- Modelos inducidos en pez cebra y modelos espontáneos (no inducidos) felino y canino de miocardiopatías.
- Terapia génica. Desarrollo de compuestos encaminados a la corrección de defectos genéticos por medio de la edición génica en cultivos primarios de miocardiocitos con mutaciones fundadoras humanas.

4. Línea de diagnóstico intracoronario e intervencionismo cardiaco percutáneo

- Asistencia al SCACEST.
- Stents fármacoactivos: Resultados en diferentes poblaciones y lesiones (diabéticos, infarto, ancianos...), Plataformas bioabsorbibles, Trombosis de stents.
- Técnicas de Diagnóstico Intracoronario.
- Abordaje de lesiones calcificadas. Uso de la aterectomía rotacional.
- Tratamiento de oclusiones coronarias crónicas.
- Disecciones coronarias espontáneas.
- Complicaciones del intervencionismo percutáneo.
- Tratamiento percutáneo de la estenosis aórtica.

5. Línea de arritmias

- Modelado "in silico" de propagación de la señal eléctrica miocárdica y de la génesis de electrogramas, tanto con señal sintética como real.
- Análisis de señal eléctrica cardíaca, sobre ECG de superficie y sobre electrogramas intracavitarios (en concreto, EGMs obtenidos de los desfibriladores implantables).
- Participación en ensayos clínicos internacionales sobre terapia de resincronización (estudio Adpt-Response) y en registros de ablación e implante de dispositivos (Registros del grupo del Ritmo de la SEC)

6. Línea de imagen médica

La evolución de los métodos de imagen para la evaluación estructural y funcional del corazón ha permitido avanzar en el diagnóstico precoz de las enfermedades cardiovasculares. El análisis de la caracterización tisular, la detección de alteraciones funcionales precoces y del remodelado de

las cavidades, están permitiendo un mejor control de la evolución de las enfermedades y establecerse como herramienta imprescindible en la monitorización de la aplicación de nuevas terapias o de nuevas indicaciones de tratamientos existentes.

La Unidad da soporte a todos los ensayos clínicos, trabajos y líneas de investigación que requieren de un estudio cardiaco mediante ecocardiografía en sus distintas modalidades, ergoespirometría, resonancia cardiaca y tomografía axial computarizada. De esta forma participamos en ensayos que dirige cirugía cardiovascular (AVATAX, INDURE, PERCEVAL, TENDYNE) cardiología (ARRAY-797, MAVA-LTE, FAISCA. MODA, GOLDILOX, RELIEV, REMOVE, CARDIOFAV, SAPIEN3ULTRA) y oncohematología entre otros.

En apoyo al CSUR de cardiopatías familiares de la Arrixaca, la Unidad de Imagen colabora en el desarrollo de protocolos de evaluación para el diagnóstico precoz de enfermedades hereditarias, estableciendo correlaciones entre la afectación genética y la expresión fenotípica. De igual manera en el establecimiento de procedimientos de evaluación funcional que permiten explicar los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la limitación funcional y la investigación de nuevos métodos de evaluación para el diagnóstico y la evaluación de la repercusión funcional de diferentes patologías estructurales.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº publicaciones	Impacto
HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL (ÁREA 1)	48	196,02
INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN CIRUGÍA CARDIOVASCULAR (ÁREA 2)	3	3,77
INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA (ÁREA 5)	1	4,69
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	1	1,94
PATOLOGÍA INFECCIOSA, MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Y MEDICINA TROPICAL (ÁREA 6)	4	9,10
NEUROCIENCIA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 4)	1	11,63
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	3	10,76
TERAPIAS MOLECULARES Y BIOMARCADORES DE TUMORES SÓLIDOS (ÁREA 1)	7	37,04
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	1	8,20
TECNOLOGÍAS DE MODELADO, PROCESAMIENTO Y GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO (ÁREA 7)	3	42,70

INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	4	16,29
PATOLOGÍA MOLECULAR Y FARMACOGENÉTICA (ÁREA 1)	2	6,98
NUTRICIÓN (ÁREA 3)	4	16,86
FISIOLOGÍA MÉDICA (ÁREA 2)	1	3,30
BIOMEMBRANAS Y SEÑALIZACIÓN CELULAR (ÁREA 7)	1	3,37
FARMACOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR (ÁREA 4)	1	4,18
OBESIDAD Y METABOLISMO (ÁREA 3)	1	2,47
MEDICINA LEGAL Y FORENSE. LEGISLACION SANITARIA (ÁREA 5)	1	3,11
FISIOLOGÍA REPRODUCTIVA Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA (ÁREA 7)	1	6,05
BASES CLÍNICAS, TECNOLÓGICAS, CELULARES Y MOLECULARES EN MEDICINA DIGESTIVA (ÁREA 3)	1	2,28
METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD (ÁREA 5)	1	3,84

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Nuestra importante relación con los siguientes grupos de investigación en el ámbito nacional e internacionales nos ha supuesto gran movilidad e intercambio entre nuestros grupos, enriqueciendo enormemente nuestro conocimiento y labor científica.

- Hospital Germans Trias I Pujol e Institut del Cor Germans Trias i Pujol. Grupo de Investigación en Insuficiencia Cardíaca y regeneración cardíaca (ICREC).
- Centro de Investigación Biomédica en Red. Grupo de Enfermedades Cardiovasculares – CiberCV.
- Grupos del Proyecto Intramural. Estudio CORDELIA.
- Grupos del Proyecto Intramural. Estudio FAISCA.
- Grupos de la Plataforma de Medicina de Precisión Cardiovascular en Red – PMPcv.net. (Coordinadores).
- Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares - CNIC (COORDINADOR); Hospital Germans Trias I Pujol; Hospital Clínico San Carlos, Madrid; Hospital Clínico De Salamanca; Hospital General De Valencia. (Registro prospectivo sobre miocarditis)
- Hospital Clínico de Barcelona; Hospital de la Línea (ABPM on HFPEF Global Registry).
- Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares; Hospital Germans Trias i Pujol; CIMA, Clínica Universidad de Navarra. En el estudio de la relación entre la mutación somática TET2 y la evolución clínica desfavorable de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, en el que participamos como coordinadores junto al CNIC.
- Línea de fibrilación auricular. Liverpool Centre for Cardiovascular Science (Profesor Gregory Lip).
- Centro de Investigación Médica Avanzada, Pamplona. Dentro del marco CIBER, sobre vasculopatía periférica.

- Estudio multicéntrico sobre cardiopatía isquémica en el anciano, estudio de la fragilidad. Sección de cardiopatía isquémica de la Sociedad Española de Cardiología.
- Grupo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. Estudio del paciente con síndrome coronario agudo y tratamiento anticoagulante.
- Grupo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. Tratamiento antitrombótico peri-procedimiento.
- Departamento de Cardiología, Hospital General Universitario de Alicante y departamento de Cardiología, Hospital General Universitario de Elche, Alicante. Estudio sobre el tratamiento antiagregante en el síndrome coronario agudo. Estudio ACHILLES.
- Sociedad Española de Cardiología. Estudio del tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular. Estudio FANTASIA.
- Sociedad Española de Cardiología. Estudio sobre la predicción de la calidad de la anticoagulación en la fibrilación auricular. Estudio SULTAN
- Sociedad Española de Cardiología. Estudio sobre el beneficio a nivel vascular del tratamiento con rivaroxaban. Estudio EMIR.
- Estudio multicéntrico de investigación titulado "tako-tsubo. Brain-proyect. Estudio para identificar los mecanismos psicológicos, neuropsicológicos y neurofisiológicos del síndrome de TAKO-TSUBO.
- Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Española de Oncología y Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Estudio multicéntrico sobre tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular y cáncer.
- Universidad de la Sapienza de Roma. Anticoagulación en los pacientes con enfermedad valvular y aplicación de la clasificación Evaluated Heartvalves, Rheumatic or Artificial (EHRA).
- Investigating genetic and mechanistic interactors in familial cardiomyopathy through advanced disease modelling. Fundació La Marató de TV3. 2016-18. Colaboración con 2 prestigiosos grupos, Dr. Raya del Institut de Bioenginyeria de Catalunya (Barcelona) y el Dr. De la Pompa del Centro Nacional de Investigación Cardiovascular (CNIC) (Madrid).
- Study of the genetic and mechanistic interactions in familial Cardiomyopathy through advance disease modelling. Instituto de Salud Carlos III (SAF2015-71863-REDT). 2016-18. Colaboración con 4 prestigiosos grupos, Dr. Raya del Institut de Bioenginyeria de Catalunya (Barcelona), Dr. De la Pompa from CNIC (Madrid), Dr. Pérez Pomares (Universidad de Malaga) y Dr. García Pavía (Hospital Puerta de Hierro, Madrid).
- Proyecto. "Covid-19 en pacientes con insuficiencia cardiaca y cardiopatías familiares". IP: Juan Ramón Gimeno Blanes. Investigadores colaboradores: Lorenzo Monserrat Iglesias, Carlos Peña Gil, Elias Grande Cásedas, María Sabater Molina, Roberto Barriales Villa, Pedro Jorge Marcos Rodríguez, Tomás Ripoll Vera, Pablo García Pavía, Adrián Fernández, Ainhoa Robles Mezcuca, Ana Isabel Rodríguez Serrano, Carmen Muñoz Esparza, David Vaqueriza Cubillo, Eduardo Villacorta Argüelles, José Rodríguez Palomar, Elena Dankovtseva, Esther Zorio Grima, Fernando Domínguez Rodríguez, Francisco Calvo Iglesias, Iria Andrea

- González García, José Carlos Sánchez Martínez, Luis Ruiz Guerrero, Maria Angeles Espinosa Castro, María Gallego Delgado, María I. García Alvarez, María Victoria Mogollón Jiménez, Olga S. Chumakova, Jesús Piqueras Flores, Maria Isabel González del Hoyo, Josefa Sanchez Galian, Ana García Álvarez, Maria Luisa Peña Peña, Alejandro Rodríguez Vilela, Maria Eugenia Fuentes, Lucas Tojal Sierra, Joaquina Belchi Navarro, Guillem Llopis Gisbert, Sergio Luengo Pérez, Vicente E. Climent Payá, Pablo Revilla Martí, Maria Victoria Moreno Flores, Juan Jimenez Jaimez, Francisco José Bermúdez Jiménez, Marco Merlo, Julia Martínez Solé, Naida Bulaeva, Arsonval Lamounier, Martón Ortiz Genga, Christian Ganoza, Ruben Jara Rubio. Silvia Sánchez, Carlos Albacete, Jose Higino de Gea, Elisa García Vázquez, Carlos Galera, Encarnación Moral, Alicia Hernández Torres, Helena Albendín, Aylen Roura, Asunción Iborra Bendicho, Antonio Moreno Docón, Cristina Gil Ortuño, Raul Valdesuso Aguilar. Centros: A Coruña, Favalaro (Buenos Aires), Gregorio Marañón (Madrid), Virgen de la Victoria (Málaga), Politécnico y Universitario La Fe (Valencia), Virgen de la Arrixaca (Murcia), Infanta Leonor (Madrid), Universitário de Salamanca, City Hospital #51 (Moscu), Puerta de Hierro (Madrid), Vigo, Fuenlabrada, Marqués de Valdecilla (Santander), General (Alicante), Cáceres, Municipal Clinical Hospital #17 (Moscu), Son Llatzer (Mallorca), Ciudad Real, Vall D'Hebron (Barcelona), Vega Baja (Alicante), Clinic (Barcelona), Virgen del Rocio (Sevilla), A. Marcide (Ferrol), Badajoz, Txagorritxu (HUAraba), General (Valencia), HCULB (Zaragoza), Virgen de las Nieves (Granada), Trieste (Italia), Bakpulev Centre (Moscu). Tipo del proyecto: Clínico, epidemiológico. Registro Internacional. Fecha: Concesión 5/5/2020 (duracion 18 meses).
- Proyecto. "Polimorfismos del sistema renina-angiotensina (ACE, ACE2, AGTR1) y severidad en la infección por SARS-CoV-2". IP: Juan Ramón Gimeno Blanes y María Sabater Molina, Investigadores colaboradores: Lorenzo Monserrat Iglesias, Carlos Peña Gil, Roberto Barriales Villa, Pedro Jorge Marcos Rodriguez, Pablo García Pavía, Ana Isabel Rodríguez Serrano, Carmen Muñoz Esparza, Esther Zorio Grima, Fernando Domínguez Rodríguez, Asunción Iborra Bendicho, Antonio Moreno Docón, Elisa García Vázquez, Cristina Gil Ortuño, Ruben Jara Rubio. Silvia Sánchez, Carlos Albacete, José Higino de Gea, Carlos Galera, Encarnación Moral, Alicia Hernández Torres, Helena Albendín, Aylen Roura, Raul Valdesuso Aguilar. Centros: A Coruña, Politécnico y Universitario La Fe (Valencia), Virgen de la Arrixaca (Murcia), Puerta de Hierro (Madrid), Clínico San Carlos (Madrid). Tipo del proyecto: Clínico genético. Investigación laboratorio cardiogenética. Fecha: junio 2021 (duración 18 meses).
 - Marcadores tempranos de enfermedad en la miocardiopatía hipertrófica. IP: Juan Ramón Gimeno Blanes y María Sabater Molina. Convocatoria: Bristol Myers Squibb 2021. Inicio enero- 2022. Duración 3 años. Colaboración con Ingenieros en telecomunicaciones- departamento de análisis de señales biosanitarias de Universidad Rey Juan Carlos (Madrid) y Universidad Miguel Hernandez (Elche)
 - Moduladores genéticos de la expresión fenotípica en la Miocardiopatía Hipertrófica. IP: Juan Ramón Gimeno Blanes y María Sabater Molina. Convocatoria: Bristol Myers Squibb

2021. Inicio enero- 2022. Duración 3 años. Colaboración con Ingenieros en telecomunicaciones- departamento de análisis de señales biosanitarias de Universidad Rey Juan Carlos (Madrid) y Universidad Miguel Hernandez (Elche)
- Estudio de la heterogeneidad en la miocardiopatía hipertrófica: transcriptoma e inteligencia artificial. Sociedad Española de Cardiología. IP: María Sabater Molina. Inicio 01/01/2022 fin 31/12/2023. Colaboración con Ingenieros en telecomunicaciones- departamento de análisis de señales biosanitarias de Universidad Rey Juan Carlos (Madrid) y Universidad Miguel Hernandez (Elche). Colaboración Servicio de Cirugía cardiaca de Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
 - Proyecto: Causas genéticas y moleculares de la enfermedad vascular coronaria, aórtica, valvulopatías y cardiopatías congénitas. IP: Juan Ramon Gimeno Blanes y Maria Sabater Molina. 2022-2024
 - Colaboración con el grupo del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), cuyo líder es el Dr. Jorge Alegre-Cebollada.
 - Proyectos coordinados FIS PI14/01676 y PI18/01231. En colaboración con los siguientes investigadores:
 - Dra. Esther Zorio Grima de la Unidad de Muerte Súbita del Hospital La Fe de Valencia
 - Dr. Francisco Pastor del Hospital Reina Sofia, Murcia
 - Dr. Juan Pedro Hernandez del Rincón del Instituto de Medicina Legal de Murcia
 - Dra. Pilar Molina del Instituto de Medicina Legal de Valencia.
 - DRa. Mari Paz Suarez del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses de Madrid.
 - Colaboración con el grupo de Fisiología de la Universidad de Murcia. Dra Bárbara Bonacasa. Estudio clínico "Entrenamiento concurrente aeróbico y de fuerza en pacientes con miocardiopatía hipertrófica."
 - Colaboración con la Dra. Arechavala del grupo de investigación de enfermedades neuromusculares en Biocruces Bizkaia.
 - Colaboración en diferentes proyectos con los grupos de investigación de la línea de genética del CIVERCV.
 - Colaboración con la Dra. Fernández de Palacio para el Estudio de variantes asociadas a miocardiopatía hipertrofica felina mediante NGS.
 - Colaboración con el grupo de hematología y oncología médica clínico-experimental Liderado por el Dr. Javier Corral de la Calle para el estudio de nuevos genes implicados en el fenotipo cardiaco de pacientes con defectos congénitos de la glicosilación (CDG)

- Otros centros con los que habitualmente se colabora en diferentes proyectos, con los que hay una proyección de futuras colaboraciones son:
 - Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
 - Hospital Clínico San Carlos (Madrid)
 - Hospital Valle de Hebrón (Barcelona)
- Departamentos de Electrónica y de Teoría de Señal y Comunicaciones de las universidades Rey Juan Carlos de Madrid, Politécnica de Valencia y Miguel Hernández de Elche.
- Secciones de cardiología intervencionista del Hospital de Cabueñes, Gijón, y el Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo.

Colaboración con grupos internacionales:

- Se mantiene una estrecha colaboración con el grupo del Dr. Yassine Sassi, en el Fralin Biomedical Research Institute at VTC– USA. En cuyo centro se han realizado estancias de intercambio con nuestros investigadores. Y cuya colaboración fue clave en el avance de la línea de estudio del ST2 y moléculas relacionadas. Además, con el grupo de trabajo del Dr. Carlos Bueno Beti en el St´George University-London.
- Así mismo, se mantiene una activa colaboración con el grupo del Dr. James L. Januzzi del Cardiology Department, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA. Con el que se viene colaborando desde años y se plantea mantener en el futuro.
- Colaboraciones con el Dr. Michele Senni del PG23 [Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII – Bergamo], y su colega el Dr. Gianfranco Parati del AUX [Istituto Auxologico Italiano - (Milano)] ambos grandes expertos a nivel mundial en insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial.
- Federal University of Goiás, Brasil; Jichi Medical University School of Medicine (JMU), Japan; Seoul National University Hospital, Seoul Korea; University Eduardo Mondlane, Maputo, Mozambique; Veterinary and Life Sciences University of Glasgow, Scotland; Ladoke Akintola University of Technology Teaching Hospital, Ogbomosho, Nigeria; Research Institute, FOSCAL and Medical Sciences Faculty, University of Santander, Bucaramanga, Colombia; Heart Failure Unit CEMIC, Argentina; Universidad UTE, Ecuador (ABPM on HFPEF Global Registry).
- Todos los centros participantes en el TRANSITION study, un estudio multicéntrico a nivel internacional.
- Gregory Lip, Liverpool Centre for Cardiovascular Science, Liverpool Heart & Chest Hospital, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom. Beneficio del tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular.

- Søren Paaske Johnsen, Universidad de Aalborg (Dinamarca), en relación a la participación en el proyecto "Atrial Fibrillation integrated approach in frail, multimorbid and polymedicated older people (AFFIRMO)", financiado por la comisión Europea. Laurent Fauchier, Hospital Universitario de Tours, Francia. Tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular sometidos a intervencionismo.
- Daniele Pastori. Universidad La Sapienza, Roma. Riesgo embólico de la fibrilación auricular y valvulopatía.
- Diversos registros europeos, dentro del marco EORP, en particular EORP-AF, donde el Dr. Marín está en el Steering Committee.
- Colaboración con Dr Perry M. Elliott del Barts-Heart Hospital, University College London Hospitals, London, UK.
- Colaboración con Dr Giuseppe Limongelli de los hospitales de Caserta y Nápoles (Italia).
- Se ha iniciado una discusión sobre protocolos de estudio en relación con la fibrilación ventricular con el grupo del Cardiothoracic Research Center Bordeaux, France a través de su director, Dr. Michel Haisaguerre.
- Colaboradores en investigación de la aplicación de autoencoders y redes profundas para el análisis de la fibrilación ventricular con el Prof. Carlos Paul Bernal-Oñate, del Departamento de Eléctrica, Electrónica y Telecomunicaciones, de la Universidad de las Fuerzas Armadas – ESPE, Sangolqui, Ecuador.
- Thoraxcenter, Rotterdam.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

En la línea 1 de investigación clínica y traslacional en cardiología se pretende:

- Consolidar el cultivo de cardiomiocitos humanos derivados de células iPS y el modelo animal de infarto agudo e insuficiencia cardiaca (aguda y crónica) como plataforma transversal de investigación básica con traslación a patentes especialmente dentro de la terapia farmacológica cardiovascular. Por otro lado, se están desarrollando modelos con disfunción diastólica y daño por antraciclina.
- Continuar con la línea de estudio de nuevos biomarcadores para el diagnóstico precoz de la enfermedad coronaria inestable, y el pronóstico de muerte súbita, arritmias ventriculares, y otras cardiopatías.
- Afianzar los últimos descubrimientos sobre la línea del ST2 e Interleuquinas que ha llevado a lograr dos patentes de invención. Continuar con la línea de estudio y poder conseguir nuevos descubrimientos que lleven a nuevas patentes y posibles tratamientos para mejorar el remodelado cardiaco post infarto de miocardio.

- Continuar con la línea de investigación de daño cardiovascular por tratamiento con antraciclinas. Aquí, hemos obtenidos importantes resultados respecto al diseño de un nuevo tratamiento para prevenir el daño cardiotoxico que se desarrolla en un paciente oncológico tratado con antraciclinas. Resultados que han dado lugar a una nueva patente.
- Consolidar la investigación clínica en insuficiencia cardiaca, dentro de redes y nodos tanto nacionales como internacionales con un enfoque colaborativo, y participar activamente en el desarrollo de biobancos, ensayos clínicos, registros epidemiológicos, desarrollo de biomarcadores y evaluación de nuevas tecnologías.
- Consolidar redes de colaboración internacionales, como las que se han iniciado con la participación en acciones COST, como la COST CA16225 "Realising the therapeutic potential of novel cardioprotective therapies", que comenzó en 2017 y finalizará en 2021, en la que se participa en el Comité de Gestión de la Acción como miembros suplentes de la parte española. Recientemente, el Dr. Antonio Lax ha sido incorporado como investigador principal en la acción COST CA20121 (BenBedPhar) "Bench to Bedside transition for Pharmacological regulation of NRF2 in non communicable diseases", que comenzó en 2021 y finalizará en 2025. En esta línea el Dr. Lax colabora de forma activa con el grupo de Antonio Cuadrado (UAM) en la caracterización de la actividad del factor NRF2 en el daño por reperfusión tras IM.
- Participar en nuevos proyectos a nivel europeo dentro del marco H2020 y posteriores marcos de referencia. Y por supuesto, afianzar las relaciones ya abiertas con participaciones como colaboradores en el Proyecto Europeo inDEMAND, que transcurre entre 2017-2020 (H2020-SC6-CO-CREATION-2016-2017) y en el que actuamos como colaboradores.
- Participar en la creación de EBTs capaces de expandir la capacidad investigadora, y colaboradora del grupo a nivel nacional e internacional.

Línea 2 de trombosis arterial y remodelado intersticial:

El grupo tiene en marcha diversas líneas de investigación entre las que se incluyen la evaluación y pronóstico del riesgo trombótico y hemorrágico en el contexto del síndrome coronario agudo, el estudio de la seguridad y eficacia de la triple terapia en pacientes con fibrilación auricular y stent, la fisiopatología de la calcificación y efectos pleiotrópicos de la terapia antitrombótica en el síndrome coronario agudo, la terapia antiagregante y fisiología plaquetaria, nuevos biomarcadores en el síndrome coronario agudo y fibrilación auricular, y una línea de investigación sobre cardiología intervencionista.

En referencia a la línea de investigación sobre la adaptación cardiaca al buceo, actualmente nos encontramos finalizando un protocolo de inmersiones cuyo objetivo es la caracterización de los

cambios hemodinámicos y de funcionalidad cardiaca mediada por ecocardiografía en los buceadores tras el uso de un equipo semicerrado (CRABE). Nuestro propósito es continuar ampliando el conocimiento en este campo determinando los cambios fisiopatológicos de la función cardiaca analizados mediante ecocardiografía, así como su repercusión clínica; y analizando las posibles implicaciones del sistema hemostático en los cambios inducidos por el buceo.

De manera inminente, se pretende iniciar investigación básica sobre el análisis del microbioma en pacientes con síndrome coronario agudo e investigación básica sobre el estudio del microbioma en pacientes con fibrilación auricular.

De igual manera, el grupo tiene en marcha diferentes proyectos con la finalidad de continuar profundizando en las líneas descritas anteriormente:

- En colaboración con el Dr. Jiménez del Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo se pretende realizar un ensayo clínico piloto con dosis reducida de ticagrelor (60 mg) en el tratamiento de los pacientes sometidos a implante valvular aórtico percutáneo (TAVI).
- Registro del manejo de fármacos antitrombóticos perioperatoriamente. Proyecto multicéntrico auspiciado por el Grupo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología y dirigido por el Dr. Vivas.
- Ensayo clínico piloto en utilización de Verify-Now para dirigir la suspensión de los fármacos antiplaquetarios de cara a la cirugía cardiaca
- Ensayo clínico piloto para el manejo en reducción de potencia en fármacos antiplaquetarios en alto riesgo de sangrado.

En la línea 3 de de cardiopatías familiares y muerte súbita se estudiará la:

- Fase I. Clínico. Estudio de marcadores clínicos de mal pronóstico. Estrategias de prevención y desarrollo de scores de estratificación de riesgo de muerte súbita en cardiopatías hereditarias.
- Fase II. Clínico-genético. Estudio de la patogenicidad de variantes genéticas y su correlación con el fenotipo clínico. Búsqueda de nuevas variantes y nuevos genes implicados en patología cardiaca.
- Fase III. Estudios funcionales. Desarrollo de modelos celulares y animales para el estudio del comportamiento de determinadas variantes genéticas causantes de cardiopatía humana.
 - Modelos inducidos en pez cebrá y modelos espontáneos (no inducidos) felino y canino de miocardiopatías.

- Fase IV. Terapia génica. Desarrollo de compuestos encaminados a la corrección de defectos genéticos por medio de la edición génica en cultivos primarios de miocardiocitos con mutaciones fundadoras humanas.
- Fase V. Análisis de señales, inteligencia artificial aplicada al diagnóstico y pronóstico de enfermedades cardíacas hereditarias.

Línea 4 de diagnóstico intracoronario e intervencionismo cardíaco percutáneo

Esta línea continuará con las anteriormente citadas y se quieren iniciar líneas relacionadas con:

- Valoración fisiológica de las lesiones coronarias –Guía de Presión-.
- Intervencionismo Percutáneo Estructural.
- Coste-Efectividad Intervenciones Cardíacas Percutáneas.

Línea 5 de arritmias

- Estimulación fisiológica en pacientes con indicación de terapia de resincronización cardíaca
- Análisis de señal eléctrica enfocado a la detección de fibrilación auricular

Línea 6 de imagen médica

En los próximos años está previsto continuar y desarrollar el estudio de la detección precoz de cardiotoxicidad mediante Strain auricular y el papel de ejercicio físico durante la quimioterapia

Además, se ha comenzado un estudio para la detección precoz de amiloidosis cardíaca, la evaluación pronóstica de las Cardiomiopatías mediante el estudio del Consumo de Oxígeno y el comportamiento cardíaco con el ejercicio valorado mediante ECO de Estrés y análisis de los gases respirados así como la aportación del strain en el diagnóstico de la hipertensión pulmonar y las cardiopatías congénitas.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Línea de investigación clínica y traslacional en cardiología

Dado que nuestras actividades van a continuar en el desarrollo de las líneas que hemos establecido con gran fuerza en el grupo, pretendemos continuar con las mismas colaboraciones que hemos establecido y mantenido durante el tiempo y que anteriormente hemos descrito.

Especialmente activa será la colaboración con otros grupos de investigación dentro del propio Instituto, a destacar la mantenida con las plataformas de Informática Biomédica y Bioinformática, Biobanco y Anatomía Patológica Experimental, y otras plataformas de la Universidad de Murcia.

Además de nuestras importantes colaboraciones en el ámbito nacional e internacional, estamos seguros de que incrementaremos el número de grupos de investigación en colaboración dentro de la región, como así ha sucedido a lo largo de nuestra trayectoria con el grupo del Dr. Fernando Soler Pardo, o con el Dr. Antonio Ortiz de la Universidad de Murcia (UMU), o con la Dra. Fernandez del Palacio del Hospital Veterinario de la UMU.

Línea de trombosis arterial y remodelado intersticial

Dado que nuestras actividades van a continuar en el desarrollo de las líneas que hemos establecido con gran fuerza en el grupo, pretendemos continuar con las mismas colaboraciones que hemos establecido y mantenido durante el tiempo y que anteriormente hemos descrito.

Además de nuestras importantes colaboraciones ya mencionadas, estamos seguros de que incrementaremos el número de grupos de investigación en colaboración tanto a nivel nacional como internacional.

Línea de cardiopatías familiares y muerte súbita

Consolidar colaboraciones con:

Línea de cardiopatías familiares y muerte súbita.

- Colaboración con el grupo de cirugía digestiva, endocrina y trasplante de órganos abdominales liderado por la Dra. María Luisa Cayuela. Estudio de mutantes mediante tecnología CRISPR-CAS9 en pez cebra.
- Colaboración con el grupo de Fisiología de la Universidad de Murcia. Dra Bárbara Bonacasa. Estudio clínico “Entrenamiento concurrente aeróbico y de fuerza en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.”

Línea de diagnóstico intracoronario e intervencionismo cardiaco percutáneo

Análisis y predictores trombosis coronaria y protésica: Grupos Trombosis, Hematología e Imagen Cardíaca.

Estudio degeneración miocitos mediante análisis de biopsias endomiocárdicas en donantes: Grupo Insuficiencia Cardíaca, Sº Anatomía Patológica y UCI HCUV Arrixaca.

Línea de arritmias

Profundizar la colaboración en investigación de Arritmias Ventriculares con el grupo del Cardiothoracic Research Center de Bordeaux.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Línea de investigación clínica y traslacional en cardiología

El desarrollo del plan de trabajo que se viene desarrollando en los laboratorios de nuestro grupo, nos permitirá identificar nuevas dianas farmacológicas y genéticas. La caracterización de estas dianas nos permitirá desarrollar nuevos fármacos/tratamientos frente al desarrollo de un remodelado cardíaco desfavorable.

Línea de trombosis arterial y remodelado intersticial

En los próximos años se prevé la publicación de los resultados obtenidos por los trabajos de investigación en marcha en estos momentos sobre las diferentes líneas de investigación del grupo, lo cual supondrá una ampliación del conocimiento actual.

El grupo se está interesando también por el potencial de la inteligencia artificial en la mejora de la predicción de eventos clínicos y del desarrollo de comorbilidades en la FA, y está participando en el desarrollo de dos proyectos en esta área. Asimismo, la participación de este grupo en ensayos clínicos multicéntricos e internacionales está generando interesantes resultados. Creemos que supone un pilar importante para esta línea de investigación que se verá potenciado por el nuevo impulso derivado de la investigación conjunta en el LAIB y el desarrollo de plataformas de apoyo a la investigación del IMIB.

Línea de cardiopatías familiares y muerte súbita

- Clínico-genético. Descubrimiento de nuevos genes implicados en patología cardíaca.
- Estudios funcionales. Establecer un modelo celular para el estudio del comportamiento de determinadas variantes genéticas causantes de miocardiopatía humana.
- Desarrollo del fenotipo cardíaco en pez cebra mutante mediante la realización de ejercicio.
- Terapia génica. Desarrollo de compuestos encaminados a la corrección de defectos genéticos por medio de la edición génica en cultivos primarios de miocardiocitos con mutaciones fundadoras humanas.

- Detección de nuevas variantes asociadas a MCH felina y desarrollo de una primera fase de ensayo clínico.
- Estudios de expresión RNA y proteínas. Mejorar el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad.

Línea de diagnóstico intracoronario e intervencionismo cardiaco percutáneo

- Contribuir a mejorar el tratamiento farmacológico que deben seguir los pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas.
- Avances en técnicas de intervencionismo coronario complejo.

Línea de arritmias

- Puesta a punto de un sistema automático de medición de intervalos y cálculo de parámetros en el registro de Holter, incluyendo la detección de episodios de fibrilación auricular en tiempo real.
- Desarrollo de algoritmos para predecir eficacia y limitaciones de las técnicas de estimulación fisiológica.
- Desarrollo de algoritmos para analizar la señal de fibrilación ventricular en desfibriladores implantables.

Línea de imagen médica

- Estudio de la morfología y función cardiaca en pacientes con Cardiomiopatías Hereditarias correlacionando los hallazgos genotípicos con la expresión fenotípica.
- Evaluación pronóstica de las Cardiomiopatías mediante el estudio del Consumo de Oxígeno y el comportamiento cardiaco con el ejercicio valorado mediante ECO de Estrés y análisis de los gases respirados.
- Estudio mediante ECO tridimensional en pacientes con estenosis aórtica severa: descripción de las características morfológicas y de la idoneidad de la aorta ascendente para el implante de prótesis percutáneas. Subestudio que incluye la descripción y la confirmación de pacientes con estenosis aórtica severa con bajo gradiente.
- Desarrollo de nuevo conocimiento en biomarcadores cardiacos, con implicaciones fisiopatológicas, diagnósticas y terapéuticas.
- Estudio de la patología Aórtica. Aspectos genéticos y correlaciones biológicas y moleculares en la Aorta Bicúspide.
- Enfermedad de Fabry. Incidencia de la enfermedad mediante estudio genético de una cohorte de pacientes con hipertrofia de ventrículo izquierdo. Aspectos ecocardiográficos

y caracterización tisular del VI en relación con marcadores biológicos y moleculares en pacientes portadores y afectados por la enfermedad.

- Estudio de nuevos marcadores de detección precoz de las complicaciones del trasplante cardíaco, el rechazo agudo y la enfermedad vascular del injerto.
- Estudio de la monitorización prolongada, eléctrica y de biomarcadores, y de la inervación cardíaca en la predicción de arritmias ventriculares.

3.2. Investigación en Pediatría

Código y nombre del grupo:

C020 – Investigación en Pediatría

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Luis García-Marcos Álvarez
- Facultativo Especialista de Área del Servicio de Pediatría del HCUVA. Catedrático de Pediatría de la UMU. Investigador principal del grupo de Investigación en Pediatría.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Área de Pediatría. Edificio Departamental-LAIB, 2º planta. Avenida de Buenavista s/n. 30120 El Palmar. Murcia
 - Teléfono: 868 888 129; 629 618 652
 - E-mail: lgmarcos@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- **Epidemiología del asma en la infancia**, en el "Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)" del que el Dr. García-Marcos es miembro del comité ejecutivo que lo dirige. Es un estudio que se desarrolla desde 1994 y ha terminado en Diciembre de 2012 y que ha involucrado en alguna de sus tres fases a casi 2 millones de niños (6-7 y 13-14 años) procedentes de más de 100 países. Este estudio está aún

explotando datos, y mantiene su continuidad en Global Asthma Network. Para una exacta idea del estudio, organización, etc. ver: <http://isaac.auckland.ac.nz/>.

- **Global Asthma Network** (www.globalasthmanetwork.org) mantiene la vigilancia epidemiológica en alrededor de 75 países. En la actualidad el trabajo de campo se encuentra en diversos estadios dependiendo de centros y países. Una treintena de centros ya han enviado sus datos a los dos centros de procesamiento y control de estos. Para todos los países de habla española y portuguesa este centro lo lleva el grupo de investigación de Pediatría. El Comité Directivo del estudio, del que este grupo de investigación forma parte, ha acordado que el plazo para recepción de datos sea marzo de 2020. Hay tres novedades de importancia en relación con el estudio ISAAC mencionado previamente: 1. Se ha incluido un módulo sobre tratamiento del asma y sobre consumo de recursos; 2. Se ha incluido a los padres de los niños dentro del estudio; y 3. Se están implementando los medios para ayudar al acceso de medicamentos contra el asma en países de renta baja.
- **Función pulmonar en el lactante.** Es una línea única en España y que pretende conocer mejor el funcionalismo respiratorio en etapas tempranas de la vida y su relación con la prematuridad, la displasia broncopulmonar y las sibilancias posteriores. Recientemente se ha añadido un proyecto dirigido a evaluar la importancia de la disanapsis en la génesis del asma.
- **Cohortes al nacimiento.** Se trata de una cohorte madre-hijo prospectiva de base poblacional, conocida con el acrónimo NELA ("Nutrition in Early Life and Asthma") (www.nela.imib.es), que está financiada como proyecto de excelencia de institutos de investigación y que se puso en marcha a principios de 2015. Se trata de un estudio multidisciplinar y cooperativo entre varios grupos de investigación, tanto del IMIB como de la Universidad de Murcia. Desde Marzo de 2015 hasta Abril de 2018 el estudio reclutó a 738 mujeres embarazadas en la semana 20 de embarazo. Se han completado las visitas de seguimiento de los participantes programadas en la semana 32 de gestación, el nacimiento, y los 3 meses de edad. A principios de 2020 se completará la visita programada a los 18 meses de vida del niño. En la actualidad se está preparando la visita de los 4-5 años. El seguimiento de estos niños se llevará a cabo todo el tiempo que sea posible. Actualmente, la cohorte dispone de una gran diversidad de datos clínico-epidemiológicos, así como una colección única de muestras biológicas almacenadas en el Biobanco del IMIB.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	N ^a publicaciones	Impacto
METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD (ÁREA 5)	5	24,08
HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL (ÁREA 1)	4	35,16
SALUD MEDIOAMBIENTAL PEDIÁTRICA (ÁREA 5)	4	11,82
INVESTIGACIÓN QUIRÚRGICA EN ÁREA DE SALUD (ÁREA 3)	1	3,44
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	1	3,44
NUTRICIÓN (ÁREA 3)	6	28,72
INMUNIDAD, INFLAMACIÓN Y CÁNCER (ÁREA 6)	1	3,52
TECNOLOGÍAS DE MODELADO, PROCESAMIENTO Y GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO (ÁREA 7)	2	10,88
TERAPIAS MOLECULARES Y BIOMARCADORES DE TUMORES SÓLIDOS (ÁREA 1)	5	21,65
BIOLOGÍA MOLECULAR DE SISTEMAS (ÁREA 7)	4	12,74
CARDIOLOGIA CLINICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	1	1,94
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	2	9,96
NUTRICION Y BROMATOLOGIA (ÁREA 3)	3	13,07
PATOLOGÍA INFECCIOSA, MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Y MEDICINA TROPICAL (ÁREA 6)	1	4,55
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	3	11,38
INMUNIDAD INNATA EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD (ÁREA 6)	2	8,88
PATOLOGÍA MOLECULAR Y FARMACOGENÉTICA (ÁREA 1)	1	6,13
TROMBOEMBOLISMO VENOSO (ÁREA 1)	1	6,13
INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA (ÁREA 5)	1	5,61

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- En el estudio GAN compartimos su dirección con:
 - Department of Paediatrics and Child Health. University of Auckland. Nueva Zelanda (Prof M.I. Asher).
 - Division of Population Health Sciences and Education St George's, University of London. Reino Unido (Prof. D.P. Strachan).
 - London School of Hygiene and Tropical Medicine. Reino Unido. (Prof. N. Pearce).
- En la cohorte NELA estamos colaborando con:
 - Grupo de investigación Infancia y Medio Ambiente, Instituto de Salud Global, Barcelona. Profesor Jordi Sunyer Deu y Dra. Mariona Bustamante;
 - Grupo de Epidemiología Nutricional, Universidad Miguel Hernandez, Alicante. Profesor Jesús Vioque y Dra. Eva María Navarrete Muñoz.
 - Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), Grupo de Metabolómica, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona. Dr. Oscar Yanas.
 - Laboratorio de Epidemiología Molecular, Geisel School of Medicine, Dartmouth College, USA. Dr. Lucas A. Salas.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- **Global Asthma Network.** El trabajo de campo se dará por terminado en 2020, pero el procesamiento de los datos y la publicación de los mismos llevará al menos hasta 2025.
- **Cohorte NELA:** En la actualidad la cohorte está en condiciones de empezar a procesar los datos obtenidos desde embarazo hasta la visita de los 3 meses de edad. Pero, como ya se ha dicho, el grupo de Pediatría tiene la intención de dilatar el seguimiento de los niños todo lo que sea posible. Las líneas de investigación a desarrollar en la cohorte incluyen:
 - 1) estudiar e identificar de los factores de riesgo en edades tempranas de la vida asociados con el desarrollo de asma y alergias en la infancia tales como factores obstétricos, patrones de crecimiento pre- y postnatales, estilos de vida incluida la dieta en el periodo pre- y postnatal, y determinadas exposiciones medioambientales (contaminación atmosférica y disruptores endocrinos);
 - 2) investigar los potenciales mecanismos a responsables de la aparición de estas enfermedades mediante el estudio del desarrollo del sistema inmune y la función pulmonar en edades tempranas, y la caracterización de diversos biomarcadores y técnicas ómicas tales como el microbioma, el volatilooma pulmonar y el epigenoma.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Dentro de la cohorte NELA, se seguirá colaborando con todos los grupos que forman parte del estudio mencionados anteriormente.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- **Cohorte NELA.** Es posible que determinados estilos de vida y exposiciones medioambientales que actúan durante las etapas tempranas del desarrollo ejerzan un papel determinante en el desarrollo de asma, alergias y problemas de salud relacionados, a través de mecanismos aún por determinar. La mejor caracterización de los factores de riesgo, así como la identificación de los mecanismos a nivel molecular implicados en la aparición de estas enfermedades podrían permitir el desarrollo de nuevas políticas de salud pública en materia de prevención primaria, y el descubrimiento de biomarcadores predictores de riesgo que permitan la detección precoz y disminuir un porcentaje apreciable de casos de asma, alergias, y problemas de salud relacionados en las generaciones futuras.

Global Asthma Network. Se mantendrá la vigilancia epidemiológica en alrededor de 75 países y se implementará un sistema de capacitación y acceso a medicinas contra el asma que, sin duda, facilitará la vida de estos en enfermos en países en vías de desarrollo. La vigilancia epidemiológica seguirá ofreciendo datos sobre tendencias y factores de riesgo y protección.

3.3. Terapias Respiratorias en la Insuficiencia Respiratoria Aguda

Código y nombre del grupo:

C021– Terapias Respiratorias en la Insuficiencia Respiratoria Aguda

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Andrés Carrillo Alcaraz
- Jefe de Servicio de la UCI del HGU Morales Meseguer.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Hospital General Universitario Morales Meseguer
 - Teléfono: 968 238 370
 - E-mail: andres.carrillo@carm.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

1. Eficacia y Efectividad de la Ventilación No Invasiva en el tratamiento de las diferentes etiologías de la Ventilación No Invasiva.

Utilización de este soporte ventilatorio en las diferentes formas de fallo respiratoria aguda en la práctica clínica habitual.

2. Análisis de la Calidad de los servicios clínicos asistenciales en un hospital universitario.

Evaluación de diferentes aspectos de las diferentes dimensiones de la calidad en los servicios clínicos de un hospital universitario.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº publicaciones	Impacto
INVESTIGACIÓN QUIRÚRGICA EN ÁREA DE SALUD (ÁREA 3)	1	3,69
FISIOLOGÍA MÉDICA (ÁREA 2)	1	0,00
INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA (ÁREA 5)	1	0,00

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- El grupo de Investigación ha colaborado con otros grupos de investigación sobre todo con el Grupo de Investigación del Hospital Clínico de Barcelona (Dr. Antoni Torres y Dr. Miguel Ferrer) en diferentes estudios sobre eficacia de Ventilación Mecánica No Invasiva en pacientes con fracaso respiratorio.
- También ha colaborado con el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años son las mismas que en la actualidad se están realizando:

- Eficacia y Efectividad de la Ventilación No Invasiva en el tratamiento de las diferentes etiologías de la Ventilación No Invasiva.
- Análisis de la Calidad de los servicios clínicos asistenciales en un hospital universitario.
-

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

La colaboración seguirá siendo fundamentalmente con el grupo de investigación del Hospital Clínico de Barcelona y con el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

En los próximos se prevé la publicación de nuevos trabajos de investigación, en marcha en estos momentos, sobre diferentes aspectos sobre el uso de Ventilación Mecánica No Invasiva.

Así mismo se prevé la presentación de varias Tesis Doctorales que sobre el mismo tema se están realizando en estos momentos.

3.4. Fisiología Médica

Código y nombre del grupo:

E121 – Fisiología Médica

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Isabel Hernández García
- Catedrática de Fisiología de la UMU. Investigadora líder del grupo de investigación en Fisiología Médica del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Departamento de Fisiología Humana, Facultad de Medicina, Campus de Espinardo, 30100 Murcia
 - Teléfono: 868 884 882
 - E-mail: isabelhg@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

El grupo de investigación trabaja con cuatro líneas diferentes pero estrechamente relacionadas, que se detallan a continuación:

LÍNEA 1. Efectos de los estrógenos y su metabolito 2- Metoxiestradiol (2ME) sobre el sistema cardiovascular

Dentro de la línea de investigación sobre control hormonal de la circulación sanguínea y presión arterial, hemos realizado distintos trabajos centrados en el estudio de la participación del sistema renina-angiotensina y su relación con las hormonas ováricas en la fisiopatología de distintas enfermedades, como el síndrome de hiperestimulación ovárica, hipertensión arterial y menopausia y más recientemente de la preeclampsia.

El efecto protector de los estrógenos en edad fértil sobre el sistema cardiovascular es evidente desde el momento en que la incidencia de enfermedad cardiovascular es menor en mujeres que en hombres de la misma edad, y que el riesgo de esta aumenta con la menopausia. Los mecanismos por los cuales los estrógenos ejercen sus efectos beneficiosos se llevan a cabo modulando el tono y crecimiento vascular. Uno de los problemas asociados a la hipertensión arterial es la alteración en la estructura vascular dando lugar a procesos de hipertrofia y remodelado de la pared arterial. Los estudios realizados en nuestro laboratorio sugieren que los

estrógenos protegen el sistema vascular disminuyendo el nivel de hipertrofia. En esa misma línea observamos que el tratamiento hormonal sustitutivo con 17-B estradiol previene la hipertrofia vascular y el incremento de presión en ratas ovariectomizadas jóvenes, mientras que carece de efecto beneficioso en ratas con mayor tiempo de evolución de la hipertensión. De la misma manera, el tratamiento con dosis farmacológicas de 2ME, no tóxicas ni feminizantes previno estos mismos eventos en rata macho y hembra ovariectomizadas.

LINEA 2: Fisiopatología de la preeclampsia

La preeclampsia es un severo problema obstétrico que complica del 5 al 8% de todos los embarazos y causa severa morbi-mortalidad materna y fetal. Fisiopatológicamente se caracteriza por isquemia placentaria, que induce el factor de hipoxia HIF-1 α y secreción placentaria a sangre de factores antiangiogénicos como el fms-like tirosina kinasa 1 soluble (sFlt1), que neutraliza el VEGF y el placentar growth factor (PGF), y también la producción excesiva de citoquinas con disfunción endotelial, reducción de la producción de NO, y estrés oxidativo, que originan vasoconstricción periférica, retención renal de sodio y nefropatía glomerular proteinúrica con hipertensión arterial materna. Una deficiencia de 2-ME por disminución de la actividad de la COMT placentaria, como se observa en la pre eclampsia, produciría disfunción endotelial, e hipoperfusión placentaria observada en esta enfermedad.

Los estudios realizados en ratas gestantes demuestran que la inhibición farmacológica de la COMT provoca incremento en la presión arterial y disfunción endotelial. En humanos, presencia en el feto del polimorfismo Val158Met en el gen de la COMT aumenta el riesgo de preeclampsia, hecho que coincide con una menor expresión y actividad enzimática de la COMT placentaria. En las mujeres preeclámpicas comprobamos la existencia de una correlación significativa entre los niveles de 2ME y factores antiangiogénicos como el sflt-1 y presiones arteriales más altas, estableciéndose una asociación entre la gravedad de la preeclampsia y los bajos niveles de 2ME.

En el momento actual hemos comenzado el desarrollo un panel de biomarcadores de función endotelial a partir de la asociación de parámetros bioquímicos implicados en los mecanismos fisiopatológicos de la disfunción endotelial aplicado a la fisiopatología de la preeclampsia.

Estudio del perfil de las micropartículas celulares en el plasma de mujeres embarazadas con bajo y alto riesgo de PE tardía y su relación con la función endotelial vascular.

Estudio de los niveles de varios marcadores de estrés oxidativo y nitrosativo y de inflamación en mujeres con bajo y alto riesgo de PE tardía

Estudio del efecto del tratamiento con Pravastatina sobre la función endotelial vascular (determinada mediante marcadores bioquímicos) y sobre las micropartículas celulares endoteliales, de plaquetas, leucocitarias y de sincitiotrofoblasto en mujeres con alto riesgo de PE desde la semana 35-37 de gestación hasta el parto

LÍNEA 3: Estrés oxidativo y nitrosativo en insuficiencia renal aguda, hipertensión y diabetes mellitus.

Estudio de la relación entre las alteraciones hemodinámicas y en la función excretora renal, y los niveles intrarrenales de óxido nítrico, y especies reactivas de oxígeno ((ROS) en modelos animales de isquemia/reperfusión (I/R) renal así como de hipertensión arterial y diabetes mellitus. Diferencias sexuales en el daño renal asociado a estrés oxidativo y nitrosativo en hipertensión, diabetes mellitus e isquemia reperfusión renal.

En paralelo a los hallazgos realizados en los modelos animales, estamos valorando los potenciales efectos protectores sobre la función cardiovascular y renal, los niveles de ROS, el estado inflamatorio, y de sistemas de defensa antioxidante, derivado de maniobras de preconditionamiento isquémico remoto, en pacientes diabéticos sometidos a arteriografía coronaria, en colaboración con la Unidad de cuidados Intensivos del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena.

LÍNEA 4. Programación fetal de la enfermedad cardiovascular en diabetes y preeclampsia.

El desarrollo prenatal en un ambiente subóptimo se relaciona con la prevalencia de algunas enfermedades como hipertensión arterial, diabetes tipo-2, y aumenta la predisposición a sufrir enfermedad cardiovascular y alteraciones del neurodesarrollo posteriormente en la vida adulta del individuo. Preeclampsia (PE) y diabetes gestacional (GD) son complicaciones obstétricas relativamente comunes, en las que parece existir un FP (fetal programming) de la descendencia. Nuestros estudios más recientes se dirigen a profundizar en las alteraciones cardiovasculares y renales, en individuos adultos descendientes de madres con preeclampsia y diabetes durante la gestación, y en las potenciales alteraciones de su neurodesarrollo. Además de los estudios en animales, nuestro grupo está colaborando con el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Santa Lucía en Cartagena, para la búsqueda de marcadores asociados al metabolismo glucídico y lipídico, para predecir el peso neonatal y el riesgo de resultados adversos materno-fetales y neonatales, en gestantes no diabéticas pero con test de cribado positivo.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	N ^a publicaciones	Impacto
CARDIOLOGIA CLINICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	1	3,30
NUTRICIÓN (ÁREA 3)	1	4,29
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	1	3,62
PATOLOGÍA MOLECULAR Y FARMACOGENÉTICA (ÁREA 1)	1	4,69
TERAPIAS RESPIRATORIAS EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA (ÁREA 2)	1	0,00

INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA (ÁREA 5)	1	0,00
---	---	------

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Efectos de los estrógenos y su metabolito 2-Metoxiestradiol (2ME) sobre el sistema cardiovascular

En colaboración con la Dra. Moreno Quin del Departamento de Fisiología del Medical College of Wisconsin, estamos caracterizando las alteraciones cardiovasculares y renales de la rata deficiente del gen para la enzima COMT, en relación a nuestro modelo de preclampsia.

- Papel los mediadores gaseosos CO, NO y SH2 en la fisiopatología cardiovascular y renal de la diabetes experimental. Diferencias de género.

Para los estudios enfocados a caracterizar la producción renal de CO in vivo, la actividad del sistema enzimático HO in vitro, la cuantificación de niveles de ARNm y proteínas vasculares, tanto en animales control como diabéticos de distinto sexo y otros estudios a nivel molecular, estamos actualmente trabajando en colaboración con el Dr. Giovanni Li Volti del Departamento de Ciencias Farmacológicas, sección de Bioquímica de la Universidad de Catania (Italia).

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- LÍNEA 1: Efectos de los estrógenos y su metabolito 2-Metoxiestradiol (2ME) sobre el sistema cardiovascular y la preeclampsia

Los resultados que esperamos obtener del desarrollo de las líneas de investigación en los próximos años pueden aportar un mayor conocimiento en la fisiopatología de las alteraciones metabólicas y hemodinámicas de la población debido a fetal programming de sujetos nacidos de madres preeclámpsicas o diabetes gestacional. Esto puede ser importante en materia de prevención y seguimiento de estos sujetos con el fin de aminorar las consecuencias de dicho fetal programming.

- LÍNEA 2: Estrés oxidativo y nitrosativo e insuficiencia renal aguda

En los próximos años pretendemos abordar el estudio de la relación entre las proteínas de estrés térmico, la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS), la caveolina-1 y otras proteínas con los mecanismos que median los fenómenos de pre- y post- condicionamiento en procesos de I/R. Estos fenómenos, se describen como breves episodios de isquemia/reperfusión que hacen a los órganos resistentes a un episodio grave de isquemia previo o posterior a esos breves episodios isquémicos.

Los estudios se realizarán en 2 supuestos diferentes:

- Procesos de isquemia intestinal seguidos de hipertermia a 41°C durante 1 h.

- Procesos clásicos de pre- y post- condicionamiento isquémico en procesos de I/R renal.

En estos 2 supuestos se pretende determinar:

- los cambios en la expresión de proteínas de estrés térmico y su correlación con los cambios en expresión y actividad de la eNOS.
- los cambios en los niveles de nitrosilación de residuos cisteína y la forma en que estos cambios afectan a las alteraciones de estos órganos sometidos a isquemia.
- **LÍNEA 3:** Papel los mediadores gaseosos CO, NO y SH2 en la fisiopatología cardiovascular y renal de la diabetes gestacional.

Como línea de investigación futura, y en estrecha colaboración con las líneas anteriores, nos proponemos profundizar en los mecanismos que contribuyen a la disfunción vascular y renal, tanto en madres como en niños nacidos de madres con diabetes gestacional. Como ya se ha mencionado, en las últimas décadas diversas áreas de investigación han sugerido que los procesos implicados en el desarrollo fetal normal tienen efectos a largo plazo e influyen en la salud durante la vida adulta. Actualmente se conocen diversos factores que pueden interactuar con la expresión de genes intraútero y que establecen patrones fisiológicos y estructurales relacionados con la supervivencia del individuo, en lo que se llama "fetal programming". Por tanto, un ambiente fetal subóptimo, debido a diabetes gestacional puede exponer al feto a factores (hormonales, de crecimiento, citocinas o adipocinas, o estrés oxidativo) que alteren, entre otros, parámetros metabólicos, del sistema inmunitario, vasculares, renales, hemodinámicos, de crecimiento y mitocondriales en etapas posteriores de la vida, llegando a originar deficiencias en la homeostasis de la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, y enfermedad cardiovascular, en la etapa adulta.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Dentro de la línea de investigación clínica tenemos previsto seguir colaborando con los grupos:

- Grupo de Investigación de Pediatría (área 2).
- Terapias moleculares y biomarcadores tumorales sólidos (área 1).

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- **Líneas 1,2 y 4:** Los resultados que esperamos obtener del desarrollo de las líneas de investigación en los próximos años pueden aportar un mayor conocimiento en la fisiopatología de las alteraciones metabólicas y hemodinámicas de la población debido a fetal programming de sujetos nacidos de madres preeclámpsicas, con diabetes gestacional

o en gestantes no diabéticas con test de cribado positivo. Esto puede ser importante en materia de prevención y seguimiento de estos sujetos o con el fin de disminuir las consecuencias de dicho fetal programming.

- **Línea 3:** El estudio de la producción de radicales libres y la potencial utilización de sustancias antioxidantes, puede combatir el daño cardiovascular en hipertensión y diabetes. La utilización de técnicas electroquímicas para la monitorización continua del estrés oxidativo (peroxinitrito) y nitrosativo (óxido nítrico) durante los procesos de condicionamiento isquémico, permitirá comprender las diferencias en los procesos evolutivos postquirúrgicos y permitirá mejorar el postoperatorio en estos y otros tipos de intervenciones quirúrgicas.

El estudio de la evolución clínica y la producción de ROS y estado inflamatorio en pacientes sometidos a una maniobra de preconditionamiento isquémico remoto, permitirá valorar la utilidad real de este procedimiento en pacientes diabéticos, por haberse cuestionado recientemente los efectos protectores del preconditionamiento en pacientes con diabetes.

3.5. Aerobiología y Toxicología Ambiental

Código y nombre del grupo:

E120 – Aerobiología y Toxicología Ambiental

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Stella Moreno Grau
- Catedrática del Departamento de Ingeniería Química y Ambiental de la UPCT. Investigadora líder del grupo de investigación en Aerobiología y Toxicología Ambiental del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Departamento de Ingeniería Química y Ambiental, Pza. del Cronista Isidoro Valverde, Edif. La Milagrosa, 30202 Cartagena.
 - Teléfono: 968 325 562
 - E-mail: stella.moreno@upct.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

El grupo de investigación aerobiología y toxicología ambiental surge como consecuencia de los episodios de asma alérgico que padeció la ciudad de Cartagena en los años 1987 y 1988, ante la petición del Ayuntamiento de Cartagena de que se abordara, dentro de los estudios del aerosol atmosférico que se venían realizando por el grupo de investigación Química del Medio Ambiente, la vigilancia de los contaminantes biológicos presentes en el bioaerosol. Los estudios se centraron en la caracterización del contenido en esporas de hongos y granos de polen con captadores volumétricos desarrollados por los Dres. Suárez-Cervera y Seoane-Camba de la Universidad de Barcelona. La puesta en marcha de la Red Española de Aerobiología en el año 1992, de la que nuestro grupo es socio fundador, llevó a instalar un captador tipo Hirst en marzo de 1993. El grupo de investigación dispone de los datos aerobiológicos del Cartagena desde marzo de 1993 hasta la actualidad. A finales del siglo XX y principios del presente iniciamos una línea de investigación tendente a la cuantificación de los aeroalérgenos polínicos en el bioaerosol y su correlación con los recuentos aerobiológicos tradicionales.

En el año 2009, tras sernos concedido un proyecto de investigación por la Fundación Séneca, se instaló, en colaboración con el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Reina Sofía un captador en Murcia, en 2010 se hizo en la ciudad de Lorca, con la colaboración del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Rafael Méndez, contando con la colaboración del Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia para el desarrollo del proyecto. Así constituímos la Red Aerobiológica de la Región de Murcia, REAREMUR, sus datos pueden ser obtenidos de la página web del Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia, de la web AlergoMurcia, la web de la Red Española de Aerobiología y la red del Comité de Alergia de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. Además, los datos de Cartagena son enviados a la base de datos de la EAN (European Aeroallergen Network) con base en Viena.

Los datos obtenidos nos han permitido realizar calendarios polínicos de las ciudades de Cartagena (con una serie temporal muy extensa), Murcia y Lorca. La base de datos ha sido utilizada en estudios epidemiológicos, modelización ambiental, análisis de tendencias y comportamientos, por nuestro grupo de investigación, u otros investigadores que requieren los datos aerobiológicos para su uso directo o como variables de control. Los datos aerobiológicos se consideran una herramienta importante en la definición de la fenología de las plantas y son ampliamente utilizados para el estudio de los cambios en el clima. Por supuesto, son una pieza fundamental en el trabajo de los alergólogos y una importante fuente de información para los enfermos polínicos, que pueden mejorar su calidad de vida adoptando medidas de evitación o tratamiento en función de los niveles polínicos en cada momento y lugar.

Nuestro grupo de investigación ha colaborado en diversos proyectos, como por ejemplo el estudio del aerosol atmosférico abiótico; contaminación ambiental y calidad seminal; metales en el medio ambiente; modelización ambiental; etc.

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- El grupo de investigación está integrado en la Red Española de Aerobiología (red técnica de la Asociación Española de Aerobiología) participando con los grupos de otras Universidades y Centros de Investigación que integran la Red en diferentes líneas de trabajo. Por ejemplo, dentro de la Asociación Española de Aerobiología está el grupo de trabajo de Aerobiología Urbana, coordinado por la Dra. Cariñanos de la Universidad de Granada, en el que participa nuestro grupo de trabajo.

- En el año 2019 nos han concedido el Proyecto coordinado RTI2018-096392-B-C21 titulado Situaciones meteorológicas de singular importancia para la composición aerobiológica de la atmósfera y proyecciones en escenarios de cambio climático (SICAAP) en el que participa junto a la UPCT la Universidad de Castilla-La Mancha
- Estamos colaborando en un estudio europeo, centrado en los países del mediterráneo titulado "The current map of pollen allergens in the Mediterranean Basin" en el que participan grupos de investigación de numerosos países europeos.
- Participamos en el proyecto AutoPollen auspiciado por EUMETNET y coordinado por MeteoSwiss.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Conforme las bases de datos de Murcia y Lorca tengan la suficiente extensión temporal, se podrá realizar sobre ellas un análisis de las variaciones ocurridas a lo largo del tiempo y valorar los efectos de variables externas en el comportamiento de las especies vegetales representadas en el bioaerosol.
- Nuestro objetivo es poder suministrar información aerobiológica de interés para los alergólogos y los pacientes alérgicos en todas las áreas de salud de la Región de Murcia, por lo que sigue siendo nuestro objetivo poder disponer de un punto de muestreo en las áreas de salud en las que aún no tenemos implantación.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Mantenemos nuestra colaboración con los grupos de investigación en Salud Pública del IMIB, tanto a nivel de la Consejería de Sanidad (grupo C005), como con el Departamento de Salud Pública de la Universidad de Murcia (grupo E150).

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- El objetivo básico de los estudios aerobiológicos en relación con la polinosis es el de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes y permitir a los enfermos adoptar medidas de evitación que les permita mejorar su calidad de vida.
- En estos estudios se genera una información que es de interés en otros campos científicos, como puede ser conocimiento del comportamiento de la flora autóctona y holóctona y su relación con variables externas, la evolución a lo largo del tiempo, los efectos de actuaciones antrópicas, el transporte de partículas a media y larga distancia, el desarrollo de modelos predictivos, etc.

3.6. Investigación en enfermería en avances en pruebas funcionales respiratorias

Código y nombre del grupo:

E162 – Investigación en enfermeira en avances en pruebas funcionales respiratorias

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Mónica Ballester Martínez
- Enfermera del Hospital General Universitario Reina Sofía.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Hospital General Universitario Reina Sofía.
 - Teléfono: 670373544
 - E-mail: ballestermartinezmonica@gmail.com

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Desarrollo de un adaptador que mejore la realización de las espirometrías en pacientes con laringectomía total (LT).
- Investigación en pacientes con LT de la utilidad, eficacia y eficiencia del adaptador desarrollado.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Fabricación y comercialización del adaptador patentado.
- Ampliar la investigación actual en pacientes con LT en otros hospitales.
- Realización de otras pruebas respiratorias en pacientes con laringectomía total (LT):
 - Espirometría simple.
 - Espirometría en decúbito.
 - Test broncodilatador.
 - Pletismografía o volúmenes pulmonares.
 - Lavado de nitrógeno.
 - Difusión de gases.
 - Presión espiratoria e inspiratoria máximas.

- Ampliar los criterios de inclusión establecidos para el primer estudio de investigación, a todos los pacientes con una laringectomía.
- Realización de un ciclo de mejora en la educación para la salud en el inicio del uso de inhaladores desde atención especializada.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Los pacientes laringectomizados de cualquier tipo podrán ser valorados, diagnosticados y mantener un control de la evolución de su función pulmonar mediante pruebas respiratorias.
- Mejorar la educación sanitaria sobre el uso de inhaladores para personal sanitario y pacientes en el área VII del Servicio Murciano de Salud y, posible ampliación a toda la Región.

3.7. Investigación y desarrollo en Cirugía Cardiovascular

Código y nombre del grupo:

E123 – Investigación y desarrollo en Cirugía Cardiovascular

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Sergio Juan Cánovas López
- Jefe de Servicio de Cirugía Cardiovascular del HCUVA. Profesor asociado de la UMU. Investigador líder del grupo de investigación y desarrollo en Cirugía Cardiovascular del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca; Servicio Cirugía Cardiovascular. Universidad de Murcia (edificio LAIB).
 - Teléfono: 610816327
 - E-mail: sergioj.canovas@carm.es

Líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

El Servicio de Cirugía Cardiovascular realiza fundamentalmente Investigación clínica. Esta se basa en una base de datos recogida de forma prospectiva como se explica a continuación:

La Unidad dispone del paquete informático Selene® de registro, contabilización y análisis de la actividad quirúrgica cardiovascular. En el entorno Selene, se han implementado una serie de cuestionarios que incluyen todas las variables del Registro Europeo de Cirugía Cardíaca (Registro QUIP) y algunas otras variables que resultan importantes para la investigación del Servicio. Este sistema está impulsado y abalado por la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. La versatilidad del programa se extiende tanto a la cirugía cardiovascular mayor como a la cirugía vascular e implante de dispositivos de electroestimulación.

Estudios clínicos desarrollados hasta la actualidad

- Estudio **FOUNDATION** (2012-2015): (Assessing Standard of Care and Clinical Outcomes Using the EDWARDS INTUITY VALVE SYSTEM in a European multicenter, Active, pOst-

- market surveillance Study). Estudio prospectivo, multicéntrico, de un único brazo de dos años de duración, diseñado para determinar seguridad y efectividad de la válvula de rápido despliegue Edwards Intuity en un registro amplio en Europa.
- Registro **MISSION** (2016-2017). Estudio prospectivo, multicéntrico, de un único brazo de dos años de duración, diseñado para determinar seguridad y efectividad de la válvula de rápido despliegue Edwards Intuity implantada con técnicas de cirugía de mínimo acceso en un registro amplio en Europa.
 - Estudio **Persist-AVR**. Ensayo multicéntrico, controlado y aleatorizado en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad valvular aórtica comparando la prótesis aórtica Perceval S de rápido despliegue frente a prótesis convencionales(2016-2018).
 - Registro **RADAR**. Registro español de prótesis de rápido despliegue Edwards Intuity.
 - Registro **INDURE** (2019-2025). Prospective, open-label, multicenter, European registry with a follow-up of 5 years to assess the clinical outcomes of patients younger than 60 years who undergo surgical AVR with the INSPIRIS RESILIA Aortic Valve™. Único centro participante de España.
 - EC **MINERVA** FIH – FIRST IN HUMAN CLINICAL STUDY FOR TREATMENT OF SEVERE MITRAL VALVE INSUFFICIENCY WITH EPYGON™ TRANSCATHETER MITRAL VALVE SYSTEM. Primer estudio clínico en humanos para el tratamiento de la insuficiencia mitral grave con el sistema transcaterismo de válvula mitral EPYGON.
 - Registro **PERCEVAL**. El objetivo es crear un registro de implantes de prótesis PERCEVAL S y PERCEVAL PLUS en pacientes con Estenosis Aórtica Severa de riesgo quirúrgico bajo e intermedio.
 - EC **NOMA (No Más Amputaciones)**. Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, de búsqueda de dosis, de grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo, para evaluar la seguridad y eficacia de la administración intramuscular de células mesenquimales troncales adultas alogénicas de tejido adiposo y expandidas, en pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores sin posibilidad de revascularización, 2021-hasta alcanzar la n propuesta. El objetivo principal de este proyecto es evaluar la seguridad y tolerabilidad de la administración de células madre mesenquimales troncales

adultas alogénicas de tejido adiposo expandidas, en pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores.

- Estudio **TENDYNE**. Clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of using the tendyne™ mitral valve system for the treatment of symptomatic mitral regurgitation, 2021-hasta alcanzar la n propuesta.
- Infusión de células mononucleadas troncales adultas autólogas de médula ósea no expandidas en miembros inferiores con isquemia arterial crónica, 2017-hasta alcanzar la n propuesta. El objetivo del estudio es evaluar la eficacia de terapia celular con células mononucleadas de médula ósea del propio paciente en miembros inferiores con isquemia arterial crónica sin posibilidad de revascularización. Con la infusión de estas células madre se pretende la estimulación de la angiogénesis de la zona de forma natural para evitar la amputación.
- Estudio **AGTP II trial**. Eficacia de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes, 2016-hasta alcanzar la n propuesta. Antecedentes: Estudios pre-clínicos en el modelo porcino de infarto de miocardio han demostrado que la transposición de un pedículo adiposo pericárdico (AGTP) reduce el área de infarto. Un primer estudio fase I-II ha sido positivo en pacientes con infarto de miocardio crónico. Objetivo: Evaluar la eficacia del AGTP para la mejora de la función cardiaca en el infarto de miocardio en humanos. Métodos: Estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado de eficacia. Se incluirán pacientes candidatos a revascularización quirúrgica de una o más zonas del miocardio con onda Q negativa en el ECG y una zona con retención de gadolinio por resonancia de $\geq 50\%$ no revascularizable. Los pacientes se randomizarán en 2 ramas: pacientes control en los que se revascularizarán las zonas candidatas; y pacientes tratamiento o AGTP en los que se revascularizarán las zonas candidatas y la zona no revascularizable se cubrirá con el pedículo. La variable principal de estudio es la reducción de la zona necrótica en la zona del AGTP por RMN. Se analizarán otras variables de seguridad y eficacia incluyendo parámetros de RMN y biomarcadores. El seguimiento será de un año y los pacientes serán monitorizados de forma estrecha, vigilando la aparición de cualquier evento adverso a la semana y al año de la fecha de la intervención quirúrgica. Importancia potencial: Se trata

de una novedosa aproximación a la regeneración cardíaca que podría suponer una opción terapéutica para pacientes que no tienen otra alternativa.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la actualidad, nuestro grupo forma parte del Registro Español de Cirugía Cardíaca Mínimamente Invasiva (**RECAMI**) en el que participan los siguientes investigadores en cirugía cardiovascular del país:

- Guillermo Reyes Copa (Hospital Universitario La Princesa, Madrid).
- Francisco Estévez Cid (Hospital Universitario Juan Canalejo, A Coruña).
- Sergio Cánovas López (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia).
- M^a Jesús López Gude (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid).
- José María Melero (Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga).
- Sara Badía (Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona).
- Evaristo Castedo (Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid).
- Manel Taruon Ferrer (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona).
- José Andrés Hernández Campos (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla).
- Ana Hernández Fernández (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla).
- José Ramón González (Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz).
- Fabrizio Sbraga (Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona).
- Rafael Sabada Sagredo (Hospital Policlínica de Navarra, Pamplona).
- Carlos Porras (Hospital GCV Málaga).
- Daniel Padrol (Hospital Son Espases, Palma de Mallorca).

Registro **INDURE** (2019-2025). *Prospective, open-label, multicenter, European registry with a follow-up of 5 years to assess the clinical outcomes of patients younger than 60 years who undergo surgical AVR with the INSPIRIS RESILIA Aortic Valve™.* En este registro participan 20 centros repartidos por toda Europa.

Scientific Committee:

Dr. Bart Meuris (UZ Leuven, Belgium)

Dr. Ruggero de Paulis (European Hospital Rome, Italy)

Dr. Thierry Bourguignon (Tours Universtiy Hospital, France)

Dr. Michael Borger (Leipzig Heart Center, Germany)

Core Lab:

Dr. Matthias Eden (Universtiy Medical Center Schleswig-Holstein, Kiel, Germany).

Proyect Management:

Dr. Beate Botto (Institute for Pharmacology and Preventive Medicine Cloppenburg, Germany)

Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, de búsqueda de dosis, de grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo, para evaluar la seguridad y eficacia de la administración intramuscular de células mesenquimales troncales adultas alogénicas de tejido adiposo y expandidas, en pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores sin posibilidad de revascularización. Código del estudio (**NOMA**):

Promotor del Estudio: **Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz** (IIS-FJD). Avda. Reyes Católicos nº2, 28040 Madrid, Spain.

Investigadores Coordinadores del Estudio: Prof. **Damián García Olmo. Jefe de Servicio Cirugía General y Digestivo. Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.** Avda. Reyes Católicos 2. 28040. Madrid.

Prof. Bernat Soria Escoms. Universidad Pablo de Olavide, Crta. De Utrera 1, 41013. Sevilla.
Universidad Miguel Hernández, Avinguda de la Universitat d'Elx, s/n. 03202. Elx, Alacant.

En el estudio **AVATAX** se colaborará con el **Dr. Christian Muñoz Guijosa del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Germans Trias I Pujol.**

En el proyecto **JAFRON** se colabora con el **Dr. Ignazio Condello, Perfusionista del Servicio de Cirugía Cardiovascular. Hospital GVM Anthea, Bari. Italia.**

Líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Continuar potenciando la Investigación clínica en Cirugía Cardiovascular (CCV) con un aumento en el número de estudios y de ensayos clínicos sobre recambio/reparación valvular con Cirugía Mínimamente Invasiva. Además, hay que tener en cuenta que la separación entre la investigación biomédica básica y la aplicación clínica en CCV ha crecido y a pesar de una explosión de conocimiento sobre los mecanismos de los procesos biológicos, esto no se ha traducido en el incremento correspondiente de nuevos tratamientos. En la industria farmacéutica, el crecimiento exponencial de la I+D en el desarrollo de nuevas moléculas se acompaña de un lento declive en el número de fármacos comercializados. Ni los estudios realizados en el laboratorio y en el quirófano experimental, ni los ensayos clínicos en fase I reflejan el estado real de los pacientes para poder predecir la eficacia y la seguridad de un nuevo tratamiento. En este contexto surge el concepto de medicina traslacional con un objetivo tan fácil de definir como difícil de conseguir: facilitar la transición de la investigación básica en aplicaciones clínicas que redunden en beneficio de la salud. Esta medicina traslacional está dirigida a amortizar en beneficio económico y médico el esfuerzo dedicado a la investigación básica. El objetivo es aplicar con eficiencia el conocimiento de los procesos celulares, moleculares, fisiológicos, químicos o genéticos a la búsqueda de tratamientos, técnicas de prevención o diagnóstico, con un enfoque que se resume en la expresión from bench to bed-side.

La cirugía cardiovascular es un área favorable para el desarrollo de la investigación traslacional. El carácter multidisciplinario del tratamiento quirúrgico de las enfermedades cardiovasculares lo convierte en uno de los campos más ambiciosos para el desarrollo de la investigación traslacional, que va desde la cirugía valvular y coronaria al tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardíaca y todo ello apoyado en el desarrollo tecnológico de nuevos dispositivos. Es imposible separar la investigación de la asistencia, pues es esta última la fuente de inspiración de la mayoría de estas

investigaciones, pero a su vez son las preguntas que se plantean en la investigación las que nos devuelven al hombre enfermo a la hora de desarrollar técnicas innovadoras. La aplicación de la biología al tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardíaca tiene actualmente su objetivo en la terapia celular y la ingeniería tisular y es una línea potencial de investigación traslacional para nuestro grupo. La terapia celular, la aplicación de factores de crecimiento angiogénicos y la terapia génica se pueden beneficiar mutuamente de los avances de cada disciplina. Sus áreas de influencia y aplicaciones clínicas deben considerarse complementarias, mientras que el objetivo final es el desarrollo de una medicina regenerativa científica y eficaz. En el desarrollo de estas clínicas se integran disciplinas fundamentales y clínicas, como son la biología celular y molecular, la ingeniería tisular, la biofísica, la bioquímica, la cardiología intervencionista, la electrofisiología y la cirugía cardiovascular.

En un corto periodo de tiempo se pondrán en marcha las siguientes líneas de investigación:

- Estudio **AVATAX**. Se trata de un registro de implante de prótesis aórtica transcáteter boston scientific accurate neo2 por vía transaxilar.
- Proyecto sobre Funcionalidad plaquetaria y actividad de factores de coagulación tras aplicar recuperación celular mediante adsorción en cirugía cardíaca (**HEMOSEP**).
- Dosificación individualizada de fibrinógeno en el tratamiento del sangrado en cirugía cardíaca (**FIBIND-A**).
- Hemoadsorción en CEC con HA-380, ¿beneficio clínico o teórico? Estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado (**JAFRON**).
- ¿Es el causante del **MIXOMA** cardíaco el virus de epstein-barr?
- Estudio de la heterogeneidad en la miocardiopatía hipertrófica: transcriptoma e inteligencia artificial, código de referencia SEC/FEC-INV-BAS21/021.
- Genetic Modulators of Phenotypic Expression of Hypertrophic Cardiomyopathy, reference: CV027-062.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

En breve se iniciará una colaboración con el Dr. Tello Montoliu, investigador del grupo de Cardiología Clínica y Experimental del Área 2 del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca. El proyecto ha sido solicitado en convocatoria competitiva nacional al ISCIII y en él figura como COIP uno de nuestros investigadores más relevantes, el Dr. Pérez Andreu. El objetivo fijado es la comparación clínica de una estrategia de suspensión del inhibidor de la P2Y12 guiado mediante un test de función plaquetaria a la estrategia de suspensión convencional basada en un periodo fijado de tiempo, en pacientes con enfermedad coronaria que hayan sido aceptados para revascularización miocárdica mediante by-pass coronario. Se trata de un estudio

multicéntrico, prospectivo, aleatorizado 1:1 abierto. Se incluirán pacientes ingresados con enfermedad arterial coronaria bajo tratamiento con doble terapia antiagregante consistente en aspirina y un inhibidor de la P2Y12, que estén aceptados para realizarles una revascularización mediante cirugía de by-pass coronario. Estos pacientes serán aleatorizados en dos grupos: Grupo 1 (convencional) seguirá el manejo habitual con la suspensión del iP2Y12 un número de días según el agente utilizado. El Grupo 2 (Guiado) esta suspensión se realizará en función de la reactividad plaquetaria residual estimada mediante un test rápido de función plaquetaria. La decisión de la intervención se realizará en función si la actividad residual se encuentra por encima de un punto de corte establecido de PRU>204. Este punto de corte se establece según observaciones previas realizadas por nuestro grupo. Se realizará el seguimiento de los pacientes contando los eventos hemorrágicos, trombóticos así como los días de estancia hospitalaria en el postoperatorio inmediato, alta hospitalaria y a los 30 días.

En el ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, de búsqueda de dosis, de grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo, para evaluar la seguridad y eficacia de la administración intramuscular de células mesenquimales troncales adultas alogénicas de tejido adiposo y expandidas, en pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores sin posibilidad de revascularización. Código del estudio: NOMA, se colaborará con los **Drs. Pedro Marín y Gloria Torres del Servicio de Cirugía General del Hospital Clínico General Virgen de la Arrixaca.**

En el estudio de Eficacia de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes (AGTP II trial) se colaborará con el **Dr. Francisco Marín del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.** Investigador principal en el grupo: CARDIOLOGIA CLINICA Y EXPERIMENTAL en el Área de Investigación: ÁREA 2. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS del IMIB.

También colaboramos con el **Dr. Juan Ramón Gimeno Blanes del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca,** Investigador principal en el grupo: CARDIOLOGIA CLINICA Y EXPERIMENTAL en el Área de Investigación: ÁREA 2. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS del IMIB.

En el estudio **Hemosep** colaboramos con **Dr. Antonio Tello Montoliu del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca,** Investigador responsable de ensayos clínicos en el grupo: CARDIOLOGIA CLINICA Y EXPERIMENTAL en el Área de Investigación: ÁREA 2. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS y con el **Dr. Luis Falcón Araña, Jefe de Sección. Anestesiología y Reanimación. HCUVA.**

En el proyecto Dosificación individualizada de fibrinógeno en el tratamiento del sangrado en cirugía cardíaca (**FIBIND-A**) se colabora con el **Dr. Joaquín García Ferreira, Jefe de Sección de Anestesiología y Reanimación del HCUVA.**

El proyecto sobre la etiología del mixoma cardíaco contará con la colaboración de la plataforma de **BIOBANCO del IMIB** cuya responsable es la **Dra. Teresa Escámez Martínez** para el almacenamiento y custodia de las muestras.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

PERSIST-AVR: verificar la seguridad y eficacia de la válvula Perceval en comparación con las bioprótesis valvulares aórticas soportadas con sutura estándar en la población del estudio. También se pretende comparar todos los datos relevantes relativos a los dispositivos y a la demografía de los pacientes, al procedimiento y al alta hospitalaria, a corto y a largo plazo.

FONDACTION: los beneficios de este estudio son: la reducción de la morbilidad y mortalidad, reducción del tiempo de intervención, de la derivación cardiovascular y del tiempo de pinzamiento cruzado aórtico, reducción de las complicaciones relacionadas con la intervención así como reducción de las complicaciones a corto y largo plazo derivadas de la cirugía de SVA.

En virtud de los datos clínicos obtenidos y las pruebas realizadas con el producto hasta la fecha, se espera que los riesgos asociados al uso de la válvula EDWARDS INTUITY presenten una naturaleza y una tasa similar a los de la válvula bioprotésica Magna Ease y los de otras válvulas bioprotésicas con stent comercialmente disponibles. Por consiguiente, el patrocinador considera que las ventajas globales derivadas del uso del sistema de válvulas INTUITY compensan los riesgos. No obstante, cabe esperar que los pacientes tratados con el sistema de válvulas INTUITY obtengan beneficios adicionales, como una reducción de los tiempos de pinzamiento cruzado y de derivación, así como del tiempo de intervención.

MISSION: el sistema EDWARDS INTUITY Elite se ha diseñado para facilitar la introducción de la válvula protésica mediante cirugía mínimamente invasiva (CMI). Este estudio poscomercialización no aleatorizado, abierto y activo describirá en un cohorte en condiciones no controladas los resultados procedimentales, clínicos y hemodinámicos de la cirugía mínimamente invasiva para la sustitución valvular aórtica aislada en el contexto del sistema valvular INTUITY Elite. La hipótesis principal es que este tipo de válvula reduce el tiempo de pinzamiento cruzado en el contexto de la CMI en comparación con los datos publicados con una válvula convencional en el mismo contexto.

MINERVA: los beneficios esperados con este tipo de válvula son:

- Beneficio de supervivencia entendido como una mayor esperanza de vida después del implante en comparación con el tratamiento farmacológico estándar de última generación.
- Menor estancia hospitalaria y tiempo de recuperación más rápido en comparación con el reemplazo estándar de válvula cardíaca a corazón abierto.
- Menor riesgo de infecciones aitrogénicas en comparación con el reemplazo estándar de válvulas cardíacas a corazón abierto.
- Beneficio funcional en términos de remodelación potencial del ventrículo izquierdo y disminución de la pérdida de energía del ventrículo.
- Beneficios en términos de una mayor calidad de vida y capacidad funcional del paciente.

INDURE: este registro es completamente no invasivo. Se lleva a cabo bajo la dirección de médicos cualificados con experiencia en cirugía cardíaca, incluido el reemplazo aórtico. Todos los investigadores y centros que participan son cualificados por una evaluación testada. Deben tener experiencia en investigaciones clínica y contar con el personal adecuado para garantizar el cumplimiento del protocolo del estudio. No se requiere formación especial para implantar la válvula aórtica INSPIRIS RESILIA. El objetivo de este estudio es evaluar los resultados clínicos de pacientes menores de 60 años sometidos a AVR quirúrgico con la válvula aórtica INSPIRIS RESILIA. Los tamaños de 19-25 mm de esta válvula han sido equipados con la tecnología VFit, que incorpora dos características novedosas diseñadas para posibles procedimientos futuros: marcadores de tamaño visibles fluoroscópicamente y una banda de aleación de cromo cobalto expansible. No se dispone de datos clínicos que evalúen el uso de INSPIRIS en pacientes hasta la fecha.

En el **NOMA**, Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, de búsqueda de dosis, de grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo, para evaluar la seguridad y eficacia de la administración intramuscular de células mesenquimales troncales adultas alogénicas de tejido adiposo y expandidas, en pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores sin posibilidad de revascularización se pretende conseguir una disminución de las amputación de miembros inferiores gracias a la revascularización de la zona con células madre de tejido adiposo.

El estudio Infusión de células mononucleadas troncales adultas autólogas de médula ósea no expandidas en miembros inferiores con isquemia arterial crónica pretende reducir el número de amputaciones de miembros inferiores en pacientes con esta patología utilizando el trasplante alogénico de células madre de médula ósea como estímulo de la angiogénesis de la zona isquémica.

El estudio Clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of using the tendyne™ mitral valve system for the treatment of symptomatic mitral regurgitation (**TENDYNE**) intenta ofrecer el recambio valvular aórtico transcater en aquellos pacientes que por las comorbilidades que presentan no se le puede intervenir con cirugía convencional.

Estudios pre-clínicos en el modelo porcino de infarto de miocardio han demostrado que la transposición de un pedículo adiposo pericárdico (**AGTP**) reduce el área de infarto. Un primer estudio fase I-II ha sido positivo en pacientes con infarto de miocardio crónico. El objetivo que se persigue es evaluar la eficacia del AGTP para la mejora de la función cardíaca en el infarto de miocardio en humanos. Para conseguir dicho objetivo se ha planteado un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado de eficacia. Se incluirán pacientes candidatos a revascularización quirúrgica de una o más zonas del miocardio con onda Q negativa en el ECG y una zona con retención de gadolinio por resonancia de $\geq 50\%$ no revascularizable. Los pacientes se randomizarán en 2 ramas: pacientes control en los que se revascularizarán las zonas candidatas; y pacientes tratamiento o AGTP en los que se revascularizarán las zonas candidatas y la zona no revascularizable se cubrirá con el pedículo. La variable principal de estudio es la reducción de la zona necrótica en la zona del AGTP por RMN. Se analizarán otras variables de seguridad y eficacia incluyendo parámetros de RMN y biomarcadores. El seguimiento será de un año y los pacientes

serán monitorizados de forma estrecha, vigilando la aparición de cualquier evento adverso a la semana y al año de la fecha de la intervención quirúrgica. En resumen, se trata de una novedosa aproximación a la regeneración cardiaca que podría suponer una opción terapéutica para pacientes que no tienen otra alternativa.

A lo largo de los últimos 15 años, la introducción de nuevas tecnologías en el ámbito de la cirugía cardiaca y la cardiología, fundamentalmente en el tratamiento de la estenosis aórtica, ha conllevado un cambio en la manera habitual del tratamiento de esta última. Las últimas guías de práctica clínica en el manejo de las valvulopatías, desarrolladas en conjunto por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Cirugía Cardiaca, avalan el implante de prótesis aórtica transcathéter en pacientes con estenosis aórtica, independientemente del riesgo quirúrgico.

Actualmente, la vía de elección para el implante de prótesis aórtica transcathéter es la transfemoral. Aun así, se sabe que todavía existen ciertos pacientes en los que esta vía no es factible (hasta un 15% de los pacientes con indicación de implante de prótesis aórtica transcathéter), fundamentalmente por diámetro inadecuado de las arterias femorales, severa tortuosidad de la aorta torácica, o severa calcificación del trayecto aórtico.

Existen otras vías de acceso para el implante de prótesis aórtica transcathéter, entre las que se han estudiado: aórtica directa, transcava, transcarotídea, transapical y transaxilar. Diversas series y estudios muestran el acceso transaxilar como el que mejores resultados presenta, cuando la vía transfemoral no es accesible.

La prótesis aórtica transcathéter Acurate Neo2* está compuesta por una válvula trileaflet de pericardio porcino tratado con un proceso anticalcificante específico, y montada en un stent autoexpandible de nitinol que presenta una falda inferior circunferencial de pericardio porcino para disminuir el riesgo de fuga periprotésica. Los resultados clínicos observados con el implante de esta válvula por vía transfemoral son satisfactorios, con unas cifras de 1,1% de fuga periprotésica residual severa, un 0,6% de gradientes postimplante elevados, y una necesidad de implante definitivo de marcapasos inferior al 10%.

El objetivo del registro **AVATAX** es el de recoger información sobre los resultados clínicos y hemodinámicos obtenidos con la válvula Boston Scientific Acurate Neo2* cuando es implantada por vía transaxilar. El objetivo principal del estudio será evaluar el evento compuesto de muerte por cualquier causa, accidente cerebrovascular, fuga periprotésica al menos moderada y la necesidad de implante de marcapasos definitivo. Los eventos serán recogidos y clasificados según la Valve Academic Research Consortium 3 (VARC3). El objetivo secundario del estudio será evaluar el comportamiento hemodinámico de la prótesis, mediante la recogida de los gradientes transvalvulares medio y pico. El período de seguimiento previsto será de 1 año post-implante. La idea es diseñar un registro de pacientes con estenosis aórtica severa e indicación de implante de prótesis aórtica transcathéter por vía transaxilar y tratados mediante el implante de la prótesis valvular aórtica Acurate Neo2*.

Este registro permitirá analizar los resultados obtenidos mediante el implante transaxilar de la prótesis Acurate Neo2* en diversos centros de cirugía cardíaca nacionales, creando una base de datos que permitirá la posterior elaboración de estudios de cohortes que ayuden a aumentar la seguridad y la eficacia del recambio valvular aórtico en los pacientes con estenosis aórtica severa y que vayan a ser tratados con este dispositivo.

El estudio **AVATAX**. Se trata de un registro de implante de prótesis aórtica transcáteter boston scientific accurate neo2 por vía transaxilar. Busca proporcionar alternativas para el recambio de la válvula mitral transcáteter a pacientes con insuficiencia mitral severa sin posibilidad de recambio por cirugía convencional.

El objetivo del proyecto **HEMOSEP** es evaluar los potenciales beneficios a nivel hemostático derivados de la utilización del recuperador celular Hemosep®, el cual basa su funcionamiento en el procesamiento de la sangre mediante fenómenos de adsorción.

La administración clínica de fibrinógeno está respaldada por guías recientes en las que se recomienda la terapia individualizada utilizando algoritmos guiados por POC teniendo en cuenta que se han asociado con mejores resultados de los pacientes en comparación con la transfusión empírica o basada en pruebas de laboratorio estándar. Sin embargo, la administración de fibrinógeno en adultos se basa en dosis predeterminadas, no individualizadas. Hasta la fecha sólo hay un ensayo de administración individualizada de fibrinógeno, pero en población pediátrica.

Por todo ello se justifica el estudio **FIBIND-A** de tipo prospectivo de dosis intraoperatorias individuales de fibrinógeno en población adulta sometida a cirugía cardíaca. El objetivo de este es evaluar de forma prospectiva la administración de una dosis individualizada de fibrinógeno.

La cirugía cardíaca supone una activación de la respuesta inflamatoria, siendo uno de los principales contribuyentes el establecimiento de circulación extracorpórea (CEC). Durante los últimos años, se ha pretendido reducir la inflamación a fin de favorecer la pronta recuperación del paciente mediante medidas como la aplicación de filtros de hemoadsorción. Si bien los filtros analizados hasta el momento permiten reducir los biomarcadores inflamatorios, su efecto no parece trascender al ámbito clínico.

Por tanto el objetivo es evaluar si el nuevo filtro de hemoadsorción **JAFRON HA380** durante la CEC permite reducir la respuesta inflamatoria a nivel molecular y si ello supone una mejoría clínica observable.

No existe un consenso claro en cuanto a la histogénesis viral del mixoma cardíaco (MC), tumor cardíaco primario más común. Se ha visto que en 4 de 5 de los pacientes con mixoma cardíaco se detecta la infección por el virus de Epstein-Barr (EBV). Los individuos con esta patología son tratados con resección quirúrgica del MC con o sin quimioterapia o radioterapia.

El MC puede crear un microambiente cerrado que permite la acumulación de citoquinas y células B infectadas por el EBV que pueden esquivar la vigilancia inmunológica de las células T. Se ha demostrado que las neoplasias tienden a evolucionar conjuntamente con el microambiente tumoral (MAT).

Existe cada vez más evidencia que sugiere que la autofagia es un regulador vital del MAT y que regula la inmunidad tumoral. El papel multifacético de la autofagia en el complejo MAT del cáncer depende de un contexto específico. Por un lado y en condiciones de homeostasis, la autofagia es un mecanismo supresor de tumores pero por otra parte, cuando se desregula contribuye a la progresión tumoral aumentando el daño y la inestabilidad genómica.

La inducción de la autofagia desencadena el reclutamiento de determinadas proteínas (PRA) relacionadas con el desarrollo de insuficiencia cardíaca, infección, tumorigénesis, neurodegeneración y envejecimiento. A pesar de todos estos indicios, actualmente se desconoce la etiología MC.

Por estas razones el objetivo principal del proyecto **MIXOMAS** es caracterizar y relacionar el MAT con una posible etiología vírica.

4. ÁREA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS Y ENDOCRINO-METABÓLICAS

- Coordinador: Pedro Antonio Cascales Campos
- Jefe de Sección del Servicio de Cirugía General del HCUVA. Profesor Titular de Medicina de la UMU. Investigador Principal del grupo Cirugía Digestiva, Endocrina y Trasplante de Órganos Abdominales.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Carretera Madrid-Cartagena. 30120. El Palmar. Murcia. Universidad de Murcia (edificio LAIB).
 - Teléfono: 968 369 805
 - E-mail: pedroantonio.cascales@um.es

El Área está conformada por diez grupos de investigación, siendo tres de ellos emergentes. De los diez grupos, ocho tienen un carácter clínico y traslacional (C003, C030, C031, C032, E130, E133, C033, E134) y dos de ellos realizan una investigación más básica (E131 y E132). Tras la reciente evaluación del Comité Científico Externo los grupos (E130, E131 y E132) han pasado a ser consolidados, el grupo C032 ha cambiado a emergente y el C031 se ha categorizado como clínico asociado. Además, se han incorporado tres nuevos grupos, dos en la categoría de emergentes (E133 y C033) y uno como clínico asociado E134.

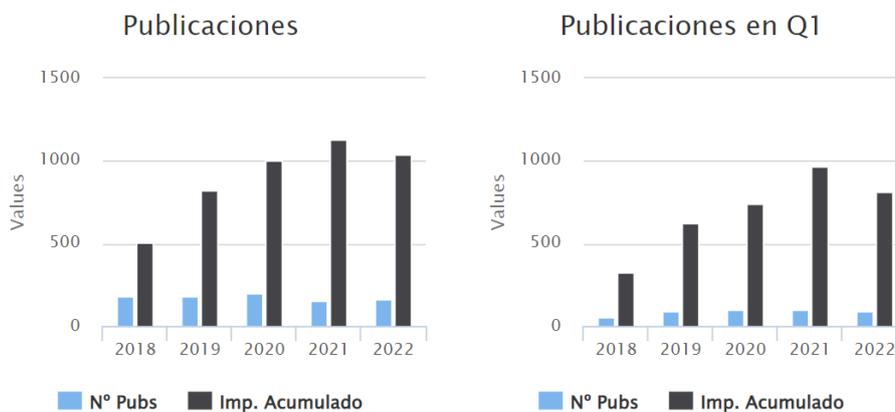
Área 3. Enfermedades digestivas y Endocrino-Metabólicas		
Tipología Grupo	Nombre de grupo	Responsable de grupo
Consolidados		
C003	Cirugía Digestiva, Endocrina y Trasplante de Órganos Abdominales	Pascual Parrilla Paricio
C030	Nutrición	Juan Antonio Madrid Pérez
E130	Investigación quirúrgica en Área de Salud	Jose Luís Aguayo Albasini
E131	Nutrición y Bromatología	Gaspar Ros Berruezo
E132	Toxicología y Evaluación de Riesgos	Antonio Juan Garcia Fernandez

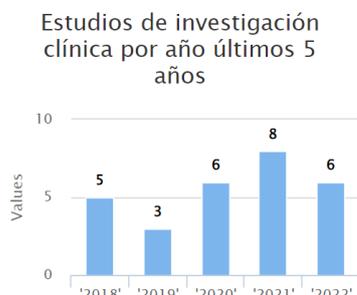
Emergentes		
C032	Odontología	Pía López Jornet
E133	Obesidad, Diabetes y Metabolismo	Bruno Ramos Molina
C033	Odontología mínimamente invasiva	Antonio José Ortiz Ruiz
Clínicos Asociados		
C031	Bases Clínicas, Tecnológicas, Celulares y Moleculares en Medicina Digestiva	Enrique Perez-Cuadrado Martinez
E134	Cirugía Ortopédica Infantil y Reconstructiva ósea	César Salcedo Cánovas

El área presenta el 47% de su personal investigador con actividad asistencial, estando la distribución del personal investigador del área por género balanceada:



Además, el área cuenta con 36 investigadores principales responsables de proyectos de investigación competitivos y 9 investigadores responsables de ensayos clínicos. A continuación se presenta la productividad de sus grupos en los últimos 5 años:





Líneas de investigación estratégicas priorizadas

Las líneas de trabajo prioritarias del Área se centran fundamentalmente en las enfermedades digestivas, endocrino-metabólicas, nutrición, trasplante de órganos y patología oral, a nivel clínico, experimental y traslacional, así como en las vertientes médicas, de prevención y quirúrgicas:

1. Odontología

- Biomarcadores en patología oral y sistémica.
- Técnicas mínimamente invasivas en remineralización del esmalte y en periodoncia.

2. Endocrinología, Nutrición y Cronobiología:

- Microbiota intestinal.
- Nutrición y obesidad, incluyendo la obesidad infantil.
- Ritmos circadianos y dispositivos para su monitorización.
- Patología endocrina benigna y maligna, esporádica o familiar y la toma de decisiones compartidas en las decisiones terapéuticas.

3. Inflamación, cáncer y otras enfermedades raras

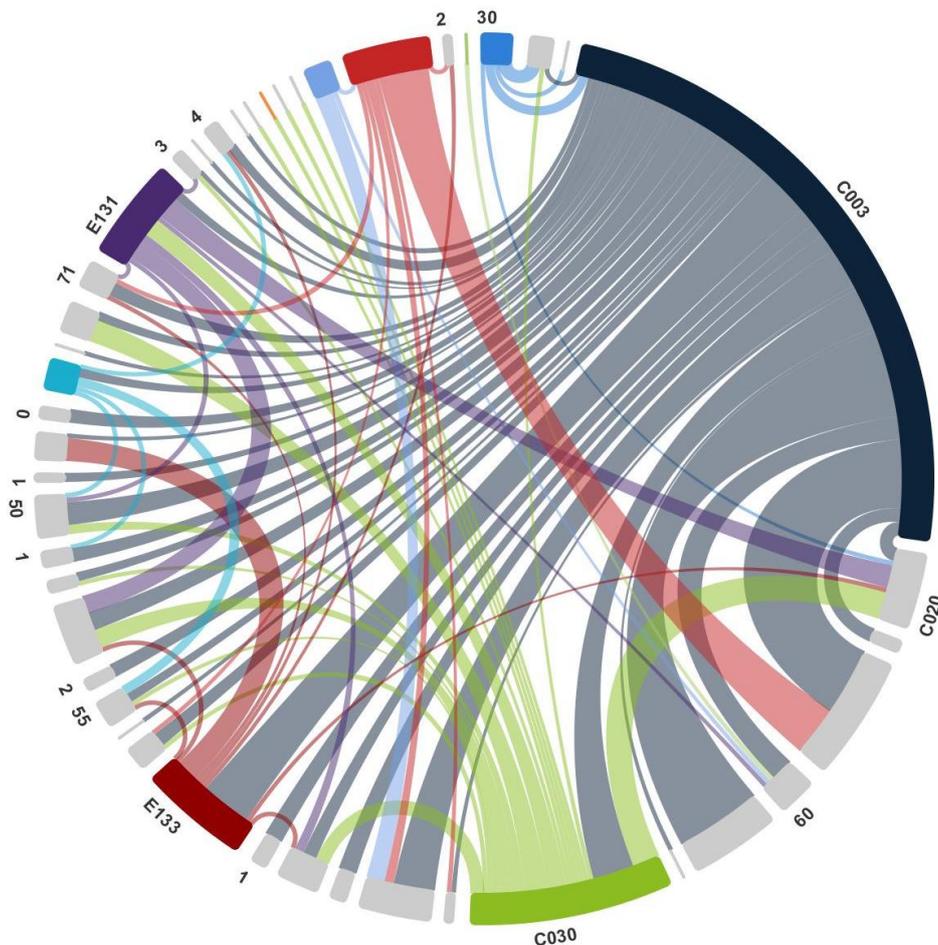
- Telomerasa y modelos animales (pez cebra) en cáncer y envejecimiento.

4. Investigación en medicina y cirugía del aparato digestivo:

- Inflamación y otros procesos moleculares en las patologías benignas y malignas del aparato digestivo, incluyendo la donación y el trasplante.
- Cirugía oncológica avanzada, nuevas técnicas quirúrgicas y herramientas de planificación preoperatoria (Robótica y tecnología 3D).
- Seguridad y calidad en cirugía digestiva.

Interacciones entre los grupos del Área y con otras Áreas

Como se puede observar en el gráfico, en los últimos 5 años existe una intensa interacción entre los grupos que conforman el Área 3, que se manifiesta por ejemplo al tener publicaciones conjuntas. De forma similar hay una intensa colaboración de diferentes grupos de nuestra área con otros integrados en otras áreas del IMIB. En el siguiente esquema se muestran las interacciones de los grupos de investigación del Área 3, representadas por el número de publicaciones conjuntas con otros grupos durante los últimos 5 años:



E130: INVESTIGACIÓN QUIRÚRGICA EN ÁREA DE SALUD

C003: CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES

C030: NUTRICIÓN

E131: NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA

C031: BASES CLÍNICAS, TECNOLÓGICAS, CELULARES Y MOLECULARES EN MEDICINA DIGESTIVA

E133: OBESIDAD Y METABOLISMO

C032: ODONTOLOGÍA

Objetivos científicos del Área

1. Incrementar la financiación de los grupos mediante el acceso a convocatorias y proyectos competitivos nacionales e internacionales.
2. Estimular la colaboración público-privada para la financiación de la investigación.
3. Promover el desarrollo de ensayos clínicos tanto comerciales como no comerciales.
4. Mantener la calidad científica e incrementar el número de publicaciones.
5. Favorecer la colaboración clínico-básica para el desarrollo de proyectos de investigación.

Previsión de desarrollo

1. LINEA DE PATOLOGIA ORAL Y ODONTOLOGIA:

- Biomarcadores en saliva enfermedades orales y sistémicas
- Desarrollo de dispositivos de estimulación salival
- Detección más precoz de las lesiones orales potencialmente malignas.
- Sistemas ópticos de diagnóstico precoz del cáncer oral

2. LINEA DE NUTRICION

- Obesidad
- Transporte placentario de ácidos grasos en embarazos sanos y con complicaciones
- Estudio de los omega-3 en la programación neurológica de los niños. La cronobiología como posible marcador precoz de neurodesarrollo.
- Ácidos grasos omega-3 y prevención del deterioro cognitivo
- Desarrollo de nuevos marcadores biológicos de la cronodisrupción aplicables en la clínica, basados en el análisis simultáneo de ritmos circadianos marcadores, de genes reloj y de sincronizadores ambientales.
- Desarrollo de nuevos algoritmos de detección de somnolencia y de sueño mediante técnicas de monitorización ambulatoria circadiana.
- Desarrollo de sensores cronobiológicos en prendas de vestir (relojes, brazaletes, gafas).
- Desarrollo de dispositivos de iluminación circadianos basados en la conmutación entre luz de día y luz de noche para su aplicación en hospitales, hogares y empresas.

- Investigación en técnicas para el tratamiento de alteraciones de ritmos circadianos y sueño basadas en dispositivos inteligentes que monitoricen los ritmos del paciente y le aporten el correspondiente feedback para la corrección de hábitos de vida no saludables.
- Internacionalización y apertura a nuevos dispositivos de monitorización circadiana de la plataforma on-line KRONOWIZARD para el análisis automático de ritmos circadianos y de sueño.
- Prevención del envejecimiento mediante la potenciación del sistema circadiano y del ritmo de sueño-vigilia.
- Características cronobiológicas de individuos centenarios.
- De modo general se mantienen las grandes líneas de trabajo de nutrición infantil, alimentos funcionales, obesidad, calidad nutricional de alimentos en la dieta y seguridad alimentación.
- Se intensificará las líneas de:
 - Modelos moleculares y de cambios de la expresión génica por señales reguladoras derivadas del procesamiento de los nutrientes en la dieta.
 - Calidad de datos de composición de alimentos y su relación sobre la ingesta de nutrientes. Biodisponibilidad y bioeficacia.
 - Biomarcadores y su relación con la ingesta de nutrientes-alimentos y los estados de salud y enfermedad.
 - Ingredientes vegetales y su funcionalidad nutricional como antioxidantes, sobre el sistema inmune, en obesidad, en ECV y en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).
 - Diseño de alimentos infantiles y salud infantil.
 - Saciedad y obesidad.
 - Nutrición y asma.

3. LINEA DE BASES MOLECULARES Y BIOQUIMICAS DEL TUBO DIGESTIVO.

- En **investigación traslacional**. En la sublínea de inflamación se están centrando los esfuerzos en tres aspectos clave de la traslación del conocimiento generado en el laboratorio a la clínica: (i) el estudio de la regulación de las rutas de señalización para iniciar los procesos inflamatorios como base fisiopatológica de distintas enfermedades; (ii) el empleo de este conocimiento para describir nuevos marcadores pronóstico; y (iii) avanzar en el tratamiento en estas enfermedades con base inflamatoria para las que actualmente no existe ningún fármaco eficaz, identificando nuevas dianas terapéuticas, desarrollando la identificación de compuestos, ensayos preclínicos y fases clínicas iniciales. En la sublínea de carcinogénesis, disponemos de modelos experimentales para la búsqueda de compuestos que inhiban el proceso de metástasis y modelos para la búsqueda de compuestos que activen la telomerasa (aplicado a enfermedades de envejecimiento) o la repriman (aplicados al cáncer, ya que la

telomerasa está sobre-expresada en el 90% de los tumores). Incluimos el desarrollo de la sulinea clínica en carcinomatosis peritoneal.

- En **cirugía esofágica**, las actuaciones futuras van encaminadas a la vigilancia e identificación de los subgrupos de EB de alto riesgo de desarrollar ADCE. Todo ello se realizará mediante: (i) La identificación de genes (RNA-m) y de micro-ARNs que permitan diferenciar cada uno de los estadios de la progresión de EB a ADCE en suero; (ii) La obtención de un mapa de ligamiento para los casos de EB familiar; (iii) La validación de los marcadores genéticos en nuevas muestras de pacientes comparando biopsias y suero de un mismo paciente (por PCR a tiempo real); y (iv) La validación de medidas en suero de pacientes por PCR a tiempo real para uso como técnica de diagnóstico, menos invasiva y más económica.
- En **cáncer colorrectal**, se van a poner en marcha los siguientes protocolos: (i) La estandarización, optimización y evaluación económica de los programas de cribado y seguimiento post-polipectomía, estudiando especialmente las alternativas moleculares en el cribado de CCR y el diagnóstico y tratamiento de lesiones neoplásicas planas del colon; (ii) El estudio de la poliposis adenomatosa familiar atenuada; y (iii) La evaluación comparativa de la tecnología endoscópica avanzada con la ya existente. En los aspectos más quirúrgicos, destacamos: (i) La valoración de la resección transanal en el tratamiento del cáncer de recto bajo con respuesta completa al tratamiento neoadyuvante; (ii) La determinación del pH intramucoso en anastomosis cólicas en el cáncer colorrectal y su influencia en el riesgo de dehiscencia; y (iii) El impacto de la estimulación del asa eferente previa al cierre de la ileostomía.

4. LINEA DE ENFERMEDADES HEPATOBILIOPANCREATICAS Y TRASPLANTE DE ORGANOS

- El conocimiento de los perfiles inmunogenéticos de donantes y receptores permitirá detectar los pacientes que pueden tolerar la retirada completa de la inmunosupresión, así como la aplicación de técnicas ómicas que permitirían el estudio de la tolerancia (Transplantómica).
- Se estudiarán las Implicaciones de la activación del inflammasoma y la liberación de señales de peligro en la evolución del trasplante.
- El valor pronostico del estudio de las células tumorales circulantes en pacientes con hepatocarcinoma sería útil para contraindicar el trasplante hepático en los pacientes de alto riesgo de recidiva tumoral y así poder optimizar la escasez de donantes.
- En xenotrasplante se generarían cerdos transgénicos con hígado quiméricos porcino-humanos, como donantes de órganos para poder así realizar ensayos preclínicos con pautas de inmunosupresión de rango clínico.
- En cirugía hepática, se aplicarían de forma sistemática técnicas quirúrgicas como la bipartición hepática con torniquete y resección en dos tiempos, para mejorar de esta manera el resultado de los pacientes con metástasis hepáticas. Los estudios de regeneración serían útiles para determinar la aplicabilidad de la oclusión portal en las metástasis hepáticas.

- En el área de cirugía pancreática, se podrían utilizar en ensayos clínicos los inhibidores de PARP en pacientes con pancreatitis aguda, fracaso hepático agudo o cáncer de páncreas.

5. LINEA DE BASES MOLECULARES Y BIOQUIMICAS DE PATOLOGIA ENDOCRINA Y METABOLICA

- Nuevas mutaciones genéticas en el Síndrome de MEN I y II
- Factores pronósticos en el carcinoma tiroideo. Importancia del braf.
- Carcinoma papilar familiar. Nuevos protocolos diagnósticos y de seguimiento. Screening familiar
- Nuevas técnicas diagnósticas en la patología tiroidea. La ecografía de alta resolución y la elastografía tiroidea.
- Nuevos marcadores histológicos en la patología endocrina
- Efectos de los nuevos fármacos en los carcinomas avanzados de origen endocrino
- En **cirugía de la obesidad mórbida** destacamos:
 - La influencia de la longitud de asa en los resultados a largo plazo en el bypass gástrico laparoscópico;
 - La valoración prequirúrgica de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en pacientes con obesidad mórbida mediante técnica ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse);
 - Las reintervenciones tras fracaso de bypass gástrico laparoscópico e identificación de factores de riesgo de fracaso, causa y técnica quirúrgica más adecuada;
 - El estudio randomizado Proyecto DIABET-CIR (Tratamiento quirúrgico de la Diabetes) comparando el tratamiento médico intensivo frente al quirúrgico con el bypass gástrico laparoscópico en pacientes con DM2, con el objetivo principal de la mejora o resolución de la DM a los 5 años, manteniendo niveles de HbA1c <6 a los 5 años y la reducción o eliminación de fármacos
 - El estudio prospectivo randomizado Proyecto BAN-BY (Bypass gástrico laparoscópico versus banda gástrica por laparoscopia) donde se evalúan los resultados de la banda gástrica ajustable frente al bypass gástrico, con el objetivo primario de analizar el exceso de peso perdido a largo plazo y la mejora de las comorbilidades.

6. LINEA DE OBESIDAD Y METABOLISMO

- Estudio del papel de la microbiota intestinal y las alteraciones epigenéticas en la patogénesis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD)
- La microbiota intestinal como posible marcador de la resolución de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en pacientes obesos tras cirugía bariátrica

- Modificación del microbioma intestinal mediante intervención dietética en pacientes con cáncer colorrectal (CCR) y respuesta a la cirugía
- Determinación de nuevos biomarcadores de NAFLD en la población general y obesa

7. INVESTIGACIÓN QUIRÚRGICA EN ÁREA DE SALUD:

- Indicadores de calidad y seguridad del paciente quirúrgico.
- Colecistitis aguda alitiásica, opciones terapéuticas.
- Incontinencia anal, tratamiento con implante autólogo de células de origen músculo-esquelético.

4.1. Cirugía Digestiva, Endocrina y Trasplantes de Órganos Abdominales

Código y nombre del grupo:

C003 – Cirugía Digestiva, Endocrina y Trasplantes de Órganos Abdominales

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Pablo Ramírez Romero
- Jefe de Servicio de Cirugía General y Digestivo del HCUVA. Catedrático de Medicina de la UMU. Director Científico del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Carretera Madrid-Cartagena. 30120. El Palmar. Murcia
 - Teléfono: 968 369 805
 - E-mail: pablo.ramirez@carm.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

Las líneas de trabajo del grupo se centran fundamentalmente en las enfermedades digestivas, endocrino-metabólicas y trasplante de órganos, a nivel clínico, experimental y traslacional, así como en las vertientes médicas, de prevención y quirúrgicas. Básicamente, podemos reseñar las siguientes cinco como las más destacadas del grupo:

1. Investigación traslacional en Inflamación y Carcinogénesis. La principal línea de investigación del grupo de "**Inflamación Molecular**" engloba el estudio de la liberación de citoquinas pro-inflamatorias de la familia de la interleuquina-1 (IL-1) inducida por la activación del inflamasoma en macrófagos tras la activación por señales de peligro.

Utilizando el pez cebra como modelo "in vivo" mediante el uso de proteínas fluorescentes, la investigación en **carcinogenesis** se centra en los siguientes tres puntos:

- (i) el efecto de la telomerasa en *a)* la formación de un tumor y en su progresión *b)* el envejecimiento prematuro
- (ii) el estudio del papel desempeñado por las células madre en la formación del cáncer y en el desarrollo de metástasis.

(iii) la realización de escrutinios a gran escala de compuestos que afectan al proceso de formación y diseminación del cáncer, así como a enfermedades de envejecimiento prematuro.

2. En la línea de **Trasplante hepático y cirugía hepatobiliopancreática**, hemos desarrollado proyectos de donación de órganos, xenotrasplante, inmunología del trasplante, tolerancia y quimerismo, cirugía hepática laparoscópica y cirugía pancreática. Nuestro grupo es pionero a nivel mundial en xenotrasplante hepático, habiendo demostrado en el modelo de cerdo transgénico h-DAF a babuino que el hígado porcino sintetiza factores de coagulación funcionalmente compatibles con el primate. En inmunología del trasplante hepático investigamos el perfil inmunológico que se relaciona con la tolerancia inmunológica, con el objeto de predecir qué enfermos se pueden beneficiar de la retirada completa de la inmunosupresión, habiendo demostrado que el incremento de células T reguladoras CD4+CD25^{high} y del mRNA de FoxP3 se asocia a tolerancia operacional en los pacientes con trasplante hepático durante la retirada de inmunosupresión. En cuanto a la donación de órganos, nos centramos en tres aspectos fundamentales:

(i) la determinación de los perfiles psicosociales hacia la donación y el trasplante de órganos de la población en general;

(ii) el análisis de los factores psicosociales que determinan la actitud hacia la donación de órganos en distintos sectores de la población como del personal hospitalario o la población inmigrante; y

(iii) el análisis de los factores psicosociales que determinan la actitud hacia la donación en pacientes en lista de espera para trasplante.

Respecto a la vertiente clínica y cuidados perioperatorios del trasplante hepático reseñamos los estudios que analizan los aspectos intraoperatorios (hemodinámica sistémica y pulmonar) y postoperatorios (función renal) que pueden influir en la función y supervivencia de los injertos y pacientes.

En la sublínea de cirugía hepática laparoscópica, estudiamos fundamentalmente las resecciones hepáticas en metástasis hepáticas de carcinoma colorectal (MHCCR) y otros tipos de tumores hepáticos. Finalmente, en el área de cirugía pancreática, estudiamos el efecto terapéutico de los inhibidores de PARP a nivel experimental en modelos de pancreatitis aguda, de fracaso hepático agudo y de cáncer de páncreas.

3. **Investigación en enfermedades del esófago**, con especial atención al esófago de Barret y su progresión a adenocarcinoma y a los trastornos motores esofágicos primarios. El mayor peso de investigación está centrado sobre todo en el estudio de los factores relacionados con la etiopatogenia en el Esófago de Barret (EB), identificando las diferencias en este aspecto entre el EB aislado y el EB "familiar", especialmente las relacionadas con su progresión a Adenocarcinoma de esófago (ADCE). Hemos estudiado los marcadores de proliferación celular (ki67), p53 y

apoptosis tras el tratamiento médico y quirúrgico en pacientes con EB, donde los pacientes recibieron un tipo u otro de tratamiento de forma randomizada. El epitelio neoplásico permaneció más estable (menor proliferación celular y mayor porcentaje de apoptosis) tras la cirugía que con el tratamiento conservador.

4. Investigación del cáncer colorrectal a nivel clínico, quirúrgico, oncológico y preventivo. Es de destacar los proyectos en el cáncer de recto, de cirugía abierta vs. laparoscópica y el de quimio-radioterapia neoadyuvante, así como el de prevención y diagnóstico precoz en cáncer colorrectal. Los aspectos fundamentales que abordamos en esta línea de investigación son:

- (i) La prevención y el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal (CCR) a nivel clínico y epidemiológico, mediante el cribado de la población y con el uso de endoscopia avanzada para el diagnóstico y tratamiento de las lesiones precoces;
- (ii) El estudio de los mecanismos de acción de fármacos con potencial antitumoral, así como de los mecanismos de quimiorresistencia;
- (iii) La búsqueda de biomarcadores y factores predictivos de respuesta a agentes antitumorales;
- (iv) El estudio de transducción de señales acopladas a la regulación del ciclo y muerte celular del CCR hereditario, con especial dedicación a la poliposis adenomatosa familiar; y
- (v) El estudio de la endoscopia experimental en intestino y de la enteroscopia de doble balón.

En cuanto a la cirugía colorrectal, se llevan a cabo diversos estudios clínicos prospectivos y randomizados para la validación del tratamiento de cáncer de recto mediante abordaje laparoscópico. También estudiamos aspectos de interés como son:

- (i) El grado de afectación tumoral del mesorrecto después de la resección laparoscópica del cáncer de recto;
- (ii) La influencia del cirujano como factor pronóstico; y
- (iii) La utilidad de la 18F-FDG-PET/TAC en la valoración de respuesta a la terapia neoadyuvante en el cáncer de recto localmente avanzado.

5. Cirugía endocrina, del tiroides y de la Obesidad.

En la **cirugía endocrina** son proyectos relevantes investigados el Síndrome de MEN, el Cáncer de Tiroides, los nuevos avances diagnósticos en la patología nodular tiroidea, y los efectos de los nuevos fármacos en el carcinoma avanzado de origen endocrino

Por otro lado, son de reseñar los aspectos fundamentales de investigación en **obesidad mórbida**:

- (i) La implantación de la vía clínica para pacientes intervenidos de Obesidad Mórbida en coordinación con el programa nacional de formación de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad;

- (ii) El establecimiento de la efectividad y seguridad del bypass gástrico por laparoscopia en pacientes con obesidad mórbida mediante un estudio prospectivo a largo plazo;
- (iii) El estudio de la reducción del volumen hepático tras la colocación de balón intragástrico en pacientes superobesos previa a la intervención quirúrgica de bypass gástrico y su influencia sobre la morbimortalidad;
- (iv) El estudio del efecto de la insulina sobre la expresión de la adiponectina en el tejido adiposo; y
- (v) El estudio de la expresión de los genes reloj en el tejido adiposo de los pacientes obesos.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
INMUNIDAD, INFLAMACIÓN Y CÁNCER (ÁREA 6)	14	118,11
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	7	36,97
PATOLOGÍA MOLECULAR Y FARMACOGENÉTICA (ÁREA 1)	3	19,44
TECNOLOGÍAS DE MODELADO, PROCESAMIENTO Y GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO (ÁREA 7)	2	16,78
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN (ÁREA 7)	2	4,37
NUTRICIÓN (ÁREA 3)	10	21,27
NUTRICION Y BROMATOLOGIA (ÁREA 3)	3	7,44
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	14	54,04
BASES CLÍNICAS, TECNOLÓGICAS, CELULARES Y MOLECULARES EN MEDICINA DIGESTIVA (ÁREA 3)	2	2,93
CONTROL MOLECULAR DE LA PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN (ÁREA 1)	1	8,03
INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA (ÁREA 5)	2	6,53
MEDICINA LEGAL Y FORENSE. LEGISLACION SANITARIA (ÁREA 5)	1	3,32
INMUNIDAD INNATA EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD (ÁREA 6)	1	5,13
OBESIDAD Y METABOLISMO (ÁREA 3)	2	12,49
NEUROINTERVENCIONISMO (ÁREA 4)	1	2,93
ONCOLOGÍA CLÍNICA Y TRASLACIONAL (ÁREA 6)	4	15,47
TERAPIAS MOLECULARES Y BIOMARCADORES DE TUMORES SÓLIDOS (ÁREA 1)	7	63,69
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN RADIOLOGÍA (ÁREA 7)	7	14,80
METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD (ÁREA 5)	6	18,82
CARDIOLOGÍA CLINICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	1	8,20
FISIOTERAPIA Y DISCAPACIDAD (ÁREA 5)	1	3,64
BIOINGENIERÍA TISULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (ÁREA 6)	1	3,24
INVESTIGACIÓN QUIRÚRGICA EN ÁREA DE SALUD (ÁREA 3)	2	3,44
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	1	3,44
NEUROCIENCIA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 4)	2	7,15
INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA (ÁREA 5)	1	3,88
PATOLOGÍA INFECCIOSA, MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Y MEDICINA TROPICAL (ÁREA 6)	2	14,04
SALUD MEDIOAMBIENTAL PEDIÁTRICA (ÁREA 5)	1	6,07
HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL (ÁREA 1)	1	9,94

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Estudio multicéntrico sobre lesiones iatrogénicas de la vía biliar. (hospitales participantes: H. Clínico de Santiago, h. 12 de Octubre de Madrid, H. la Fe de Valencia, H. Clinic de Barcelona, H. de Bellvitge, H. Central de Asturias, H. Puerta de Hierro de Madrid, H. de Cruces Bilbao).
- Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). (Dra. M. Robledo - tumores endocrinos familiares).
- Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). (Dr Sancho -activación del sistema inmunitario innato por señales peligro).
- Centro Nacional de Biotecnología (CNB). (Dr. Rivas - inflamación inducida por péptidos antimicrobianos; Dra. de Alba - modelos bio-informáticos estructurales del inflammasoma).
- Institut de Recerca Biomèdica (IRB). (Dra. Comalada - procesos inflamatorios en modelos de colitis).
- Grupo de trabajo de cirugía endocrina de Asociación Española de Cirujanos (AEC).
- Grupo de neoplasia endocrina múltiple de la Sociedad Española de Endocrinología (SEN).
- Grupo de la Sociedad Europea de Cirugía Endocrina (ESES): grupo de trabajo para la definición de la indicación de cirugía y criterios de curación en cáncer medular familiar (Alemania, Francia, España y Austria).
- Proyecto Vikingo ("proyecto de exéresis total del mesorrecto para el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto en el estado español. un proyecto docente para formación de equipos multidisciplinares y resultados auditados"- 90 hospitales).
- Proyecto Colaborativo Internacional Donante (donación de órganos) (México, Cuba y España).
- Proyecto "HIPEC ± EPIC" (Unidad de Cirugía Oncológica del H. Reina Sofía de Córdoba).
- Registro nacional de gastroplastia vertical en España (Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad Mórbida (SECO) Dra. R. Sánchez Santos).
- Universidad de Pamplona: Dr. J.I. Herrero - retirada precoz inmunosupresión.
- Universidad de Cambridge (UK): Sir Roy Calne - xenotrasplante.
- Universidad de Montpellier (Hospital Saint Eloi) (Francia): Dr. F. Navarro - trasplante hepático.
- Universidad de Manchester (UK): Dr. Brough y Dra. López-Castejón - búsqueda de nuevos fármacos antiinflamatorios.
- Universidad de Sheffield (UK): Dr. Grundy - modelos de dolor durante inflamación intestinal.
- Universidad de Tours (Francia): Dr. Roger - canales iónicos en cáncer.

- Universidad de Orleans (Francia): Dra. Couillin - modelos inflamatorios en ratones nlrp3ko y panx1ko.
- Universidad de Ferrara (Italia): Dr. Di Virgilio - modelos in vivo de detección de atp extracelular.
- Universidad de Hamburgo (Alemania): Dr. Koch-Nolte - aplicaciones terapéuticas de nanobodies.
- Universidad de Bern (Suiza): Dra. Draeger - p2x7 y protección frente a toxinas.
- Universidade Federal do Rio de Janeiro (Brasil): Dra. Schachter - rutas de liberación de atp.
- Universidad de Taipei (Taiwan): Dra. Lin - modelos inflamatorios en ratones p2x7ko.
- Universidad de Tokio (Japón): Dr. Tsukimoto - procesos inflamatorios en sepsis grave.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

1. **Investigación traslacional en Inflamación y Carcinogénesis.** En la línea de **inflamación** se están centrando los esfuerzos en tres aspectos clave para la traslación del conocimiento generado en el laboratorio a la clínica:
 - (i) el estudio de la regulación de las rutas de señalización para iniciar los procesos inflamatorios como base fisiopatológica de distintas enfermedades;
 - (ii) emplear este conocimiento para describir nuevos marcadores pronóstico; y
 - (iii) avanzar en el tratamiento en estas enfermedades con base inflamatoria para las que actualmente no existe ningún fármaco eficaz, identificando nuevas dianas terapéuticas, desarrollando la identificación de compuestos, ensayos preclínicos y fases clínicas iniciales.

En la línea de **carcinogénesis**, disponemos de modelos y ensayos experimentales tanto para dar soporte a los clínicos (para pronóstico y elección de tratamiento) como para la búsqueda de nuevos compuestos que inhiben el proceso de metástasis y el fenómeno de envejecimiento prematuro. Incluimos el desarrollo de la sublínea clínica en carcinomatosis peritoneal

2. En **trasplante hepático** y cirugía hepatobiliopancreática. En trasplante hepático continuamos desarrollando protocolos para investigar los perfiles inmunogenéticos de donantes y receptores que permitan detectar los pacientes que puedan tolerar la retirada de inmunosupresión. Estamos iniciando un proyecto que estudia el factor pronóstico de las células tumorales circulantes en pacientes con hepatocarcinoma en lista de espera de trasplante hepático. En xenotrasplante trabajamos en la generación de cerdos transgénicos con hígado quiméricos porcino-humanos, como donantes de órganos. En cirugía hepática es novedosa la línea de regeneración hepática, donde estamos estudiando la progresión tumoral tras la oclusión portal en pacientes con

resección hepática en dos tiempos por metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. En el área de cirugía pancreática, estudiamos el efecto terapéutico de los inhibidores de PARP a nivel experimental en modelos de pancreatitis aguda, de fracaso hepático agudo y de cáncer de páncreas.

3. En **cirugía esofágica**, las actuaciones futuras van encaminadas a la vigilancia e identificación de los subgrupos de EB de alto riesgo de desarrollar ADCE. Todo ello se realizará mediante:

- (i) La identificación de genes (RNA-m) y de micro-ARNs que permitan diferenciar cada uno de los estadios de la progresión de EB a ADCE en suero;
- (ii) La obtención de un mapa de ligamiento para los casos de EB familiar;
- (iii) La validación de los marcadores genéticos en nuevas muestras de pacientes comparando biopsias y suero de un mismo paciente (por PCR a tiempo real); y
- (iv) La validación de medidas en suero de pacientes por PCR a tiempo real para uso como técnica de diagnóstico, menos invasiva y más económica.
- (v) Analisis de la eficacia de la radiofrecuencia endoscópica para la ablación completa del esófago de Barrett, así como el estudio de la prevención de la recidiva del esófago de Barrett tras la radiofrecuencia comparando la asociación del tratamiento medico vs el quirúrgico, y por último,
- (vi) Analisis pre y postoperatorio del reflujo gastroesofagico y trastornos motores esofágicos con la gastroplastia tubular laparoscópica en la obesidad mórbida.

4. En **cáncer colorrectal**, se están poniendo en marcha los siguientes protocolos y proyectos de investigación:

- (i) Utilidad de la rectocolonoscopy en la valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto localmente avanzado.
- (ii) Metaanálisis de colectomía por puerto único versus colectomía laparoscópica convencional, así como la valoración de la eficacia y eficiencia de estos procedimientos.
- (iii) Estudio prospectivo observacional de la morbi-mortalidad en la anastomosis ileocólica intracorporea tras cirugía de cáncer de colon derecho..
- (iv) Estudio prospectivo observacional de la morbi-mortalidad en los colgajos de avance V-Y en lesiones extensas anorrectales..
- (v) Estudio prospectivo randomizado comparando anastomosis latero-lateral isoperistáltica versus antiperistáltica tras hemicolectomía derecha laparoscópica por cáncer.
- (vi) Estudio prospectivo randomizado de la utilidad de la estimulación eferente previa al cierre de ileostomía de manera ambulatoria..
- (vii) Estudio prospectivo comparativo no aleatorizado de la utilidad de la relaparoscopia en la reintervención de cirugía laparoscópica colorrectal..

- (viii) Cirugía laparoscópica versus cirugía abierta en el tratamiento del cáncer de colon en pacientes mayores de 80 años. Estudio prospectivo comparativo no aleatorizado.
- (ix) Estudio prospectivo randomizado comparando el tratamiento con antibioterapia versus no antibioterapia para el tratamiento de la diverticulitis aguda no complicada.
- (x) Estudio prospectivo randomizado comparando el drenaje mediante sonda de Pezzer versus drenaje mediante packing en el absceso pinolidal.
- (xi) Estudio prospectivo randomizado comparando aplicación de vía clínica en apendicectomía laparoscópica no complicada versus no aplicación vía clínica.
- (xii) Metaanálisis de los resultados oncológicos y morbi-mortalidad de la cirugía del cáncer de recto laparoscópica.
- (xiii) Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal con metástasis irresecables. Impacto de la resección tumoral vs quimioterapia sola sobre la supervivencia.
- (xiv) Estrategia quirúrgica en la amputación abdominoperineal cilíndrica del recto por cáncer: posición de litotomía versus prono/navaja. Estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico.

5. En **obesidad mórbida** destacamos los siguientes proyectos a desarrollar:

- (i) Estudio prospectivo randomizado comparando anastomosis manual versus mecánica. de la gastroenteroanastomosis en el by-pass gástrico.
- (ii) Estudio prospectivo comparativo no aleatorizado comparando banda gástrica laparoscópica versus by-pass gástrico laparoscópico.
- (iii) El uso endobarrier como predictor de la resolución de la diabetes mellitus en pacientes obesos tras la cirugía metabólica. Estudio ENDODIABET.
- (iv) Estudio prospectivo randomizado comparando resección de fundus gástrico tras by-pass gástrico laparoscópico versus no resección en la resolución de la diabetes mellitus en paciente obesos.
- (v) Estudio prospectivo no aleatorizado comparando by-pass gástrico laparoscópico versus gastrectomía vertical laparoscópica en pacientes con obesidad mórbida, que nos permitirá estudiar la efectividad de la técnica y resolución de comorbilidades.
- (vi) Estudio prospectivo de los resultados a largo plazo del by-pass gástrico laparoscópico en pacientes con obesidad mórbida.
- (vii) Influencia del porcentaje de asa común en las alteraciones nutricionales y pérdida de peso tras cirugía de by-pass gástrico laparoscópico.
- (viii) Evaluación a largo plazo de la hepatopatía por obesidad mediante elastografía hepática.

Son de reseñar los siguientes aspectos que estamos desarrollando en la **cirugía endocrina**:

- (i) Nuevas mutaciones genéticas en el Síndrome de MEN I y II
- (ii) Factores pronósticos en el carcinoma tiroideo. Importancia del braf.

- (iii) Carcinoma papilar familiar. Nuevos protocolos diagnósticos y de seguimiento. Screening familiar
- (iv) Nuevas técnicas diagnósticas en la patología tiroidea. La ecografía de alta resolución y la elastografía tiroideas.
- (v) Nuevos marcadores histológicos en la patología endocrina
- (vi) Efectos de los nuevos fármacos en los carcinomas avanzados de origen endocrino

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

- Línea 1: colaboración con los grupos C031, C060 y C061.
- Línea 2: colaboración con C031, C061, C007.
- Línea 3: colaboración de C003.
- Línea 4: colaboración del E130.
- Línea 5: colaboración de los grupos C030 y E31.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

1. En **investigación traslacional en Carcinogénesis e Inflamación**: Se podrían utilizar fármacos eficaces en el tratamiento de enfermedades con base inflamatoria, y en la línea de carcinogénesis, se podrían identificar compuestos que inhiban el proceso de metástasis y que activen la telomerasa (aplicado a enfermedades de envejecimiento) o la repriman (aplicados al cáncer).
2. En **trasplante hepático y cirugía hepatobiliopancreática**: El conocimiento de los perfiles inmunogenéticos de donantes y receptores permitirá detectar los pacientes que pueden tolerar la retirada completa de la inmunosupresión. El valor pronóstico del estudio de las células tumorales circulantes sería útil para contraindicar el trasplante hepático en los pacientes de alto riesgo de recidiva tumoral y así poder optimizar la escasez de donantes. En xenotrasplante se generarían cerdos transgénicos con hígado quiméricos porcino-humanos, como donantes de órganos para poder así realizar ensayos preclínicos con pautas de inmunosupresión de rango clínico. En cirugía hepática, se aplicarían de forma sistemática técnicas quirúrgicas como la bipartición hepática con torniquete y resección en dos tiempos, para mejorar de esta manera el resultado de los pacientes con metástasis hepáticas. Los estudios de regeneración serían útiles para determinar la aplicabilidad de la oclusión portal en las metástasis hepáticas. En el área de cirugía pancreática, se podrían utilizar en ensayos clínicos los inhibidores de PARP en pacientes con pancreatitis aguda, fracaso hepático agudo o cáncer de páncreas.
3. En **cirugía esofágica**: Se conocerían los subgrupos de EB de alto riesgo de desarrollar ADCE, mejorando de forma importante la prevención de esta enfermedad.

4. En **cáncer colorrectal**:

- (i) Los programas de cribado y seguimiento post-polipectomía quedarían estandarizados, mejorando de forma significativa la incidencia del cáncer colorrectal;
- (ii) Se utilizaría la tecnología endoscópica avanzada solo en caso de demostrarse su superioridad sobre la clásica;
- (iii) Se incrementarían las resecciones transanales en el tratamiento del cáncer de recto bajo, evitando colostomías, en caso de demostrarse que no empeora la supervivencia de los pacientes;
- (iv) Se usaría el pH intramucoso en anastomosis cólicas en el cáncer colorrectal de demostrarse su utilidad para predecir el riesgo de dehiscencia; y
- (v) Se aplicaría el uso de la estimulación del asa eferente previa al cierre del ileostomía

5. En **obesidad mórbida**:

- (i) Se utilizaría la longitud de asa que presente mejores resultados a largo plazo en el bypass gástrico laparoscópico;
- (ii) Se podrán corregir los factores de riesgo de fracaso del by pass gástrico laparoscópico tras el análisis de las reintervenciones;
- (iii) Se aplicarán en clínica los resultados del estudio randomizado Proyecto DIABET-CIR y
- (iv) También se podrán aplicar en clínica los resultados del estudio prospectivo randomizado Proyecto "BAN-BY", para recomendar el uso de la banda gástrica ajustable o del bypass gástrico.

4.2. Nutrición

Código y nombre del grupo:

C030 – Nutrición

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Marta Garaulet Aza
- Catedrática de Fisiología y Bases Fisiológicas de la Nutrición en la Universidad de Murcia.
Datos de contacto:
 - Dirección: Universidad de Murcia
 - Teléfono: 968363930
 - E-mail: garaulet@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Obesidad y Nutrigenética.
- Ritmos de alimentación y metabolismo lipídico.
- Transporte placentario de nutrientes en embarazos sanos y con complicaciones.
- Efecto de la nutrición materna e infantil en la programación de asma, y desarrollo neurológico de los niños.
- Diseño de alimentos funcionales a partir de frutas y verduras, elaborados de forma natural con propiedades antioxidantes, y los correspondientes ensayos clínicos.
- Ritmos diarios de reproducción, fertilización artificial e infertilidad.
- Desarrollo temprano y ciclos ambientales. Incubación embrionaria.
- Cronotoxicidad de anestésicos y otros xenobióticos.
- Monitorización Circadiana Ambulatoria (MCA). Detección de disfunciones circadianas y de sueño (cronodisrupción) mediante el registro combinado de los ritmos de temperatura, actividad motora, posición corporal, exposición a luz, melatonina y temperatura ambiental.
- Detección de cronodisrupción mediante técnicas de *big data* y *machine learning*.

- Cronopotenciación del sistema circadiano mediante modificación de sincronizadores: luz-oscuridad, ejercicio físico y horario de alimentación. Cronopotenciación en personas ciegas
- Evaluación y desarrollo de sistemas de iluminación artificial compatibles con la preservación de los ritmos biológicos.
- Envejecimiento y sistema circadiano. Cambios de los ritmos biológicos asociados al envejecimiento. Alteración primaria de los ritmos biológicos como causa de envejecimiento acelerado.
- Luz, Melatonina y Envejecimiento: 1) Impacto del régimen de iluminación sobre el funcionamiento del sistema circadiano, medido mediante el registro del ritmo de actividad/reposo, la producción de melatonina, el patrón de sueño y la expresión de genes reloj a lo largo del ciclo vital de un modelo vertebrado (*Nothobranchius furzeri*); 2) Estudio de las relaciones entre cronodisrupción y patologías asociadas al envejecimiento a través de la determinación del funcionamiento de la mitocondria a lo largo del ciclo vital de *N. furzeri*; 3)

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	10	21,27
FISIOLOGÍA MÉDICA (ÁREA 2)	1	4,29
CARDIOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	4	16,86
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	6	28,72
BIOMEMBRANAS Y SEÑALIZACIÓN CELULAR (ÁREA 7)	1	3,37
NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA (ÁREA 3)	3	13,72
TERAPIAS MOLECULARES Y BIOMARCADORES DE TUMORES SÓLIDOS (ÁREA 1)	2	8,53
PSICOBIOLOGÍA Y NEUROBIOLOGÍA DEL COMPORTAMIENTO (ÁREA 4)	2	10,48
BASES CLÍNICAS, TECNOLÓGICAS, CELULARES Y MOLECULARES EN MEDICINA DIGESTIVA (ÁREA 3)	1	3,20
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	1	3,20
MEDICINA LEGAL Y FORENSE. LEGISLACION SANITARIA (ÁREA 5)	1	3,20
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN RADIOLOGÍA (ÁREA 7)	1	3,20
HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL (ÁREA 1)	1	3,20
ENVEJECIMIENTO CEREBRAL Y DEMENCIAS (ÁREA 4)	1	3,86
METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD (ÁREA 5)	2	6,18
INMUNIDAD INNATA EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD (ÁREA 6)	6	25,19
NEUROCIENCIA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 4)	1	4,56
BIOLOGÍA MOLECULAR DE SISTEMAS (ÁREA 7)	1	3,98
CUIDADOS ENFERMEROS AVANZADOS (ÁREA 5)	1	3,19

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Grupos nacionales

- Participación como expertos en Cronobiología humana en la Red Nacional de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF; RD06/0013), integrada por 26 grupos clínicos e investigadores. Entre ellos, colaboramos activamente con los grupos de Comunicación Intercelular (Dr. Darío Acuña) de la Universidad de Granada; grupo Estado Inmunológico-Inflamatorio (Dra. M. De La Fuente) de la Universidad Complutense de Madrid; grupo Estudio Toledo de Envejecimiento Saludable (Dr. Francisco J García) del hospital Virgen del Valle de Toledo; grupo Fisiología del músculo liso (Dra. M. J. Pozo) de la Universidad de Extremadura; Reticef Evidencia (Dra. M.T. Moreno) de la Unidad de coordinación y desarrollo de la Investigación en Enfermería (Investén-isciii); UCMendocrino (Dr. Jesus F Tresguerres) de la Universidad Complutense de Madrid y grupo Envejecimiento y Ejercicio Físico (Dr. J. Viña) de la Universidad de Valencia. La Red fue transformada en 2017 en un CIBER (Ciber de Fragilidad y Envejecimiento Saludable, CIBERFES), integrado por la mayoría de los grupos de la RED RETICEF.
- Participación como expertos en efectos biológicos de la luz en la Red Española de Estudios sobre Contaminación Lumínica (REECL, AYA2011-15808-E) integrada por 12 grupos de investigación.
- Encargados de la monitorización de ritmos circadianos y sueño en personal sanitario de siete hospitales españoles (Virgen de la Arrixaca, Hospital Canalejo A Coruña, Hospital San Pablo, Hospital de Lanzarote, Hospital de Leganés, Hospital de Tudela, Hospital Son Espases) en el proyecto SYCE, coordinado por la Dra. María Teresa Moreno de INVESTEN del Instituto de Salud Carlos III.
- Colaboración como responsables de la Unidad de Asesoría Circadiana de la Universidad de Murcia en la monitorización ambulatoria de los ritmos de sueño-vigilia de las siguientes instituciones.
 - Clínica de Sueño de la Dexeus-Quirón de Barcelona dirigida por el Dr. Eduard Estivill.
 - Unidad de Sueño de la Clínica Teknon de Barcelona, dirigida por el Dr. Javier Albares.

- Unidad de Sueño del Servicio de Neurología del Hospital Clinic de Barcelona, dirigida por el Dr. Joan Santamaría.
 - Unidad de Sueño Pediátrico de la Clínica Quirón de Valencia, dirigida por el Dr. Gonzalo Pin Arboledas.
 - Servicio de Neurología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, dirigida por el Dr. Adolfo Mínguez Castellanos.
 - Unidad de Sueño y Cronobiología del Hospital Txagorritxu (Vitoria) y Clínica Sleep Well SL dirigida por el Dr. Joaquín Durán Cantolla.
 - Unidad de Sueño del Hospital Son Espases, dirigida por la Dra. Francesca Cañellas.
 - Servicio de Psiquiatría de la Fundación Jiménez Díaz (Madrid), dirigidas por el Dr. Miguel Ángel González.
 - Servicio de Neurofisiología, Unidad de Sueño del Hospital Ribera de Alzira (Valencia) dirigido por el DR. F. Javier Puertas Cuesta
- Miembro de la Red de Excelencia de Investigación Cooperativa Orientadas a Resultados en Salud (RICORS). RD21/0012/0002. PRIMARY CARE INTERVENTIONS TO PREVENT MATERNAL AND CHILD CHRONIC DISEASES OF PERINATAL AND DEVELOPMENTAL en el que participan también la Fundacion para La Investigacion Del Hospital La Fe (Valencia), Fundacion Instituto Mar De Investigaciones Medicas (FIMIM, Barcelona), Universidad De Granada, Fundacion Investigacion Biomedica Hospital La Paz (Madrid), Fundacion Investigacion Biomedica Hospital Gregorio Marañon (Madrid), Asociacion Instituto De Investigacion Sanitaria Biocruces (Bilbao), Universidad De Murcia, Fundacion Instituto De Investigacion Marques De Valdecilla (IDIVAL, Santander), Fundacion Investigacion Biomedica Hospital 12 De Octubre (Madrid), Fundacion Instituto De Investigacion Sanitaria Aragon, Fundacion para La Investigacion Y Docencia Sant Joan De Deu (Barcelona) y Fundacion Instituto de Investigacion Valle De Hebron (Barcelona).
 - Estudio GD-Brain sobre programación de neurodesarrollo en niños financiado por el MINECO (SAF2015-69265-C2-1-R) con el Departamento de Pediatría de la Universidad de Granada.

- Estudios de nuevos suplementos durante el embarazo con la empresa Abbott SL.
- Estudios de epigenética en genes reloj y su relación con obesidad. Profesor Alfredo Martínez, grupo de Nutrición de la Universidad de Navarra.
- Respuestas a la dieta y a carga oral de glucosa y su interacción con genes reloj. Dr. Francisco Pérez Jiménez. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Hospital Universitario Reina Sofía.
- Estudio de nutrigenética cronobiología y Obesidad. Prof. José M Ordovás, Instituto Madrileño de Estudios Avanzados (IMDEA).
- Estudios de tejido adiposo y ritmos biológicos. Dra. Olga Martínez-Augustín, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Granada.
- Colaboración en un proyecto coordinado (MICIIN, AGL2017-82582-C3-3-R) con la Universidad de Cádiz.
- Coordinación de una Red Temática de Cronobiología de Peces y Acuicultura (MICIIN, RED2018-102487-T) en la que participa la Universidad Complutense de Madrid, Universidad de Vigo, Universidad de Cádiz, Instituto de Acuicultura Torre de la Sal-CSIC, Instituto de Ciencias del Mar de Andalucía-CSIC.

Grupos internacionales

Por otro lado, este grupo también mantiene una estrecha colaboración con varios laboratorios internacionales, entre los que destacan:

- Aplicación de la monitorización circadiana ambulatoria a la mejora del tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal. Warwick Medical School, Cancer Chronotherapy Unit, Coventry, UK. Dr. Francis Levi.
- Ritmos circadianos y antioxidantes. Research and Graduate Studies in Food Science, School of Chemistry, Universidad Autónoma de Querétaro..
- Monitorización mediante termometría de los ritmos en humanos. Thermophysiological Chronobiology, Centre for Chronobiology, Psychiatric Hospital of the University of Basel, Switzerland. Dr. Kurt Krauchi.

- Monitorización circadiana en pacientes con Enfermedad de Parkinson, Georgetown University, Washington. Dr. Michael Zasloff.
- Desarrollo de sistemas de iluminación basados en nuestra patente de iluminación basada en tecnología LED, compatible con el mantenimiento de la salud del sistema circadiano y con la secreción nocturna de melatonina. Patente licenciada a la multinacional Lucibel (Francia).
- Análisis de expresión de genes reloj en cerebro. Dra. T. M Lee, Department of Psychology (University of Michigan)
- Análisis de pupilometría y sensibilidad a la luz en humanos. Laboratorio de la Dra. Debra Skeene de la Universidad de Surrey, UK.
- Efectos de la melatonina sobre el envejecimiento. Laboratorios de los Drs Russel J Reiter de la Universidad de Texas y Rüdiger Hardeland de la Universidad de Gottingen.
- Cronobiología de la obesidad. Division of Sleep and Circadian Disorders, Brigham and Women's Hospital, y la Division of Sleep Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. Siendo Marta Garaulet, visiting profesor de la facultad de Medicina de Harvard.
- Estudios en embarazadas con ácidos grasos marcados con isótopos estables. División de nutrición y enfermedades metabólicas, Universidad LMU Munich (Alemania), Prof. Berthold Koletzko.
- Nutrigenómica Cronobiología y Obesidad. Dr. J Ordovás del Human Nutrition Research Center, Universidad de Tufts.
- Reproducción y Genética. Prof. H. Migaud. Instituto de Acuicultura. Universidad de Stirling. UK.
- Relojes moleculares de peces. Prof. N. Foulkes. Instituto de Tecnología de Karlsruhe. Alemania.
- Fotorecepción y cronobiología de peces. Prof. C. Bertolucci. Universidad de Ferrara. Italia.
- Instituto Leibniz de envejecimiento – Fritz Lipmann Institute (FLI). Jena. Alemania.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Obesidad y Nutrigenética
- Transporte placentario de nutrientes en embarazos sanos y con complicaciones
- Estudio de los omega-3 en la programación neurológica de los niños. La cronobiología como posible marcador precoz de neurodesarrollo.
- Importancia de la nutrición materna e infantil en la programación fetal de asma y alergias.
- Desarrollo de nuevos algoritmos de detección de somnolencia y de sueño mediante técnicas de monitorización ambulatoria circadiana.
- Detección mediante inteligencia artificial de apneas de sueño mediante el análisis del sonido respiratorio.
- Desarrollo de sensores cronobiológicos en prendas de vestir (relojes, brazaletes, gafas).
- Evaluación y desarrollo de sistemas de iluminación artificial (integral) compatibles con la preservación de los ritmos biológicos.
- Investigación en técnicas para el tratamiento de alteraciones de ritmos circadianos y sueño basadas en dispositivos inteligentes que monitoricen los ritmos del paciente y le aporten el correspondiente feedback para la corrección de hábitos de vida no saludables.
- Internacionalización y apertura a nuevos dispositivos de monitorización circadiana de la plataforma on-line KRONOWIZARD para el análisis automático de ritmos circadianos y de sueño.
- Prevención del envejecimiento mediante la potenciación del sistema circadiano y del ritmo de sueño-vigilia.
- Monitorización ambulatoria del ritmo de sueño-vigilia. Detección mediante MCA de patologías de sueño y pautas de intervención correctoras.
- Desarrollo del cronoma como una herramienta para la detección precoz de patologías que involucren al sistema circadiano.
- Estrategias de intervención en diabetes basadas en la mejora de la calidad del sueño y ritmos circadianos (proyecto Diabfrail, H2020).
- Investigación de las asociaciones entre cronodisrupción y funcionamiento de la mitocondria.
- Cronopotenciación de personas ciegas.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Se continuará y potenciarán las colaboraciones ya iniciadas, especialmente con:

- Jose Joaquín Cerón. responsable del Laboratorio Interdisciplinar de la Universidad de Murcia (UMU).
- Jose Luís Ferrán, grupo C041.
- Juan Luján, grupo C003.
- José Eliseo Blanco Carnero, María Teresa Prieto Sánchez, grupo C020.
- Luis García-Marcos, Manuel Solís de Querol, Vicente Bosch, Eva Morales Bartolomé, Concepción López, grupo C020.
- Francisco Javier Castellote (Servicio de Geriátría del Hospital Virgen de la Arrixaca). José María Martínez Selva y Juan Pedro Sánchez Navarro, grupo C044.
- Se continuará colaborando con el Servicio Atica de la Universidad de Murcia (Tomás Jiménez) y el Grupo de Inteligencia Artificial AIKE (Manuel Campos) en el desarrollo de software y plataforma on-line para el análisis automático de ritmos circadianos y de sueño.
- Se pretende colaborar en temas relacionados con cronobiología del envejecimiento y monitorización ambulatoria circadiana y de sueño con los servicios del Hospital Virgen de la Arrixaca: Servicio Geriátría, Servicio de Medicina Preventiva, Servicio de Neurofisiología Unidad de Sueño y Unidad de Cuidados Intensivos, entre otros.
- Pablo Artal (Laboratorio de Óptica de la Universidad de Murcia). Colaboración en dispositivos de iluminación compatibles con el sistema circadiano.
- Víctor Mulero (Grupo de Inmunidad Inflamación y Cáncer) y Teresa Martínez Menchón (Servicio de Dermatología, Hospital Virgen de la Arrixaca). Colaboración en detección de alteraciones circadianas en pacientes con psoriasis

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Mejoras en el tratamiento dietético de la obesidad e interacción de los nutrientes de la dieta con los genes asociados a obesidad.

- Cronobiología de la obesidad
- Estudio de nuevos marcadores de desarrollo neurológico en niños
- Estrategias de suplementación dietética en embarazos con complicaciones placentarias.
- Nuevas patentes de dispositivos para la medida no invasiva de ritmos biológicos y sueño incorporando los sensores en tejidos. Se incorporarán sensores de temperatura, luz natural y artificial, actividad motora, posición corporal, frecuencia cardíaca y ritmo respiratorio.
- Validación de dispositivos de iluminación compatibles con la preservación de ritmos biológicos para mejorar la sincronización de pacientes ingresados en UCIs, en unidades de neonatología y en habitaciones de planta, así como en residencias de personas mayores y en centros educativos.
- Desarrollo de aplicaciones para *smartphones* y *tablets* conectadas a sensores vestibles y a la plataforma Kronowizard para el análisis y la mejora de los ritmos de sueño-vigilia de pacientes.
- Mejora de protocolos de tratamiento de la infertilidad basados en la caracterización de los ritmos reproductivos y la aplicación de ciclos ambientales durante el desarrollo embrionario.
- Envejecimiento y disfunción mitocondrial.
- Establecimiento de tratamientos adecuados de cronopotenciación en personas con patologías visuales compatibles (PCFC) y no compatibles (PIFC) con fotorrecepción circadiana.

4.3. Bases Clínicas, Tecnológicas, Celulares y Moleculares en Medicina Digestiva

Código y nombre del grupo:

C031 – Bases Clínicas, Tecnológicas, Celulares y Moleculares en Medicina Digestiva

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Enrique Perez-Cuadrado Martinez
- Jefe de Servicio del hospital Morales Meseguer. Profesor asociado facultad de medicina de la UMU.

- Datos de contacto:
 - Dirección: Hospital General Universitario Morales Meseguer. Servicio de Medicina Digestiva. Carretera Madrid Cartagena s/n. 30120 El Palmar. Murcia. Universidad de Murcia.
 - E-mail: eperezcuadradom@gmail.com

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

Este grupo integra tres líneas principales:

1. Prevención y diagnóstico precoz del cáncer colorrectal (CCR).
2. CCR hereditario, con especial dedicación a la poliposis adenomatosa familiar.
3. Papel de la dieta en la evolución clínica y la calidad de vida relacionada con la salud en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal
4. Endoscopia experimental con especial dedicación al intestino y a la enteroscopia de doble balón (EDB).

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
CARDIOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	1	2,28
PATOLOGÍA MOLECULAR Y FARMACOGENÉTICA (ÁREA 1)	2	4,48
CUIDADOS ENFERMEROS AVANZADOS (ÁREA 5)	4	7,55
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	2	2,93
NUTRICIÓN (ÁREA 3)	1	3,20
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	1	3,20
MEDICINA LEGAL Y FORENSE. LEGISLACION SANITARIA (ÁREA 5)	1	3,20
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN RADIOLOGÍA (ÁREA 7)	1	3,20
HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL (ÁREA 1)	1	3,20
INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA (ÁREA 5)	1	2,20

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Grupo Oncológico de la Asociación Española de Gastroenterología (Proyectos Epicolon I y Epicolon II). Red Española de Cribado. Grupos ColonPrev, SeguiCol, ColonPredict y EPos. Centro Nacional del Cáncer de Tokio. Universidad Católica de Chile.
- ISABIAL. Instituto de investigación Sanitaria y biomédica de Alicante

- CNIO y Grupo Español de Cáncer Hereditario
- CCMI (Centro de Cirugía de Mínima invasión) de Cáceres, con el que se desarrollan proyectos conjuntos en experimentación animal con cerdos en las líneas propias descritas anteriormente.
- Hospital Européen Georges-Pompidou. Universidad de Paris, APHP Centro, Francia

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Estandarización y optimización de los programas de cribado y del seguimiento post-polipectomía. Evaluación económica de los programas de cribado. Alternativas moleculares en el cribado de CCR. Diagnóstico y tratamiento de lesiones neoplásicas planas del colon.
- Poliposis adenomatosa familiar atenuada.
- Mejora en la calidad de la fase diagnóstica en el Programa prevención cáncer de colon
- Efecto de la pandemia por SARS-COV-2 en el Cáncer Colorrectal
- Papel de la dieta en la evolución clínica y la calidad de vida relacionada con la salud en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- La línea de endoscopia experimental pretende evaluar nueva tecnología endoscópica avanzada y desarrollar la existente basándose en el uso de instrumentos dedicados (endoscopios especiales, enteroscopios etc. de uso exclusivo animal) con el objetivo asociado de perfeccionar el entrenamiento en modelo animal fresco, plastinado y vivo.
- Aplicación de Colangioscopia percutánea transhepática, en pacientes con anatomía alterada.
- Diseño y comercialización de modelos para el entrenamiento en técnicas de enteroscopia.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

- Con el grupo de Investigación en Epidemiología y Salud Pública (C005).
- Grupo de Hematología y Oncología Médica Clínico-Experimental (C001).
- Unidades de Endoscopia de los Hospitales del SMS.
- Catedra de Anatomía aplicada. Facultad de Veterinaria. Universidad de Murcia
- Servicio Medicina Preventiva. Universidad de Murcia

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

La gran capacidad de traslación del grupo promete una sólida continuidad entre hallazgos clínicos en Cáncer de colon y otros tumores digestivos, y las aplicaciones moleculares en diagnóstico y tratamiento, así como la optimización clínica a este tipo de tumores gracias a los modelos experimentales.

El alto volumen de actividad asistencial generada por el Programa cribado de Cáncer de colon, genera circuitos de mejora en la calidad asistencial un modelo de trabajo exportable a otros grupos.

La amplia casuística nacional y el volumen de procedimientos en técnicas para el estudio de intestino delgado sumado al bagaje formativo del grupo en el entrenamiento en enteroscopia doble balón, así como la solida trayectoria científica en el área de la capsula endoscópica y enteroscopia de doble balón, abre la ventana a desarrollo de prototipos y patentes para modelos de entrenamiento en técnicas endoscópicas.

4.4. Odontología

Código y nombre del grupo:

C032 – Odontología

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Pía López Jornet
- Catedrática del Departamento de Dermatología, Estomatología, Radiología y Medicina Física de la UMU.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Murcia
 - Teléfono: 868887586
 - E-mail: majornet@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Trastornos orales potencialmente malignos y cáncer oral.

- Osteonecrosis maxilar por fármacos *in vitro* e *in vivo*.
- Experimentación animal, cicatrización de heridas.
- Antioxidantes y Biomateriales.
- Calidad de vida en pacientes con enfermedades orales.
- Estudio de las glándulas salivales (xerostomía).

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	4	12,82
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	2	5,70
ODONTOLOGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA (ÁREA 3)	1	2,85
INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA (ÁREA 5)	1	0,00
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN RADIOLOGÍA (ÁREA 7)	1	1,98
GRUPO DE RADIOFARMACIA (ÁREA 7)	1	5,01

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

A nivel internacional Colaboraciones con la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Phytochemistry Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

A nivel Nacional hemos participado en estudios multicéntricos de la Universidad de Odontología de Barcelona y Santiago de Compostela.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Biomarcadores en saliva enfermedades orales y sistémicas
- Trastornos orales potencialmente malignos y cáncer oral

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Detección más precoz de las lesiones orales potencialmente malignas.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Colaboración grupo de investigación Interlab Universidad de Murcia

4.5. Investigación Quirúrgica en Área de Salud

Código y nombre del grupo:

E130 – Investigación Quirúrgica en Área de Salud

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: José Luis Aguayo Albasini
- Jefe del Servicio de Cirugía General del Hospital General Universitario Morales Meseguer. Catedrático de la Universidad de Murcia.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Servicio de Cirugía General. Hospital General Universitario Morales Meseguer. 30008 Murcia; Universidad de Murcia.
 - Teléfono: 968 36 09 00
 - E-mail: jlaguayo@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Límites de la cirugía conservadora en el cáncer de mama.
- Marcaje del ganglio axilar patológico en pacientes con cáncer de mama avanzado sometidos a QT neoadyuvante.
- Nutrición y complicaciones en cirugía mayor abdominal.
- Tolerancia a largo plazo de los implantes protésicos de pared abdominal.
- Evaluación de la Calidad Asistencial en procesos quirúrgicos.
- Neuromodulación de nervios sacros en la Incontinencia anal y en el estreñimiento crónico.
- Vías clínicas: cáncer colorrectal, cáncer de mama, cirugía de la obesidad mórbida.
- Innovaciones en el manejo de la patología venosa en miembros inferiores.
- Rentabilidad de pruebas de imagen en la patología quirúrgica urgente.
- Utilidad de los marcadores inflamatorios clínicos en la predicción de fuga de anastomosis en cirugía colorectal.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL (ÁREA 1)	3	9,08
TERAPIAS RESPIRATORIAS EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA (ÁREA 2)	1	3,69
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	2	3,44
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	1	3,44

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Colaboración con el Hospital Clínico y Provincial de Barcelona (IP Gloria Lacima Vidal) en el proyecto de investigación "Eficacia de la neuromodulación de raíces sacras en el estreñimiento crónico de tránsito lento: estudio cruzado, randomizado y doble ciego".

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Repercusión a largo plazo en los resultados clínicos y oncológicos de la implantación del cribado diagnóstico del cáncer colorrectal.
- Identificación de factores de predicción de afectación de márgenes en cirugía conservadora del cáncer de mama.
- Microbiología y sensibilidad antibiótica en las colecistitis agudas.
- Reducción de las tasas de amputación de miembro inferior en paciente diabéticos.
- Papel de las escalas de riesgo quirúrgico en hospitales comarcales
- Identificación de nuevos marcadores de inflamación en la predicción de complicaciones de cirugía colorectal.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

- Colaboración con el Grupo: Molecular Inflammation Group del ÁREA 3. ENFERMEDADES DIGESTIVAS Y ENDOCRINO-METABÓLICAS en el estudio del inflammasoma en el contexto de la cirugía abdominal.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Disminución de la morbimortalidad de la cirugía del cáncer colorrectal a largo plazo.

- Mejora en la elegibilidad de pacientes con cáncer de mama susceptibles de cirugía conservadora.
- Reducción de las tasas de linfadenectomía en la cirugía del cáncer de mama.
- Disminución de las tasas de amputaciones mayores en pacientes diabéticos.
- Mejora de la calidad de vida y paliación de la incontinencia fecal.
- Innovaciones en patología herniaria de pared abdominal.
- Mejoras en la Gestión Clínica de servicios médicos.

4.6. Nutrición y Bromatología

Código y nombre del grupo:

E131 – Nutrición y Bromatología

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Gaspar Ros Berruezo
- Catedrático de nutrición y bromatología de la UMU.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Universidad de Murcia.
 - Teléfono: 868 883649, 8387
 - E-mail: gros@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

Las líneas de investigación del grupo se organizan en 3 grandes áreas:

1.- Nutrición humana (infantil y del adulto) y salud

- Alimentación del lactante y niños de corta edad y desarrollo saludable.
 - Diseño de alimentos infantiles para la optimización de la composición, biodisponibilidad y funcionalidad nutricional de micronutrientes.
 - Funcionalidad de prebióticos y probióticos en fórmulas y cereales infantiles.
 - Nuevos ingredientes funcionales en alimentos infantiles: péptidos y poliaminas bioactivos y desarrollo del sistema inmune; nucleótidos, α -lactoalbúmina y ácidos grasos de cadena larga en niños recién nacidos: efecto nutricional y bifidogénico.
 - Estrategias para el incremento de la biodisponibilidad de vitaminas y minerales. Uso de procesos enzimáticos y selección de ingredientes.
 - Perfil nutricional de tarritos infantiles.
 - Bases moleculares y genéticas de la absorción de nutrientes y su funcionalidad.
- Obesidad y sobrepeso:
 - Obesidad infantil: educación y hábitos alimentarios en escolares.

- Percepción sensorial y psicológica de alimentos. Actitud de los escolares ante los alimentos.
- Regulación del peso por inhibición de lipasas por extractos vegetales.
- Saciedad: ingredientes saciantes de origen vegetal como regulación del peso. Comportamiento alimentario.
- Dieta Mediterránea y ejercicio como base de la regulación del peso.
- Alimentación y envejecimiento.
 - Selección de dietas, alimentos e ingredientes con antioxidantes naturales.
- Alimentación, dieta, alimentos funcionales y bienestar:
 - Evaluación de dietas; formación en nutrición y dietética; biodisponibilidad de nutrientes: minerales, fibra dietética y nutrición.
 - Biomarcadores y su relación con la ingesta de nutrientes-alimentos y los estados de salud y enfermedad.
 - Ingredientes vegetales (licopeno, folatos y compuestos fenólicos) y su funcionalidad nutricional como antioxidantes, sobre el sistema inmune, en obesidad o en ECV.
 - Bacterias lácticas y salud intestinal.
 - Epidemiológica nutricional basada en datos de calidad de composición de alimentos: antioxidantes en la dieta.
 - Carotenoides antioxidantes (licopeno, lutein y xantina) en marcadores de enfermedad de hígado graso no alcohólico.
 - Papel de la carne, el pescado y sus productos en la dieta.

2.- Calidad y composición de alimentos (bromatología), y caracterización nutricional de ingredientes naturales.

- Calidad de datos de composición de alimentos y su relación sobre la ingesta de nutrientes.
- Compuestos bioactivos de los alimentos.
- Biodisponibilidad y bioeficacia de nutrientes en alimentos.
- Cationes divalente (calcio y hierro) y selenio en la dieta.
- Optimización del contenido en nutrientes en diseño de alimentos elaborados.
- Evaluación de nutrientes: efecto del procesado tecnológico y culinario sobre la disponibilidad, accesibilidad e ingesta de nutrientes.
- Funcionalidad de ingredientes y principios activos vegetales sobre la oxidación lipídica y protéica de alimentos.
- Optimización del contenido y biodisponibilidad del licopeno, compuestos fenólicos y vitaminas en alimentos.

- Tomate y salud.

3.- Seguridad alimentaria:

- Seguridad microbiológica de alimentos.
- Aminoácidos biógenos en alimentos y actividad deshidrogenasa en bacterias psicrófilas en pescado.
- Bacterias lácticas como antimicrobianos.
- Alimentación y colonización de enterobacterias en neonatos.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN RADIOLOGÍA (ÁREA 7)	3	6,57
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	3	7,44
BIOINGENIERÍA TISULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (ÁREA 6)	1	3,24
NUTRICIÓN (ÁREA 3)	3	13,72
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	3	13,07
TERAPIAS MOLECULARES Y BIOMARCADORES DE TUMORES SÓLIDOS (ÁREA 1)	2	8,53
METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD (ÁREA 5)	1	3,98
BIOLOGÍA MOLECULAR DE SISTEMAS (ÁREA 7)	1	3,98
PATOLOGÍA INFECCIOSA, MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Y MEDICINA TROPICAL (ÁREA 6)	1	4,55

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Gastrointestinal effects of food carbohydrate by Cummings, J.H.; Englyst, H.N. (MRC Dunn Clinical Nutrition Centre, Cambridge, UK.)
- Dr Sue Fairweather-Tait and Ron Self at IFR, Norwich, UK. Developed techniques for measuring the bioavailability of dietary iron in humans using stable isotopes analysed by mass-spectrometry. The group pioneered the use of foods intrinsically labelled with isotopes of iron, zinc, calcium and copper in nutrition studies, and were international leaders in this field.
- En proyectos sobre licopeno y en enfermedad cardiovascular:
 - Institute of Nutrition Friedrich-Schiller-Universität Dr. Volker Böhm, Jena, Germany.
 - Medizinische Klinik für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie. Dr. Verena Stangl / Dr. Mario Lorenz. Charité – Universitätsmedizin. Berlin, Germany.
 - "Sécurité et qualité des produits d'origine végétale", INRA. Dr. Catherine Caris-Veyrat. Avignon cedex 9, France.

- Dept. of Biochemistry and Molecular Biology Medical and Health Science Center. University of Debrecen. Dr. Ralph Rühl Debrecen, Hungary.
- School of Biomedical Science and Bio-chemistry. Liverpool John Moores University. Dr. Gordon Lowe. Liverpool, UK.
- Faculté de Médecine, Dr. Patrick Borel Marseille cedex 5, France.
- Institute of General Pathology, Catholic University Rome. Dr. Paola Palozza, Institute of Biochemistry and Clinical Biochemistry, Catholic University Rome, Dr. Alvaro Mordente / Dr. Cristina Mele. Rome, Italy.
- En proyectos sobre folatos, funcionalidad y salud:
 - Paul Finglas, Nutrition, Institute of Food Research, Norwich Research Park, Colney, Norwich, NR4 7UA, and GB.
 - Prof Vieno Piironen, Department of Applied Chemistry & Microbiology, University of Helsinki, SF.
 - Prof Margaretha Jägerstad, Department of Food Science, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, SW.
 - Dr Trinette van Vliet, TNO Nutrition and Food Research Institute, Zeist, NL.
 - Prof Margaretha Jägerstad, Department of Food Science, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, SW.
 - Prof Klaus Pietrzik, Institute of Nutritional Science, University of Bonn, G.
- En proyectos sobre obesidad-saciedad y comportamiento alimentario:
 - Empresas:
 - Paola Tarroni, Axxam (Italia),
 - Stephan Theis, Beneo (Bélgica),
 - Massimo Marzorati, Sam Possemiers, Bioactor (Bélgica)
 - Douwina Bosscher, Cargill (Bélgica),
 - Julio Boza, Coca-Cola (Bélgica)
 - Samanta Maci, Kemin (Portugal)
 - Valerie de Bourayne, Kemin (Protugal)
 - Jeroen Kiers, Nizo (Holanda)
 - Universidades:
 - Erik Naslund, Karolinska Institute (Suecia)

- Harry Flint, University of Aberdeen (Reino Unido)
 - Julian Mercer , University of Aberdeen (Reino Unido)
 - Sylvia Duncan, University of Aberdeen (Reino Unido)
 - Anders Sjodin, University of Copenhagen (Dinamarca)
 - Nikolaj Gregerson, University of Copenhagen (Dinamarca)
 - John Blundell, University of Leeds (Reino Unido)
 - Graham Finlayson, University of Leeds (Reino Unido)
 - Jason Halford, University of Liverpool (Reino Unido)
 - Soraya Shirazi-Beechey, University of Liverpool (Reino Unido)
- Centro. Centre de Recherche Public Gabriel Lippmann. Departamento. Environment and Agrobitechnologies (EVA). Luxemburgo Danièle Evers. Expresión molecular de transportadores minerales en células Caco-2 tras la exposición a digeridos de formulas infantiles con espesantes (Proteómica y Genómica).
 - Faculty of Engineering LTH. Universidad de Lund. Department of Food Technology, Engineering and Nutrition. Suecia. Lars Nilsson. Caracterización molecular mediante "Asymmetric Flow Field Flow Fractionation (AFFFF)" de espesantes añadidos a formulas infantiles durante el proceso digestivo in vitro. Relación molecular con minerales y efecto sobre la disponibilidad in vitro.
 - Centro: College of Medical, Veterinary and Life Sciences. University of Glasgow. Human Nutrition Group. School of Medicine. UK. Prof. Alan Crozier . Línea de trabajo: biodisponibilidad, metabolismo y bioactividad de compuestos fenólicos. El título del proyecto fue: 'Bioavailability, metabolism and impact of anthocyanins and ellagitannins on colonic health after consumption of raspberries'.
 - Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC). Valencia, España . Análisis de expresión génica mediante PCRarrays y estudios de microbiota intestinal mediante PCR.
 - Centro: Functional Foods Forum and Central Animal Laboratory (University of Turku). Turku, Finlandia. Estudios in vivo con modelos animales, análisis de poblaciones celulares del sistema inmune mediante FACS (fluorescence activated cell sorting) y análisis de microbiota intestinal mediante FISH (fluorescence in situ hybridisation).
 - Centro: Instituto de Fermentaciones Industriales (IFI-CSIC). Madrid, España. Simulación de la digestión gastrointestinal en niños menores de 6 meses y análisis de la fracción peptídica mayoritaria liberada tras la digestión gastrointestinal

- National Research Institute for Food and Nutrition (INRAN). Rome (Italy). Department of Nutritional Sciences. Toxicology Research Group. Italy. Maria Laura Scarino. Cell lines for mineral availability studies.
- National Research Institute for Food and Nutrition (INRAN). Via Ardeatina 546, 00178 Rome (Italy). Department of Nutritional Sciences. Antioxidants Research Group. Italy. Fabio Virgili, PhD. Phenolics compounds on the inflammatory bowel disease
- INSTITUTO NACIONAL PARA LA INVESTIGACION AGROALIMENTARIA (INRA). Marsella, Francia. Dr. Patrick Borel. Absorción de licopeno empleando un modelo de células cultivadas Caco-2.
- DEPARTAMENTO DE BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR (UNIVERSIDAD DE DEBRECEN). Hungría. Dr. Ralph Rühl. Expresión génica y modulación de la expresión génica en modelos animales.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- De modo general se mantienen las grandes líneas de trabajo de nutrición infantil, alimentos funcionales, obesidad, calidad nutricional de alimentos en la dieta y seguridad alimentación.
- Se intensificará las líneas de:
 - Modelos moleculares y de cambios de la expresión génica por señales reguladoras derivadas del procesamiento de los nutrientes en la dieta.
 - Calidad de datos de composición de alimentos y su relación sobre la ingesta de nutrientes. Biodisponibilidad y bioeficacia.
 - Biomarcadores y su relación con la ingesta de nutrientes-alimentos y los estados de salud y enfermedad.
 - Ingredientes vegetales y su funcionalidad nutricional como antioxidantes, sobre el sistema inmune, en obesidad o en ECV.
 - Diseño de alimentos infantiles y salud infantil.
 - Saciedad y obesidad.
 - Nutrición y asma.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Identificación de ingredientes con funcionalidad nutricional en alimentos infantiles y validación de su efectividad.
- Innovaciones en alimentación infantil.

- Colaborar en la identificación de elementos en la dieta relacionados con el asma y su prevención.
- Avances en el conocimiento de los procesos de saciedad y su relación con el control de la obesidad y sobrepeso.
- Elucidar los modelos moleculares y genéticos de la interacción de nutrientes claves en la dieta.
- Valorar de modo científico la biodisponibilidad y bioeficacia de suplementos/ingredientes nutricionales.
- Conocer y validar nuevas fuentes alimentarias.
- Verificar el efecto de la dieta y nuevos alimentos en el bienestar de la población adulta y senil.

4.7. Toxicología y Evaluación de Riesgos

Código y nombre del grupo:

E132 – Toxicología y Evaluación de Riesgos

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Antonio Juan Garcia Fernandez
- Catedrático de toxicología de la facultad de veterinaria de la UMU.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Universidad de Murcia.
 - Teléfono: 868 887 021
 - E-mail: ajgf@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

Las líneas de investigación del grupo se pueden encuadrar en los siguientes 3 grupos:

1. Toxicología mecanicista:

Investigación de mecanismos de acción y puesta a punto de métodos para su estudio y medición: estrés oxidativo, muerte celular (apoptosis vs necrosis), proliferación celular (E-Screen), peroxidación lipídica, inhibición e inducción enzimática, etc

Investigación y desarrollo de nuevos biomarcadores; así como optimización de biomarcadores ya existentes, en diferentes escenarios de exposición a tóxicos.

2. Modelos animales centinela en la evaluación de riesgos para la salud.

Diseño de programas de monitorización de exposición a contaminantes ambientales, fármacos, compuestos industriales, etc; mediante el uso de grandes vertebrados, que respondan como modelo de integración de la exposición global al tóxico o grupo de tóxicos estudiados en cada caso o escenario.

Utilización de vertebrados de vida libre, como modelo animal piloto de la extrapolación de las observaciones desde los animales de laboratorio al ser humano.

Búsqueda y optimización de unidades de monitoreo poco cruentas, alternativas a la experimentación animal y compatibles con la supervivencia de las poblaciones.

Evaluación de la exposición y evaluación de efectos tóxicos. Aplicación de las metodologías de evaluación en diferentes escenarios y grupos de riesgos; en función de las características de las sustancias y los potenciales peligros asociados a su presencia en el medio.

3. Evaluación de toxicidad y ecotoxicidad:

Optimización de modelos experimentales de evaluación de toxicidad (in vivo e in vitro). Desarrollo y propuesta de nuevos métodos y mejora de los existentes, primando la aplicación del principio de las 3 Rs (Reemplazo, Reducción y Refinamiento).

Ensayos de toxicidad y ecotoxicidad en la evaluación de fármacos y aditivos alimentarios: Aplicación de modelos estandarizados y oficialmente aprobados.

Evaluación de la Seguridad Alimentaria de sustancias químicas (naturales o de síntesis), con potencial tóxico, presentes (intencionada o accidentalmente) en alimentos. Ensayos de toxicidad de contaminantes en alimentos.

Puesta a punto y desarrollo de métodos analíticos de aplicación a la Toxicología: fármacos, contaminantes (metales pesados, pesticidas, tóxicos industriales), aditivos, anabolizantes, etc. Mejoras en adaptación a diferentes matrices, escaso volumen de muestras, optimización de muestras alternativas, etc.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

Aunque todavía no ha tenido ninguna publicación en colaboración con otros grupos del IMIB. Se ha empezado a colaborar con Alberto Torres y Jaime Mendiola, investigadores del Área 5, del grupo de METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD (E150). En concreto se está colaborando en los proyectos siguientes proyectos del citado grupo:

- Estudio de casos y controles de base poblacional en ovario poliquístico: análisis epidemiológico de los determinantes y consecuencias clínicas en la salud de la mujer
- Factores preventivos y de riesgo de la salud reproductiva en las jóvenes de la región de Murcia.

- Análisis de compuestos disruptores endocrinos (organofosforados y organoclorados) y creatinina en mujeres embarazadas.

El grupo de Toxicología y Evaluación de Riesgos ha desarrollado y adaptado metodologías analíticas para la detección y cuantificación de estos compuestos en las orinas de las poblaciones objeto de estudio en estos proyectos. Durante el último año se están realizando análisis de pesticidas organoclorados, bisfenol A y metabolitos de pesticidas organofosforados en las orinas de las mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil incluidas en los estudios citados.

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Los miembros del grupo participaron entre 2010 y 2015 de la Red Europea "EURAPMON", financiada por la Fundación Europea para la Ciencia (ESF). El profesor Antonio Juan García ocupó la representación española en el comité ejecutivo por nombramiento directo del Ministerio de Ciencia e Innovación. El objetivo de la red es fortalecer la contribución de la investigación y monitorización de y con rapaces en Europa en beneficio de la biodiversidad, la salud pública y del medio ambiente, reduciendo las amenazas químicas sobre los ecosistemas y la salud humana (www.eurapmon.net). Fruto de la colaboración entre grupos internacionales en esta Red se destacan las siguientes publicaciones: Gómez-Ramírez et al. 2014 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2014.02.004>), Espín et al. 2016 (doi 10.1007/s10646-016-1636-8).
- Desde 2017, los miembros del grupo están participando en otra acción colaborativa europea. En este caso la acción COST CA16224 "European Raptor Biomonitoring Facility" (www.ERBFacility.eu). Esta acción COST continua el camino empezado con la red EURAPMON, pero en este caso incluyendo un objetivo de colaborar con agencias europeas como la European Chemical Agency - ECHA (www.echa.europa.eu) y European Food Safety Authority - EFSA (www.efsa.europa.eu). Sobre miembros del grupo recaen las responsabilidades de Scientific Grant Holder y el liderazgo del grupo de trabajo 2, dedicado a la protocolización y estandarización de métodos analíticos de biocidas, pesticidas, fármacos veterinarios y humanos. Ya se ha publicado el primer trabajo preliminar: Movalli et al. 2019 (doi:10.1007/s11356-019-05340-6).
- El grupo participa desde hace varios años en una red de grupos de investigación españoles especializados en biomonitorización de contaminantes en fauna silvestre y de laboratorios de Toxicología de la fauna silvestre. Los laboratorios que están implicados son los siguientes: Grupo de Toxicología y Evaluación de Riesgos del IMIB-Universidad de Murcia, Grupo de Toxicología de la Universidad de Extremadura, Grupo de Medioambiente y Salud de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Grupo de Toxicología de Fauna Silvestre del IREC-CSIC-UCLM, Centro de Análisis y Diagnóstico de la Junta de Andalucía, Grupo de Análisis Instrumental en Medio Ambiente del IQOG-CSIC, Grupo de Quimiometría del IDAEA-CSIC.

- A raíz de la participación del grupo en el proyecto CONSOLIDER-NOVEDAR (2007-2013) se continuó la colaboración con la Red de Excelencia NOVEDAR (Evaluación de Tecnologías Innovadoras para el Tratamiento de Aguas Residuales), la cual ha estado financiada desde 2015 por el Ministerio de Industria, Economía y Competitividad (www.novedar.com). En esta red de excelencia participan las Universidades de Barcelona, Cádiz, Cantabria, Girona, Murcia, Santiago de Compostela, Valencia, Valladolid, Guipúzcoa y dos universidades holandesas, Delft y Wageningen. Destacan de estas colaboraciones, sobre todo, las siguientes publicaciones: Pedrazzani et al. 2019 (doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.027) y Schröder et al. 2016 (DOI 10.1007/s11356-016-6503-x).
- En ámbitos de la toxicología alimentaria el grupo ha colaborado con el grupo de Toxicología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia en estudios de micotoxinas y sus efectos estrogénicos y sobre los mecanismos antioxidantes en ensayos in vitro: Tatay et al. 2017 ([doi: 10.1016/j.tiv.2017.04.026](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.04.026)) y Tatay et al. 2017 (doi.org/10.1080/15376516.2017.1395501)
- Hay establecida una colaboración con investigadores argentinos del grupo de Sergio Lambertucci con los que se han publicado algunos trabajos de los que se destacarían los dos siguientes: Martínez-López et al. 2015 y Di Marzio et al. 2018 ([doi: 10.1007/s11356-018-1333-7](https://doi.org/10.1007/s11356-018-1333-7)).
- Con el Dr. Tapio Eeva de la Universidad de Turku se ha codirigido una Tesis doctoral y se han publicado varios trabajos relacionados con los efectos observados en la reproducción, homeostasis del calcio y en los mecanismos antioxidantes celulares como consecuencia de vivir en ambientes contaminados por actividades mineras. Los trabajos se han desarrollado experimentalmente en el medio (estudios de campo) utilizando animales en las zonas contaminadas y en zonas control alejadas de la influencia de la contaminación minera. Destacaríamos los siguientes trabajos: Sánchez-Virosta et al. 2018 (doi.org/10.1016/j.envpol.2017.10.113), Espín et al. 2017 ([doi: 10.1016/j.envpol.2017.05.094](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.05.094)), Ruíz et al. 2017 ([doi:10.1016/j.ecoenv.2016.12.037](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.12.037))
Con la Dra. Verlee Jaspers de la Norwegian University of Science and Technology (Noruega) y el Dr. Christian Sonne de la Universidad de Aarhus se han llevado también a cabo algunas colaboraciones sobre los efectos en el crecimiento inducidos por la exposición a retardantes de llama fosforados. De esta colaboración se destacarían los siguientes trabajos: Jackobsen et al. 2017 (doi.org/10.1080/02772248.2017.1293989) o Jackobsen et al. 2017 ([doi: 10.1080/15287394.2017.1336414](https://doi.org/10.1080/15287394.2017.1336414)).
- Se ha iniciado a principios de 2022 una colaboración con el profesor Juan Francisco García Reyes de Química Analítica de la Universidad de Jaén, para llevar a cabo el proyecto "Birds

as sentinel for the assessment of anthropogenic nonregulated contaminants". Se ha presentado una solicitud a la convocatoria del plan nacional sobre proyectos estratégicos orientados a la transición ecológica. Perseguimos la aplicación de la última tecnología de análisis de contaminantes regulados y emergentes en matrices biológicas y aguas.

Hemos tenido un investigador posdoctoral visitante durante tres meses (noviembre 2021-enero 2022), el Dr. Jhon López Perea, de la Universidad Tecnológica del Chocó desarrollando un método in vitro con la línea HEPG2 (carcinoma hepatocelular humano) para evaluar la inhibición de los factores de coagulación sanguínea II, VII, IX y X por sustancias con capacidad anticoagulante.

- Estamos colaborando con el Dr. Guillermo Blanco del CSIC (Museo de Ciencias Naturales de Madrid) que nos aporta muestras de aves centinela (grandes rapaces) tomadas en el medio para el análisis de antibióticos, AINES y metales pesados, así como de las lesiones externas observadas en los animales durante el muestreo.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

1. Toxicología mecanicista:

Seguimos trabajando en el proyecto financiado por la fundación Séneca titulado NEW INSIGHTS IN THE ANTICOAGULANT RODENTICIDES RISK ASSESSMENT ON NON-TARGET SPECIES (ARRA-NoTaS) que está vigente hasta octubre de 2022. Se están desarrollando experimentos in vitro en la búsqueda de biomarcadores de efecto para diferentes compuestos con actividad anticoagulante (superwarfarinas de segunda generación).

2. Modelos animales centinela en la evaluación de riesgos para la salud.

Dentro de esta línea se continuará en el proceso de búsqueda de muestras alternativas para evaluar la contaminación ambiental y, sobre todo, en la búsqueda de fórmulas para extrapolar los resultados observados en la fauna silvestre a la especie humana, con una visión basada en el concepto de One-Health.

3. Evaluación de toxicidad y ecotoxicidad:

Dentro de esta línea se sigue con la colaboración con el grupo del profesor Alberto Torres del Área 5 de investigación del IMIB sobre compuestos disruptores endocrinos en mujeres en edad fértil y embarazadas, así como en nuevas colaboraciones que se están estudiando con este grupo del IMIB. Se prevé que esta colaboración se consolide y perdure durante varios años.

Se tiene previsto publicar los trabajos experimentales in vitro que se han venido realizando en los últimos años sobre alteración estrogénica inducida por pesticidas organoclorados y sus mezclas, así como por fármacos, hormonas y fragancias presentes en aguas residuales. Estos trabajos son fruto de una tesis recién defendida con el título: Evaluación in vitro de la inducción proliferativa de organoclorados y de sus mezclas, mediante la aplicación del ensayo *E-screen*.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

En la línea de investigación de toxicología mecanicista:

- Estudio mecanicista de los compuestos anticoagulantes: Se ha conseguido establecer el tiempo de latencia para la síntesis de los factores de coagulación II, VII, IX y X en la línea celular HepG2 de hepatocarcinoma humano desde el momento de su siembra. Se han ensayado los efectos sobre los factores de coagulación VII de la línea expuesta a cinco compuestos anticoagulantes, en presencia y ausencia de vitamina K.
- Estudio mecanicista de estrogénicidad inducida por plaguicidas organoclorados y compuestos industriales bifenilos policlorados: Se dispone de datos de estrogénicidad de 14 plaguicidas y 4 PCBs, así como 7 mezclas de ellos (binarias, ternarias y cuaternaria) mediante el uso de la línea celular de cáncer de mama humano MCF7 (E-Screen).

En la línea de investigación de animales centinela:

- Hemos ampliado el rango de especies centinela (grandes rapaces) para evaluar la exposición a metales pesados en entornos cercanos a incineradoras de residuos. Hemos analizado la sangre de cerca de 400 individuos muestreados en cuatro años. Esperamos publicar los resultados durante 2022.

En la línea de investigación de toxicidad y ecotoxicidad:

- Hemos solicitado un proyecto en la última convocatoria del Plan Nacional para proponer al cernícalo común como especie modelo de ecotoxicidad in vivo.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

- Continuamos con la colaboración con el grupo del Área 5 del profesor Alberto Torres. Se ha terminado el estudio de los dialkildifosforatos (metabolitos de insecticidas organofosforados) en orinas de mujeres. Se tiene previsto continuar la colaboración con análisis de plaguicidas organoclorados en grasa.

4.8. Odontología mínimamente invasiva

Código y nombre del grupo:

C033 – Odontología mínimamente invasiva

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Antonio José Ortiz Ruiz
- Departamento de Odontopediatría Integrada, Facultad de Odontología, Universidad de Murcia.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Universidad de Murcia.
 - E-mail: ajortiz@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

1. Lesiones de esmalte: prevención y tratamiento.
2. Cirugía Periodontal Mínimamente invasiva.

Relación y colaboración con otros grupos de investigación del IMIB

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	2	5,56
ODONTOLOGÍA (ÁREA 3)	1	2,85

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Department of Oral and Maxillofacial Sciences, Unit of Pediatric Dentistry, Sapienza University of Rome, Rome, Italy.
- Department of Biosciences, Piracicaba Dental School, UNICAMP, Piracicaba, SP, Brazil.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

1. Lesiones de esmalte: prevención y tratamiento.
2. Cirugía Periodontal Mínimamente invasiva.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

1. Lesiones de esmalte: prevención y tratamiento.

Desarrollo de cementos de ionómero de vidrio dopados con metales.

2. Cirugía Periodontal Mínimamente invasiva.

Preservación del tejido de granulación existente en las bolsas periodontales para facilitar la regeneración periodontal.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Continuar las colaboraciones con los dos grupos anteriormente citados.

4.9. Obesidad, diabetes y metabolismo

Código y nombre del grupo:

E133 – Obesidad, diabetes y metabolismo

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Bruno Ramos Molina
- Investigador Doctor del IMIB. Profesor Colaborador Honorario en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular B e Inmunología de la Universidad de Murcia
- Datos de contacto:
 - Dirección: Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria; LAIB.
 - Teléfono: 868 885 220
 - E-mail: bruno.ramos@imib.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

1. Estudio del papel de la microbiota intestinal y las alteraciones epigenéticas en la patogénesis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).
2. La microbiota intestinal como posible marcador de la resolución de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) tras cirugía bariátrica.
3. Modificación del microbioma intestinal mediante intervención dietética en pacientes con cáncer colorrectal (CCR) y respuesta a la cirugía.
4. Determinación de nuevos biomarcadores de NAFLD en la población general y obesa.

Relación y colaboración con otros grupos de investigación del IMIB

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	2	12,49
TERAPIAS MOLECULARES Y BIOMARCADORES DE TUMORES SÓLIDOS (ÁREA 1)	2	5,75
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN RADIOLOGÍA (ÁREA 7)	1	3,28
INMUNIDAD INNATA EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD (ÁREA 6)	1	6,53
PATOLOGÍA INFECCIOSA, MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Y MEDICINA TROPICAL (ÁREA 6)	1	2,47
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	1	2,47
CARDIOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	1	2,47

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Nacional

1. Oscar Pastor Rojo (IRYCIS, Madrid) – Determinación de nuevos biomarcadores de NAFLD mediante análisis lipidómico
2. M^a Isabel Queipo Ortuño (IBIMA, Málaga) – Análisis metagenómico de pacientes con NAFLD y cáncer colorectal
3. Fernando Cardona (Universidad de Málaga, Málaga) – Epigenética del NAFLD
4. Maite Fernandez (CIMA, Pamplona) - Epigenética del NAFLD
5. Javier Cubero (Universidad Complutense, Madrid) – Bases moleculares del NASH
6. Sonia Fernández Veledo (Universitat Rovira i Virgili, Tarragona) - Determinación de nuevos biomarcadores de NAFLD
7. José Carlos Fernández García (IBIMA, Málaga) – Análisis fisiopatológico de la obesidad y comorbilidades asociadas

Internacional

1. Jose Córdoba Chacón (University of Illinois, Chicago, US) – Bases moleculares del NASH
2. Adriana Mika / Tomasz Sledzinski (Medical University of Gdask, Poland) - Determinación de nuevos biomarcadores de NAFLD mediante análisis lipidómico
3. John Creemers (KU Leuven, Bélgica) – Genética de la obesidad
4. Esteban Gurzov (ULB, Bélgica) - Bases moleculares del HCC asociado a NAFLD

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

1. Eficacia de una dieta de exclusión en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: impacto sobre la microbiota y el proceso inflamatorio.
2. Análisis multiómico en pacientes con cáncer hepático primario de origen metabólico (NAFLD).
3. Compuestos bioactivos derivados de alimentos vegetales y sus beneficios para la salud.

4. Interacción hígado-corazón en enfermedad cardiovascular.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

1. Identificación de nuevos mecanismos patológicos implicados en el desarrollo de NAFLD avanzado
2. Desarrollo de nuevos biomarcadores de NAFLD para su aplicación en la clínica
3. Desarrollo de dietas personalizadas para el paciente con enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer colorrectal

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Grupos IMIB

1. Hematología y Oncología Médica Clínico-Experimental (Javier Corral)
2. Cardiología Clínica y Experimental (Francisco Marín)
3. Cirugía Digestiva, Endocrina y Transplante de Órganos Abdominales (M^a Dolores Frutos, Victor López, José Gil, Beatriz Febrero)
4. Inmunidad, Inflamación y Cáncer (Ana B. Pérez)
5. Inmunidad Innata en la Salud y la Enfermedad (Antonio J. Ruiz)
6. Bases Clínicas, Tecnológicas, Celulares y Moleculares en Medicina Digestiva (Juan Egea)

Grupos no IMIB

1. Grupo de Calidad, Seguridad y Bioactividad de Alimentos Vegetales (CEBAS-CSIC) (Diego Moreno)
2. Departamento de Biotecnología Genómica y Mejora Vegetal (IMIDA) (Antonio Abel Lozano)

4.10. Cirugía Ortopédica Infantil y Reconstructiva ósea

Código y nombre del grupo:

E134 – Cirugía Ortopédica Infantil y Reconstructiva ósea

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: César Salcedo Cánovas
- Responsable de la Unidad de Cirugía Ortopédica y Traumatología Infantil del HCUVA. Profesor Asociado Clínico de Cirugía Ortopédica y Traumatología en el Grado de Medicina y Cirugía, Facultad de Medicina de la UMU.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca. Universidad de Murcia.
 - Teléfono: 676 584 332
 - E-mail: cesalcan@yahoo.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

1. Aplicación de la osteogénesis a distracción para el alargamiento de extremidades y correcciones de deformidades en pacientes pediátricos afectados de displasias esqueléticas.
2. Aplicación de la osteogénesis a distracción para la regeneración ósea en defectos segmentarios masivos en pacientes adultos afectados de osteomielitis y pseudoartrosis sépticas.
3. Uso y mejora de los clavos intramedulares electromagnéticos como sistema de alargamiento óseo.
4. Uso y mejora de los fijadores externos circulares tipo hexápodo como sistemas de alargamiento óseo.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Factor Impacto
PATOLOGÍA INFECCIOSA, MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Y MEDICINA TROPICAL (ÁREA 6)	1	0,00

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Hemos establecido contacto e inicio de un proyecto de investigación con la KTH Royal Institute of Technology (Fibre and Polymer Technology) de Suecia (Dr. Álvaro Morales López) para el desarrollo de un polímero biocompatible para reconstruir defectos segmentarios óseos sin necesidad de realizar aporte de injerto autólogo del paciente.

HORIZON-CL4-2022-RESILIENCE-01-13: Smart and multifunctional biomaterials for health innovations (RIA)

Scientific competence

Partner 1. Anna Finne Wistrand (Sweden) (Polymer, design, functionalization, mechanical properties, in vitro)

Partner 2. Yihai Cao (Sweden) (Vascularization in vivo experiments)

Partner 3. Dr. Nicco Krezdorn (Germany) Hannover Medical School, Department of Plastic, Hand and Reconstructive Surgery

Business competence - translation

Partner 4. AKIRA Science AB (Sweden) (polymer synthesis, scaffold production)

Partner 5. FabrX (printa på mesh, electrospinning, artificial intelligence)

Regulatory competence

Partner 6. Limulus Bio (Sweden) (Biocompatibility and toxicology consultancy and training)

Partner 7. Clarvin (Sweden) (Regulatory Compliance experts)

Clinical competence

To achieve the goal, we see a great need to continuously discuss and involve clinics. In the project, we have three surgeons with long experience and who will contribute their practical experience to the clinical situations.

Tine Engberg Damsgaard (Denmark) Professor of Plastic Surgery

Department of Plastic Surgery and Burns Treatment, Centre of Head and Orthopaedics and University of Copenhagen

César Salcedo Cánovas (Spain) Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca · Departamento de Traumatología, Doctor of Medicine

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

1. Investigar el proceso celular de osteogénesis para acelerar el tiempo de consolidación ósea mediante actuaciones biológicas (aporte de proteínas BMP, factores de crecimiento).
2. Investigar el proceso celular de osteogénesis para acelerar el tiempo de consolidación ósea mediante actuaciones mecánicas (impulsos de eco en el foco de alargamiento óseo, estímulos de biocompresión con los sistemas de fijadores externos).
3. En las patologías vasculares crónicas proceder mediante la histogénesis a distracción a la mejora de la microvascularización tisular.
4. Mejoras en los sistemas de alargamiento óseo mediante fijación externa hexápoda con la implantación de struts motorizados.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

1. Respecto a las investigaciones en el proceso celular de osteogénesis para acelerar el tiempo de consolidación ósea mediante actuaciones biológicas (aporte de proteínas BMP, factores de crecimiento) no podemos avanzar ya que nos faltaría el apoyo de los departamentos de ciencias básicas.
2. Respecto al proceso celular de osteogénesis para acelerar el tiempo de consolidación ósea mediante actuaciones mecánicas (impulsos de eco en el foco de alargamiento óseo, estímulos de biocompresión con los sistemas de fijadores externos) estamos desarrollando un estudio prospectivo con el Hospital Valle Hebrón de Barcelona y podremos presentar avances en este proceso en un tiempo prudencial.
3. Respecto a las patologías vasculares crónicas tenemos un acuerdo de colaboración con el Servicio de Cirugía Cardiovascular para iniciar un estudio clínico de aplicación mediante la histogénesis a distracción en la mejora de la microvascularización tisular. Tras el estudio presentaremos los resultados.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Tenemos un acuerdo de colaboración con el Departamento de Robótica de la Universidad Politécnica de Cartagena (Profesor Miguel Almonacid) para la implementación de mejoras en los sistemas de fijación externa hexápoda (controladas por ordenador).

5. ÁREA DE NEUROCIENCIAS Y ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

- Coordinadora: Marta Agudo Barriuso
- Investigadora Principal del grupo Oftalmología Experimental del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: LAIB. Campus Universitario de Ciencias de la Salud.
 - Teléfono: 868 888 008
 - E-mail: martabar@um.es

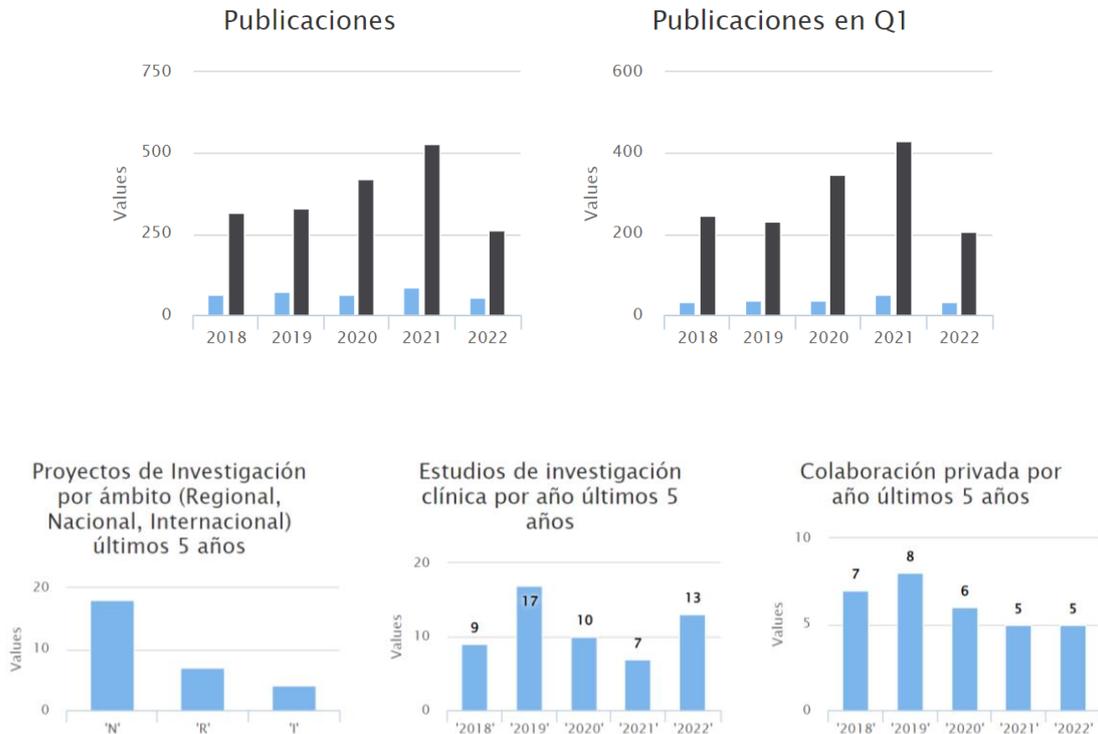
El Área 4 se compone de 5 grupos de investigación consolidados (C004, C040, C041, C043, C044) de carácter básico, 3 grupos emergentes (E140, E142, E144) y 1 grupo Clínico asociado (E143). Tanto el grupo clínico asociado (E143) como el grupo emergente (E144) son de reciente incorporación al IMIB, con la peculiaridad del que el grupo (E144) nace de la división del grupo (C040).

Área 4. Neurociencias y Órganos de los Sentidos		
Tipología Grupo	Nombre de grupo	Responsable de grupo
Consolidados		
C004	Oftalmología Experimental	Manuel Vidal Sanz
C040	Farmacología Celular y Molecular	M. Victoria Milanés Maquilón
C041	Regionalización Cerebral y Genes de Desarrollo	José Luis Ferrán Bertone
C043	Neurociencia Clínica y Experimental	María Trinidad Herrero Ezquerdo
C044	Psicobiología y Neurobiología del Comportamiento	Jose María Martínez Selva
Emergentes		
E140	Envejecimiento Cerebral y Demencias	María Caballero Bleda
E142	Neurointervencionismo	Mariano Espinosa de Rueda Ruiz
E144	Farmacología Clínica y Experimental	Pilar Almela Rojo
Clínicos Asociados		
E143	Oftalmología Clínica	José María Marín Sánchez

El área presenta el 29% de su personal investigador con actividad asistencial, estando la distribución del personal investigador del área por género balanceada, con un aumento del número de investigadoras respecto al de investigadores:



En esta área participan 13 investigadores que han sido responsables de proyectos de investigación y 10 responsables de ensayos clínicos relacionados con esta área en los últimos 5 años, cuya actividad se traduce en la siguiente productividad científica:



Líneas de investigación estratégicas priorizadas

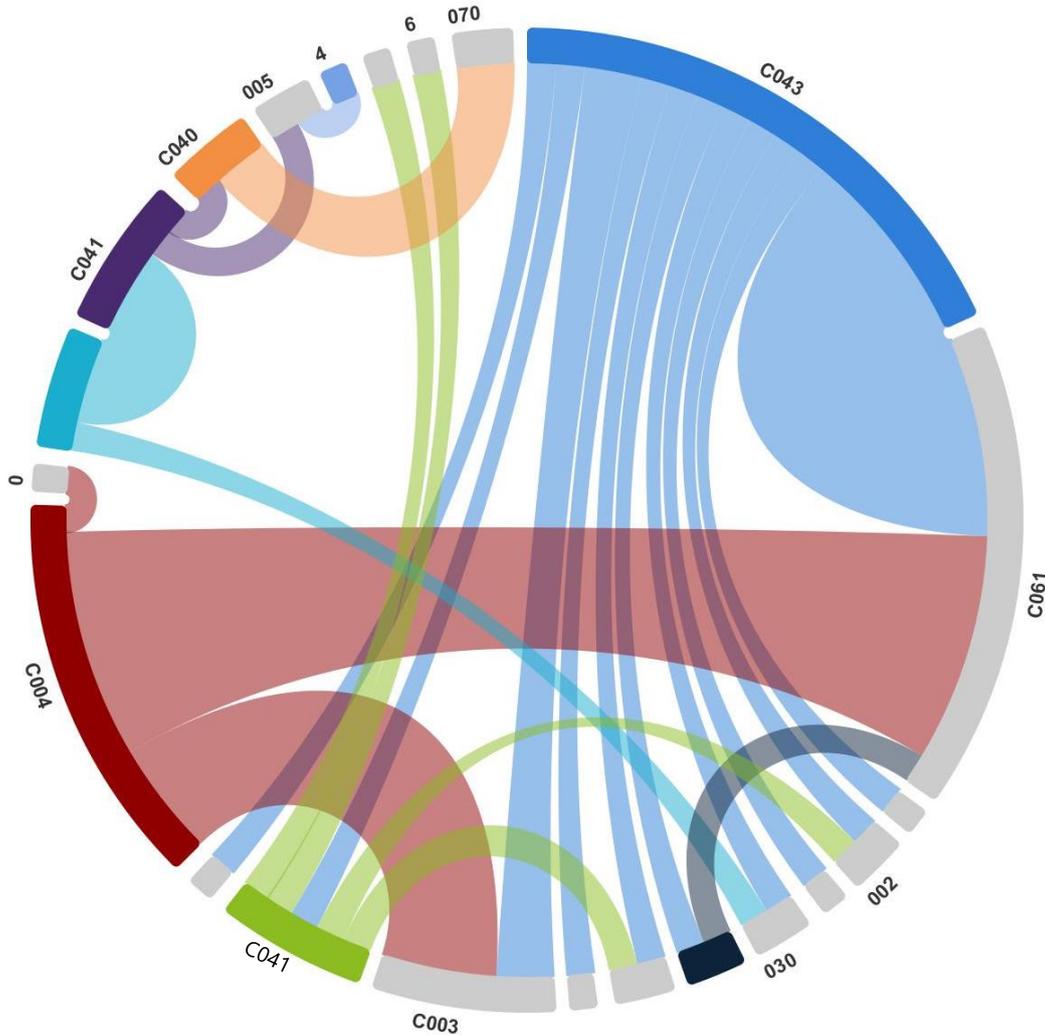
Las líneas de trabajo del Área 4 tienen como objetivo común estudiar el funcionamiento del sistema nervioso central en el desarrollo, el envejecimiento, demencias, fobias, adicciones, tumorigénesis, neurodegeneración y neuroprotección. *El fin de estos estudios es desarrollar terapias o protocolos que ralenticen o frenen estos procesos patológicos.*

Las líneas de trabajo priorizadas son las siguientes:

- 1. Adicción a sustancias de abuso.**
- 2. Neuropatologías del sistema colinérgico.**
- 3. Neurociencia clínica y experimental.**
- 4. Psicobiología y neurobiología del comportamiento.**
- 5. Regionalización Cerebral y Genes del Desarrollo**
 - Estudios sobre la regionalización molecular (genética) del cerebro y sus mecanismos de desarrollo. Su relación con anomalías estructurales del desarrollo cerebral.
 - Análisis comparado en vertebrados de la estructura cerebral (evolución cerebral), usando criterios de comparación moleculares.
 - Estudio de los mecanismos neurales que regulan los efectos positivos de la actividad física en la respuesta cognitiva en un modelo roedor.
- 6. Oftalmología Experimental**
 - Estudio de la respuesta degenerativa e inflamatoria del sistema nervioso central en diferentes modelos de lesiones centrales, periféricas y sistémicas y ensayo de terapias neuroprotectoras: correlatos anatómicos, funcionales y moleculares.
- 7. Farmacología Celular y Molecular**
 - Estudio de las alteraciones del sistema nervioso central y de comportamiento inducidas por la adicción a sustancias de abuso y nuevas dianas farmacológicas para su tratamiento
- 8. Oftalmología Clínica**
 - Ensayos clínicos sobre el impacto en la vida real de los tratamientos con anti-VGEF en la DMAE y el edema macular diabético
 - Exploración de las manifestaciones de las uveítis en edad pediátrica de nuestra población.
 - Estudio la influencia de la calidad lagrimal en las pruebas preoperatorias de cataratas (En colaboración con el LOUM)
 - Análisis del comportamiento de las lentes de menisco invertido, tanto en la visión periférica como en la corrección de la presbicia.

Interacciones entre los grupos del Área y con otras Áreas

Como se puede observar en el gráfico, en los últimos 5 años existe una intensa interacción entre los grupos que conforman el Área 4, que se manifiesta por ejemplo al tener publicaciones conjuntas. De forma similar hay una intensa colaboración de diferentes grupos de nuestra área con otros integrados en otras áreas del IMIB. En el siguiente esquema se muestran las interacciones de los grupos de investigación del Área 4, representadas por el número de publicaciones conjuntas con otros grupos durante los últimos 5 años.



- C004:** OFTALMOLOGÍA EXPERIMENTAL
- C043:** NEUROCIENCIA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL
- E144:** FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL
- E140:** ENVEJECIMIENTO CEREBRAL Y DEMENCIAS
- C041:** REGIONALIZACIÓN CEREBRAL Y GENES DEL DESARROLLO
- C040:** FARMACOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR

Objetivos científicos del Área

1. Generar conocimiento científico de excelencia.
2. Captación y formación de talento científico: tanto la captación de recursos humanos competitivos como la formación de investigadores y técnicos son dos objetivos principales del área.
3. Dinamizar la captación de recursos.
4. Aumentar la colaboración y sinergias dentro del IMIB.
5. Puesta a punto de análisis -ómicos (RNAseq y scRNAseq).

Previsión de desarrollo

Vertiente clínica:

Análisis de la estructura y vascularización de la retina mediante OCT y OCT_A de ambos ojos en individuos sanos y con glaucoma mediante el desarrollo de herramientas basadas en inteligencia artificial.

Farmacología Celular y Molecular (C040)

En los próximos años se continuará investigando las bases moleculares de la dependencia de opiáceos, tanto a nivel transcripcional y post-transcripcional: modificaciones de mRNA y cambios en miRNAs en regiones relacionadas con la recompensa (VTA, NAc) y el estrés (Sistema cerebral del estrés). Ello permitirá conocer las modificaciones de estos sistemas durante la exposición prolongada a opiáceos, lo que podrá repercutir en el abordaje de nuevas dianas farmacológicas para un uso más adecuado de estos fármacos para el tratamiento del dolor, así como para la prevención de las recaídas en sujetos adictos.

Regionalización cerebral y genes del desarrollo (C041).

- Continuar en las líneas reseñadas arriba, con énfasis en el hipotálamo (bases de los mecanismos neurohumorales y neurales de interés clínico), en el telencéfalo (evolución de estructuras paliales –corteza y complejo claustroromigdalino), el diencefalo (análisis del tálamo y pretecho), mesencefalo (partes sensoriales visuales y acústicas) y rombencefalos (núcleos serotoninérgicos del rafe, núcleo interpeduncular y otras formaciones prepontinas).
- Desarrollar estudios moleculares y celulares para diagnóstico y describir la patogenia de displasias corticales (espectro lisencefálico y holoprosencefalia) y cerebelosas (Síndrome de Joubert).
- Desarrollar la línea de bioinformática aplicada a cuadros malformativos neurales.

- Desarrollo teórico de los fundamentos de una neurodidáctica, esto es, la pedagogía basada técnicamente en lo que se sabe desde la neurociencia.

Esperamos avanzar en la comprensión estructural y funcional de cada una de las regiones cerebrales estudiadas, mejorando nuestros modelos explicativos de las mismas en el desarrollo normal y patológico. La descripción de los mapas transcriptómicos de los genes del desarrollo en relación a las áreas cerebrales es un paso previo para identificar las causas genéticas subyacentes a sus anomalías; y como consecuencia para el desarrollo de diagnósticos genéticos más precisos y terapias más eficaces. Los estudios sobre el hipotálamo y el complejo claustrorodigalino creemos que pueden presentar relevancia clínica para entender anomalías de la ingesta y niveles de la cognición (respectivamente), así como los que hacemos sobre los ganglios basales. Otras líneas de estudio son bastante novedosas (p.ej., el núcleo interpeduncular, implicado en el aprendizaje de actos motores) y pueden abrir campos de conocimiento cerebral insospechados previamente. Es difícil predecir su repercusión en la neurología clínica o en neuropsicología.

Neuropatologías Del Sistema Colinérgico (C042).

Continuar y profundizar en las líneas comentadas anteriormente.

Neurociencia Clínica y Experimental (C043).

Continuar en las líneas iniciadas: parkinsonismo experimental, estudios en enfermedad de Párkinson, en demencia y modelos de demencia (y/o Alzheimer) así como ictus, pero haciendo mayor hincapié no solo en análisis de comportamiento y microtecnia si no también en técnicas de biología molecular y farmacológicas.

Una línea novedosa en nuestro grupo va a ser la diabetes relacionada con la neurodegeneración, que ya hemos comenzado de forma muy incipiente.

La implicación y desarrollo periférico de la enfermedad de Párkinson como enfermedad de sistémica.

Desearíamos poner a punto biomateriales que pudieran penetrar el sistema nervioso sin provocar daño y además que pudieran alcanzar al diana de forma molecular. De esto modo, se podrían acercar "sustancias" clave para la supervivencia neuronal y para crear climas locales antioxidantes y antiinflamatorios que ralentizarían la progresión en la zona de la lesión dejando intacta las otras zonas por lo que disminuirían los efectos secundarios.

Conseguir fármacos más eficaces y menos deletéreos con menos efectos secundarios colaterales.

Sería definitivo si pudiéramos demostrar la implicación de factores inflamatorios y neuroinmunológicos en la iniciación y en la progresión de los fenómenos neurodegenerativos.

Psicobiología y Neurobiología del Comportamiento (C044).

No se espera que haya líneas nuevas de investigación en los próximos años, sino continuar en las líneas ya descritas, por lo que, con independencia de lo que se indica más abajo, deberían reproducirse las líneas actuales descritas arriba

En relación con las líneas 1 y 2 se espera además investigar:

- Efectos del contenido de interacción social en la respuesta fisiológica a las emociones.
- Sesgos en la toma de decisiones e impacto de estímulos emocionales en mujeres maltratadas.

Oftalmología Clínica y Experimental (C004)

Profundizar y consolidar las líneas de investigación en marcha:

- Desarrollo de herramientas de detección y cuantificación automática de los distintos tipos celulares de la retina de rata y ratón, principalmente células ganglionares de retina y fotorreceptores.
- Desarrollo de modelos experimentales que permitan el estudio y caracterización de la degeneración neuronal tras diferentes lesiones en el sistema nervioso central.
- Entender los mecanismos moleculares subyacentes a los procesos degenerativos observados en cada modelo experimental.
- Identificación de dianas terapéuticas para frenar o ralentizar la degeneración inducida por las diferentes lesiones (neuroprotección).
- Evaluación del efecto de moléculas neuroprotectoras en la supervivencia neuronal.

Estudiar la utilización de algunos de estas dianas para la correcta reparación y re-establecimiento morfofuncional o regeneración en sistema nervioso central lesionado.

5.1. Oftalmología Experimental

Código y nombre del grupo:

C004 – Oftalmología Experimental

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Manuel Vidal Sanz
- Catedrático de Oftalmología de la Universidad de Murcia. Investigador Principal del grupo Oftalmología Experimental del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: LAIB. Campus Universitario de Ciencias de la Salud.
 - Teléfono: 868 888 008
 - E-mail: ofmmv01@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

El trabajo del grupo OFTALMOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL se ha centrado en el estudio de la degeneración, neuroprotección y regeneración de neuronas del SNC usando como modelo el sistema visual adulto de rata y ratón. En concreto:

- *IPs: Manuel Vidal Sanz, María Paz Villegas Pérez, Marta Agudo Barriuso:*

Caracterización cuantitativa y topográfica de distintas poblaciones neuronales de la retina en rata y ratón adulto. Estudio de la normalidad y del curso temporal de muerte y degeneración en respuesta a los distintos modelos de degeneración neuronal.

- *IP: Manuel Vidal Sanz*

Estudio de los efectos de la hipertensión ocular en la retina a nivel anatómico, funcional y molecular. Este es un modelo de la enfermedad glaucomatosa, enfermedad que, actualmente, es la segunda causa de ceguera mundial.

Estudio y caracterización morfofuncional de la regeneración axonal de las células ganglionares de la retina tras axotomía, usando trasplantes de segmentos autólogos de nervio periférico. Este es un modelo experimental para estudiar la capacidad regenerativa de las neuronas del sistema nervioso central.

- *IP: María Paz Villegas Pérez*

Estudio anatómico y funcional de la degeneración retiniana inducida por fototoxicidad. Desarrollo de terapias neuroprotectoras farmacológicas o celulares. Este es un modelo experimental de

enfermedades humanas como la degeneración macular asociada a la edad y la retinosis pigmentaria.

- *IP: Marta Agudo Barriuso*

Estudio de los correlatos moleculares subyacentes a la degeneración neuronal asociada a la lesión traumática del sistema nervioso central y a la inflamación sistémica (modelo de sepsis)

Terapia celular en el sistema nervioso central y reconocimiento inmune.

El modelo experimental es la axotomía del nervio óptico (aplastamiento o sección completa).

Investigación clínica:

- *IP: Inmaculada Selles Navarro*

Evaluación de la eficacia y seguridad de las inyecciones intravítreas de bevacizumab

- *IP: Marcelino Avilés Trigueros*

Estudio morfofuncional de la respuesta del sistema nervioso central frente a procesos inflamatorios periféricos locales usando como modelo experimental la retina, una estructura neuronal sin aferencias neuronales; con el objeto de conocer la contribución de esos procesos inflamatorios al desarrollo o exacerbación de las enfermedades neurodegenerativas del sistema visual.

Investigación clínica:

- *IP: Inmaculada Selles Navarro*

-Ensayos clínicos independientes orientados al estudio de la efectividad y seguridad de fármacos intravítreos en enfermedades vasculares de la retina.

-En los últimos 5 años la actividad su actividad investigadora clínica se ha realizado conjuntamente con el grupo de investigación "Tratamiento de Datos y Aprendizaje Máquina, TDAM", de la Universidad Politécnica de Cartagena liderado por el Prof. Rafael Verdú Monedero, mediante proyectos colaborativos utilizando el desarrollo de técnicas de procesado de imagen y reconocimiento estadístico de patrones con el objetivo de desarrollar una herramienta basada en inteligencia artificial que ayude a mejorar el diagnóstico precoz del glaucoma ocular y que pueda ser empleada en la práctica clínica, con posibilidad de integración como un nuevo módulo en un sistema informático del Servicio Murciano de Salud (SMS).

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

El grupo colabora con los siguientes grupos del IMIB Inmunidad, Inflamación Y Cáncer (Área 6), Cirugía Digestiva, Endocrina Y Trasplante De Órganos Abdominales(Área 3), Trasplante

Hematopoyético / Terapia Celular (Área 6); Regionalización Cerebral Y Genes Del Desarrollo (Área 4).

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Redes internacionales: COST Action CA17116 "International Network for Translating Research on Perinatal Derivatives into Therapeutic Approaches (SPRINT)". Actualmente el grupo pertenece a una RICORs.

Además el grupo colabora con los siguientes grupos nacionales: Instituto "Teófilo Hernando" de I+D del Medicamento (Universidad Autónoma de Madrid), Dra. Moreno-Flores (Universidad Autónoma de Madrid), Dr. Patrick Aloy (UAB), e internacionales: Dras Lieve Moons y Lis De Groef (Leuven, Bélgica), Dr. Hallböök (Uppsala, Suecia), Dr. Marsh-Amstrong (USA), Prof. Adriana di Polo (Montreal, Canadá), Prof. Sergi Picaud (Paris, Francia), Prof. Patricia Boya (Suiza), Prof. Francisco Ambrosioy Prof. Raquel Santiago (Coimbra, Portugal). Prof. Peter Ponsaerts (Antwerp, Bélgica).

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Profundizar y consolidar las líneas de investigación en marcha.
- Ahondaremos en el estudio cualitativo y cuantitativo de las poblaciones neuronales de la retina en la salud y enfermedad.
- Ampliaremos la investigación en las causas moleculares subyacentes a axotomía, glaucoma y muerte de fotorreceptores.
- Meta-análisis regulación transcritos y metabolitos por lesiones axonales: búsqueda de biomarcadores de degeneración neuronal.
- Diseño de terapias neuroprotectoras con drogas o fármacos (agonismo, antagonismo, bloqueo) y terapia celular.
- Ampliaremos la investigación en las causas moleculares subyacentes a la axotomía, glaucoma, muerte de fotorreceptores e inflamación sistémica.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

- Grupo de Neurociencias de la Universidad de Murcia (Prof Salvador Martínez Pérez, Grupo C041).

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Desarrollo de herramientas de detección y cuantificación automática de los distintos tipos celulares de la retina de rata y ratón, principalmente células ganglionares de retina y fotorreceptores.
- Desarrollo de modelos experimentales que permitan el estudio y caracterización de la degeneración neuronal tras diferentes lesiones en el sistema nervioso central.
- Entender los mecanismos moleculares subyacentes a los procesos degenerativos observados en cada modelo experimental.
- Identificación de dianas terapéuticas para frenar o ralentizar la degeneración inducida por las diferentes lesiones (neuroprotección).
- Evaluación del efecto de moléculas neuroprotectoras en la supervivencia neuronal.
- Evaluación del efecto de la terapia celular en la supervivencia neuronal y la respuesta inflamatoria
- Estudiar la utilización de algunos de estas dianas para la correcta reparación y re-establecimiento morfofuncional o regeneración en sistema nervioso central lesionado.

5.2. Farmacología Celular y Molecular

Código y nombre del grupo:

C040 – Farmacología Celular y Molecular

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: María Cristina Núñez Parra
- Profesora contratada Doctora por la Universidad de Murcia. Investigadora Principal del grupo de Farmacología Celular y Molecular del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Despacho 3.56, LAIB. Campus Universitario de Ciencias de la Salud.
 - Teléfono: 868 889 434
 - E-mail: crisnp@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Mecanismos moleculares (rutas de señalización intracelular, factores de transcripción, procesos epigenéticos y plasticidad sináptica) implicados en la dependencia y adicción a opiáceos y a cocaína en las vías de recompensa, en el sistema cerebral del estrés, así como en áreas cerebrales implicadas en el aprendizaje y procesado de la memoria.
- Alteraciones neuroendocrinas provocadas por el consumo crónico de opiáceos y su síndrome de abstinencia.
- Papel del CRF y sus receptores en los procesos adictivos.
- Papel de los glucocorticoides y sus receptores en los procesos adictivos.
- Utilidad potencial de antagonistas del receptor dopaminérgico D3 para evitar las recaídas en el consumo de drogas.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Factor Impacto
BIOMEMBRANAS Y SEÑALIZACIÓN CELULAR (ÁREA 7)	2	9,49

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Grupo Molecular Neuroendocrinology (Institute of Experimental Medicine, Academy of Sciences, Budapest, Hungría; Dra. Krisztina J. Kovács)
- Grupo Neurobiología del comportamiento (Universidad Pompeu-Fabra, Barcelona; Dra. Olga Valverde)
- Grupo Neuropsicofarmacología traslacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas (Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández, Alicante; Dr. Jorge Manzanares).
- Grupo Psicobiología de las drogodependencias, Universidad de Valencia (Dr. José Miñarro).
- Grupo Alzheimer & Tauopathies (Jean-Pierre Aubert Research Centre, Faculté de Médecine; Dr. Luc Buée).
- Grupo Development and Plasticity of the Neuroendocrine Brain (UMR-S 1172 Lille Neuroscience & Cognition Research Center, I.P. Dra. Ariane Sharif).

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Profundización en las líneas descritas anteriormente, investigando las bases moleculares que subyacen en la adicción a opiáceos y cocaína, tanto a nivel genético, epigenético, transcripcional y/o post-transcripcional, y que se traducen en procesos de plasticidad sináptica en regiones cerebrales relacionadas con la recompensa, el estrés, la memoria o la toma de decisiones y el control de la conducta.
- Implicación de los receptores A2A en las conductas asociadas con el consumo de drogas y su utilidad potencial como diana terapéutica para prevenir las recaídas en el consumo de drogas.
- Estudio de los procesos neuroinflamatorios implicados en los efectos reforzadores del síndrome de abstinencia a opiáceos.
- Papel del receptor dopaminérgico D3 en los procesos neuroinflamatorios que subyacen en la conducta de búsqueda y consumo de opiáceos.
- Diseño, implantación y evaluación de servicios profesionales farmacéuticos asistenciales.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Se continuará cooperando con los Grupos de Investigación descritos anteriormente y con todos aquellos que estén interesados en nuestra línea de trabajo.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

El conocimiento de las alteraciones moleculares que subyacen en los procesos adictivos a sustancias de abuso puede llevar al abordaje de nuevas dianas terapéuticas, en el caso de los

opiáceos para el tratamiento del dolor de elevada intensidad sin riesgo de abuso y de desarrollo de dependencia, así como a un aumento de la eficacia terapéutica de la adicción a drogas, fundamentalmente para la prevención de las recaídas, que es principal reto al que se enfrenta actualmente el tratamiento de las patologías adictivas.

Durante los últimos años la disciplina de la Atención Farmacéutica ha experimentado un aumento considerable, no tanto debido al ejercicio de esta y de sus distintos servicios profesionales ofrecidos desde la farmacia comunitaria, sino por el hecho de que estos resultados tanto clínicos como económicos han empezado a publicarse. De este modo se ha puesto de manifiesto el papel del farmacéutico como el primer profesional sanitario a disposición de la población de manera inmediata y a cualquier hora. Esto ha conllevado que servicios como la dispensación activa, indicación y seguimiento farmacoterapéutico redunden en una mejor calidad de vida de los pacientes, ofreciendo un trato individualizado, sobre todo en enfermos crónicos y polimedicados. Lo que supone un mayor y mejor aprovechamiento de la terapia farmacológica, así como del éxito de la misma y la consecuente disminución de interacciones y reacciones adversas.

5.3. Regionalización Cerebral y Genes de Desarrollo

Código y nombre del grupo:

C041 – Regionalización Cerebral y Genes de Desarrollo

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: José Luis Ferrán Bertone
- Profesor Titular de la Universidad de Murcia. Investigador Principal del grupo Regionalización Cerebral y Genes del Desarrollo del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Edificio LAIB; Campus Ciencias de la Salud.
 - Teléfono: 868 884 340
 - E-mail: jlferran@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Estudios sobre la regionalización molecular (genética) del cerebro y sus mecanismos de desarrollo. Su relación con anomalías estructurales del desarrollo cerebral.
- Desarrollo de modelos morfológicos perfeccionados de diversas regiones cerebrales: rombencéfalo, mesencéfalo, diencéfalo, hipotálamo, y telencéfalo (palio y subpalio).
- Análisis comparado en vertebrados de la estructura cerebral (evolución cerebral), usando criterios de comparación moleculares.
- Estudio específico de ciertas poblaciones neuronales identificadas por su neurotransmisor o neuropéptido (desarrollo y distribución adulta): acetilcolina, serotonina, GABA, glutamato, histamina, dopamina, NOS, proteínas ligantes de calcio, somatostatina, CRH, TRH, VSP, OCT, otras neurohormonas, etc.
- Estudio de ciertas migraciones neuronales para conocer sus mecanismos moleculares y celulares. Estudio diagnóstico por genética molecular de displasias corticales.
- Estudios de neuroembriología experimental (transplantes, extirpaciones, rotaciones, mapas de destino, aplicación de fármacos, cultivo organotípico).
- Construcción de diversos atlas del cerebro adulto o en desarrollo.
- Desarrollo de un modelo forzado de actividad física en roedor para el estudio de la neurobiología de la actividad física.

- Análisis de la respuesta motora en un modelo roedor de estudio de la neurobiología de la actividad física. Estudios sobre los mecanismos neurales dependientes del sistema dopaminérgico que modulan la respuesta motora durante la actividad física forzada en un modelo roedor.
- Análisis de la respuesta metabólica en un modelo roedor de estudio de la neurobiología de la actividad física. Estudios sobre los mecanismos que regulan la respuesta metabólica hipotalámica coordinada con la del tejido adiposo subcutáneo y visceral durante la actividad física forzada en un modelo roedor.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
ENVEJECIMIENTO CEREBRAL Y DEMENCIAS (ÁREA 4)	3	13,71
INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA (ÁREA 5)	1	5,55

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Nuestro grupo tiene dos líneas generales fundamentales de actuación: a) el estudio de la regionalización neural y b) el estudio de la neurobiología de la actividad física.

En relación con el estudio de la regionalización neural (a), dada la importancia general de los nuevos modelos propuestos por nuestro grupo para la comprensión de casi todas las partes del cerebro, tenemos ocasión de colaborar con muchos laboratorios extranjeros, ya sea en estudios puntuales (por ejemplo, analizar un fenotipo mutante) o en series de estudios que se desarrollan en determinado campo. En EEUU, los laboratorios de J.L.R. Rubenstein en San Francisco, D. Martin en Michigan, T. Badea en Bethesda y C. Thompson en Seattle. En Europa, los laboratorios de C. Redies y C. Scharff en Alemania, C. Stern y S. Lindsay en Inglaterra, M. Studer en Francia, A. Simeone en Italia y M. Witter en Noruega. En Australia, los laboratorios de C. Watson en Perth y G. Paxinos en Sydney. Hay alguna colaboración planteada en Japón. En todos los casos actuamos como expertos en regionalización cerebral.

En relación con el estudio de la neurobiología de la actividad física (b), el grupo tiene colaboraciones con laboratorios de EEUU como el de Kuei Tseng de la Universidad de Illinois en Chicago para estudios electrofisiológicos y el desarrollo de estrategias experimentales para estudios funcionales del cerebro. Nuestro grupo también colabora con Marta Wiśniewska de la Universidad de Varsovia (Polonia) y Viviana Bumaschny de la Universidad de Buenos Aires (Argentina), Manuel Portavella de la Universidad de Sevilla, y Manuel Irimia del Centro de Regulación Genómica (CRG, Barcelona) que nos da soporte en aspectos diversos como análisis de

secuenciación genómica, desarrollo de herramientas experimentales en modelos animales, estudios de obesidad en modelos transgénicos o diseños experimentales con fundamentos y aproximaciones electrofisiológicas. Nuestro grupo también forma parte de la Red de Neurobiología de la Actividad física desde el año 2019, financiada por el Consejo Superior de Deportes. Esta red nos ha permitido extender nuestros contactos y posibles colaboraciones con grupos nacionales e internacionales (EEUU, Alemania y Polonia).

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Continuar en las líneas reseñadas arriba, con énfasis en el hipotálamo (bases de los mecanismos neurohumorales y neurales de interés clínico), en el telencéfalo (evolución de estructuras paliales –corteza y complejo claustroromigdalino), el diencefalo (sobre todo análisis del pretecho), mesencefalo (partes sensoriales visuales y acústicas) y rombencefalos (nucleos serotoninérgicos del rafe, núcleo interpeduncular y otras formaciones prefrontales).
- Continuar con el desarrollo del modelo de neurobiología de la actividad física que permita comprender las respuestas que se producen en distintas regiones del cerebro (hipotálamo, corteza prefrontal, accumbens y estriado, entre otros) durante el desarrollo de un programa de actividad física forzada.
- Desarrollo teórico de los fundamentos de una neurodidáctica, esto es, la pedagogía basada técnicamente en lo que se sabe desde la neurociencia.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Colaboración con el grupo de Marta Garaulet (Grupo Nutrición IMIB) en los estudios de neurobiología de la actividad física. Futura colaboración con el Prof. Vidal-Sanz (Grupo C004). También hay previsión de emplear las plataformas del IMIB referentes a Animalario, Genómica, y servicios de la Universidad de Murcia a disposición del IMIB y ubicados en el LAIB: cultivos celulares, microscopía confocal y citometría de flujo.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Esperamos avanzar en la comprensión estructural y funcional de cada una de las regiones cerebrales estudiadas, mejorando nuestros modelos de las mismas. Los estudios sobre el hipotálamo y el complejo claustroromigdalino creemos que pueden presentar relevancia clínica, así como los que hacemos sobre los ganglios basales, el modelo de amígdala y el núcleo interpeduncular. Los estudios sobre neurobiología de la actividad física podrían revelar importantes efectos diferenciales a nivel del tejido adiposo visceral durante la actividad física forzada y con efectos dependientes del momento del día, además de permitir comprender los mecanismos neurales que controlan la respuesta motora. Comprender los mecanismos de la

respuesta motora podría permitir definir la carga de actividad física necesaria para producir un efecto positivo en la salud.

5.4. Neurociencia Clínica y Experimental

Código y nombre del grupo:

C043 – Neurociencia Clínica y Experimental

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Maria Trinidad Herrero Ezquerdo
- Catedrática de la Universidad de Murcia, departamento de anatomía. Investigadora Principal del grupo Neurociencia Clínica y Experimental del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Edificio LAIB. Campus Universitario de Ciencias de la Salud.
 - Teléfono: 868 884 683
 - E-mail: mtherrer@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Etiopatogenia y nuevas estrategias terapéuticas en el parkinsonismo experimental (en roedores y monos).
- Papel de los receptores de glucocorticoides en los procesos neurodegenerativos.
- Alteración de sistemas no motores en el parkinsonismo (corazón y bulbo olfatorio).
- Manifestaciones clínicas en la enfermedad de Párkinson (motoras y no motoras).
- Calidad de vida en la enfermedad de Párkinson.
- Propiedades cognitivas de fármacos en el envejecimiento y en la demencia experimental.
- Aplicación de nuevos biomateriales.
- Neuroinflamación y neuroinmunología en neurodegeneración y en tumores cerebrales.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
NUTRICIÓN (ÁREA 3)	1	4,56
INMUNIDAD INNATA EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD (ÁREA 6)	1	4,56
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	6	18,03
CARDIOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	1	11,63
NEUROINTERVENCIONISMO (ÁREA 4)	1	4,34
PATOLOGÍA INFECCIOSA, MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Y MEDICINA TROPICAL (ÁREA 6)	1	3,11
CUIDADOS ENFERMEROS AVANZADOS (ÁREA 5)	1	3,11
INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA (ÁREA 5)	1	1,94
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	2	7,15

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Participamos en CIBERNED (CIBER de enfermedades neurodegenerativas) con diferentes grupos:

- Un proyecto colaborativo con Antonio Cuadrado (universidad Autónoma de Madrid. Medicina. Bioquímica) con Isabel Fariñas (Universidad de Valencia, proliferación de células madre), con Jordi Pérez i Tur (CSIC Príncipe Felipe de Valencia, genética en la enfermedad de Párkinson) y José Manuel Fuentes (Universidad de Extremadura, Bioquímica y Biología Molecular) → Proyecto de sulforafano, papel de Nrf2 en la protección celular para ralentizar la progresión de la enfermedad de Párkinson.
- Con José Manuel García-Verdugo (Universidad de Valencia): Estudios de proliferación celular y migración en macacos parkinsonizados y tratados con levodopa.
- Con Gualdalupe Mengod (CSIC, IDIBAPS, Barcelona): estudios de receptores serotoninérgicos en el parkinsonismo y en las discinesias en macacos.
- Con Jorge Manzanares (Universidad Miguel Hernández, Farmacología): análisis del papel de los receptores de cannabinoides en el parkinsonismo y en las discinesias.
- Con Francisco Grandas (Hospital Gregorio Marañón, Neurología): estudio de la mucosa olfatoria en pacientes parkinsonianos.
- Con Andrew Lees y Laura Silveira (Instituto Nacional de Neurología, Queen Square, Londres): alteraciones en el bulbo olfatorio de pacientes fallecidos con enfermedad de Párkinson.
- Con Etienne Hirsch y Stéphane Hunot (Hôpital de la Salpêtrière, INSERM, Centre du Ceveau, Paris): alteraciones inflamatorias y inmunológicas en pacientes con enfermedad de Párkinson.
- Con Sheela Vyas (University Pierre et Marie Curie-Jussieu, Paris): papel de los receptores de glucocorticoides en los procesos neurodegenerativos.
- Con Gilles Guillemin (Neuroinflammation Group. University of New South Wales, Sydney, Australia): papel del IFN γ en la patología cerebral neurodegenerativa.

- Con Mario Valentino (Universidad de Malta) en los procesos de ictus cerebral y anoxia y el análisis con el two-photon microscope.
- * Con diversos grupos europeos tanto de la Academia como de la industria farmacéutica (IMI) en el estudio de las propiedades cognitivas de diferentes fármacos con el fin de mejorar la sintomatología de los pacientes con demencia (IMI-PHARMACOG) *Pharmacog: Innovative Medicine Initiative (IMI) aiming to improve the prediction of the cognitive properties of new drug candidates for neurodegenerative diseases in early clinical development.*

European Community & European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA).

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Continuar en las líneas iniciadas: parkinsonismo experimental, estudios en enfermedad de Párkinson, en demencia y modelos de demencia (y/o Alzheimer) así como ictus, pero haciendo mayor hincapié no solo en análisis de comportamiento y microtecnia si no también en técnicas de biología molecular y farmacológicas.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Aumentar la colaboración con Farmacología y con el IMIDA.

Potenciar la colaboración con otros grupos de tecnología e informática (desarrollando el proyecto INFINITE).

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- La implicación y desarrollo periférico de la enfermedad de Párkinson como enfermedad de sistémica.
- Desearíamos poner a punto biomateriales que pudieran penetrar el sistema nervioso sin provocar daño y además que pudieran alcanzar al diana de forma molecular. De esto modo, se podrían acercar "sustancias" clave para la supervivencia neuronal y para crear climas locales antioxidantes y antiinflamatorios que ralentizarían la progresión en la zona de la lesión dejando intacta las otras zonas por lo que disminuirían los efectos secundarios.
- Conseguir fármacos más eficaces y menos deletéreos con menos efectos secundarios colaterales.

- Demostración de la implicación de factores inflamatorios y neuroinmunológicos en la iniciación y en la progresión de los fenómenos neurodegenerativos.

5.5. Psicobiología y Neurobiología del Comportamiento

Código y nombre del grupo:

C044 – Psicobiología y Neurobiología del Comportamiento

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: José María Martínez Selva
- Catedrático de la Universidad de Murcia. Investigador líder del grupo de Psicobiología y Neurobiología del comportamiento del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Universidad de Murcia. Facultad de Psicología.
 - Teléfono: 868 883 473
 - E-mail: jmselva@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Actividad cerebral y respuestas fisiológicas periféricas asociadas a la emoción, a su regulación y a su efecto sobre otras funciones cognitivas (como la toma de decisiones bajo incertidumbre).
- Correlatos fisiológicos centrales y periféricos de las fobias. Estudio, en especial, de la hematofobia o miedo a la sangre, inyecciones y heridas.
- Factores genéticos y ambientales en conductas relacionadas con la salud: Aplicación de modelos de genética cuantitativa (estudios de gemelos) y molecular al análisis de comportamientos relacionados con la salud y la calidad de vida. Nuestro grupo coordina en la Universidad de Murcia el registro de gemelos de la Región de Murcia (<http://www.um.es/registrogemelos/>).
- Psiconeuroendocrinología del estrés agudo: Estudio de las respuestas fisiológicas y particularmente endocrinas (cortisol, alfa-amilasa) de la reacción ante el estrés físico y social y del efecto modulador del Ciclo Menstrual en dichas respuestas.
- Conducta inadaptada: efecto de factores biopsicosociales.

- Neuropsicología del daño cerebral adquirido y las dificultades del aprendizaje: Caracterizar los diferentes tipos de Dislexia Evolutiva y estudio de estrategias de intervención tanto en ese problema como en pacientes con daño cerebral adquirido.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
NUTRICIÓN (ÁREA 3)	2	10,48
INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA (ÁREA 5)	1	11,61

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

LÍNEA 1 (Emoción y Toma de Decisiones)

- Centre for Decision Research, University of Leeds (Reino Unido), Dr. J. Weller y Neuroscience Department, University of Southern California (USA), Dr. A. Bechara. Desarrollo de tareas de toma de decisiones y su aplicación a diferentes poblaciones.
- Departamento de Psicobiología, Universidad de las Islas Baleares, Dr. P. Montoya. Estudio de toma de decisiones en pacientes de fibromialgia.

LÍNEA 2 (Correlatos fisiológicos centrales y periféricos de la hematófobia)

- Departamento de Psicobiología, Universidad de Málaga, Dr. E. Maldonado, se ocupa de actividad fisiológica en la hematófobia, y participan especialmente en las determinaciones hormonales.

LÍNEA 3 (Factores Genéticos y ambientales en conductas relacionadas con la salud). Genética de la Conducta:

- Banco Nacional de ADN. Centro de Investigación del Cáncer. Salamanca (Desarrollo de Biobanco con muestras asociadas al Registro de Gemelos de Murcia).
- Consorcio internacional GENEQOL (Genes y calidad de vida)
- Consorcio internacional INTR (Red de registros de gemelos de todo el mundo)
- Consorcio internacional CODATwins (Factores genéticos y ambientales en variables antropométricas)
- Consorcio internacional EuroDiscoTwins (Análisis epigenéticos en gemelos discordantes)
- Consorcio internacional NVP (Nauseas y vómitos durante el embarazo)

- Puntualmente con diversos grupos de investigación en genética de la conducta / estudios de gemelos de España (UPV/EHU, UNED, UB, UJI), Europa y América.

LÍNEA 4 (Psiconeuroendocrinología del estrés agudo)

- Departamento de Psicobiología, Universidad de Valencia, Dra. A. Salvador, se planean y efectúan experimentos conjuntos sobre las respuestas hormonales al estrés.

LÍNEA 5 (Conducta inadaptada)

- Department of Family Sciences, University of Kentucky (USA), Dr. Alexander T. Vazsonyi. Análisis de factores psicosociales relacionados con la conducta desviada en la adolescencia.

LÍNEA 6 (Neuropsicología del daño cerebral adquirido y las dificultades del aprendizaje)

- Departamento de Neuropsicología, Universidad de La Laguna, Dr. José Barroso. Se participa en diferentes investigaciones conjuntas en daño cerebral adquirido y en pacientes de esclerosis múltiple.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

No se espera que haya líneas nuevas de investigación en los próximos años, sino continuar en las líneas ya descritas, por lo que, con independencia de lo que se indica más abajo, deberían reproducirse las líneas actuales descritas anteriormente:

En relación con las líneas 1 y 2 se espera además investigar:

- Efectos del contenido de interacción social en la respuesta fisiológica a las emociones.
- Sesgos en la toma de decisiones e impacto de estímulos emocionales en mujeres maltratadas.

En relación con la línea 3 se espera además:

- Extender la cohorte y recogida de datos del Registro de Gemelos de Murcia, incluyendo el biobanco.
- Llevar a cabo el genotipado de las muestras de ADN disponibles.
- Desarrollar Perfiles de Riesgo Poligénico para los principales fenotipos conductuales disponibles.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

No se espera que haya líneas nuevas de investigación en los próximos años, sino desarrollar y ampliar las líneas ya descritas, dentro de un marco amplio de aplicaciones de la Psicobiología al estudio e intervención sobre comportamientos relacionados con la salud. En este sentido se espera profundizar en aspectos específicos de algunas de las líneas mencionadas. En particular:

- Efectos del contenido de interacción social en la respuesta fisiológica a las emociones.
- Sesgos en la toma de decisiones e impacto de estímulos emocionales en mujeres maltratadas.
- Impacto de la información genética y actitudes hacia las pruebas genéticas en población general.
- Intervención psicológica en el asesoramiento genético.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

- Línea 1: Departamento de Psicobiología, Universidad Autónoma de Madrid, Dr. L. Carretié, en los efectos del contenido de interacción social en la respuesta fisiológica a las emociones.
- Línea 3: El Registro de Gemelos de Murcia está concebido como recurso de investigación abierto a la colaboración con cualquier grupo de investigación interesado en hacer uso de este tipo de muestra. Por tanto, su potencial de colaboración no se limita a grupos concretos con los que comparte líneas principales, sino que se amplía a todos los grupos que trabajan en salud humana. De especial relevancia es la oportunidad que supone para el trabajo colaborativo en el IMIB, junto con otras plataformas.
- Línea 4: Colaboración con el Departamento de Traducción e Interpretación de la Facultad de Letras de la Universidad de Murcia, en el estudio de las emociones desde una perspectiva interdisciplinar que aúne psicología y traducción. Se explora el papel de las emociones en la traducción, concretamente en la traducción escrita, la traducción audiovisual (incluida la AD para personas con discapacidad visual) y la interpretación o traducción oral.

Se profundiza en el impacto de emociones de distinta valencia e intensidad en tres aspectos centrales de la traducción: el proceso (comportamiento y procesos cognitivos y

fisiológicos de traductores y estudiantes mientras traducen), el producto (la calidad de las traducciones llevadas a cabo) y la recepción de los productos traducidos por parte de los consumidores.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

LÍNEA 1.

- Mejor conocimiento del papel de la emoción en la toma de decisiones

LÍNEA 2.

- Mejora de tratamientos cognitivos para la hematofobia, más eficaces y aplicables a toda la población

LÍNEA 3.

- Profundización en la contribución relativa de factores genéticos y ambientales en conductas y variables relacionadas con la salud.
- Desarrollo de perfiles genéticos relacionados con la calidad de vida y comportamientos de salud.
- Desarrollo de protocolos de intervención en asesoramiento genético

LÍNEA 4.

- Mejor conocimiento de la respuesta fisiológica y conductual al estrés social que pueda emplearse en tratamientos psicológicos.

LÍNEA 5.

- Profundización en el conocimiento de los principales factores biopsicosociales que se asocian a la conducta inadaptada y a la conducta de riesgo, tanto en la adolescencia como en la juventud.

LÍNEA 6.

- Desarrollo de instrumentos de detección precoz de las dificultades de aprendizaje, y diseñar técnicas de intervención temprana. Elaboración de programas de rehabilitación de pacientes con lesiones cerebrales adquiridas para mantener y recuperar en lo posible las funciones dañadas, como lenguaje, memoria y otras habilidades cognitivas.

5.6. Envejecimiento Cerebral y Demencias

Código y nombre del grupo:

E140 – Envejecimiento Cerebral y Demencias

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Miroljub Popovic Popovic
- Profesor Titular de la Universidad de Murcia, departamento de anatomía. Investigador líder del grupo de Envejecimiento Cerebral y Demencias del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Universidad de Murcia. Facultad de Medicina. LAIB, Campus Ciencias de la Salud.
 - Teléfono: 868 884 322
 - E-mail: miroljub@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Neurobiología de la memoria y las emociones en el envejecimiento cerebral y la enfermedad de Alzheimer.
- Homeostasis del calcio y cambios morfológicos en la corteza cerebral, especialmente en las áreas hipocampal/parahipocampal.
- Prevención y tratamiento de cambios morfológicos y conductuales en varios modelos experimentales de la enfermedad de Alzheimer.
- Síndrome de alcoholismo fetal y "binging drinking".

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
REGIONALIZACION CEREBRAL Y GENES DEL DESARROLLO (ÁREA 4)	3	13,71
NUTRICIÓN (ÁREA 3)	1	3,86

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

El grupo no ha tenido publicaciones conjuntas con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años, no obstante colabora con los siguientes grupos:

- Grupo de Nutrición (C030), colaborando en aspectos de la memoria y aprendizaje, envejecimiento cerebral y enfermedad de Alzheimer en *Octodon degus*.
- Grupo de Regionalización Cerebral y Genes del Desarrollo (C041) con los que colaboramos estudiando el síndrome de alcoholismo fetal.

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Estrecha colaboración con los grupos de investigación dirigidos por:

- Prof. Dr. Menno P. Witter (Kavli Institute for Systems Neuroscience and Centre for the Biology of Memory, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway): Conexiones de las cortezas hipocámpal y parahipocámpal y su implicación en los procesos de la memoria y las emociones.
- Dr. Thomas van Groen y Dra. Inga Kadish (Department of Cell Biology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA): Cambios morfológicos cerebrales en modelos animales de la enfermedad del Alzheimer.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Neurobiología de la memoria y las emociones en el envejecimiento cerebral y la enfermedad de Alzheimer.
- Homeostasis del calcio y cambios morfológicos en la corteza cerebral, especialmente en las áreas hipocámpal y parahipocámpal.
- Prevención y tratamiento de cambios morfológicos y conductuales en varios modelos experimentales de la enfermedad de Alzheimer.
- Genes implicados en el perfil emocional y conductual.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

El grupo pretende mantener las colaboraciones existentes.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Nuestro objetivo se enfoca en el establecimiento de la implicación génica en la prevención y tratamiento de los cambios conductuales y morfológicos presentes en el envejecimiento cerebral normal y patológico.

5.7. Neurointervencionismo

Código y nombre del grupo:

E142 – Neurointervencionismo

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Mariano Espinosa de Rueda Ruiz
- Facultativo Especialista de Radiología en el HCUVA. Investigador líder del grupo de Neurointervencionismo del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Unidad de Neurorradiología Intervencionista. Servicio de Radiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena S/N. 30120 El Palmar. Murcia.
 - Teléfono: 968 369 505
 - E-mail: mm.espinosa@gmail.com

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

1. Neuroimagen avanzada en el código ictus
 - Selección de pacientes para tratamiento endovascular con TC-multimodal.
 - Biomarcadores pronósticos de neuroimagen en pacientes con ictus.
 - Sistemas automatizados de lectura radiológica en TC-multimodal para el código ictus.
 - Predictores radiológicos de recanalización fútil en ictus agudo.
 - Predictores radiológicos de hemorragia intracraneal sintomática tras tratamiento endovascular en pacientes con ictus.

2. Tratamiento endovascular del ictus isquémico agudo:
 - Trombectomía intraarterial mecánica: eficacia y seguridad de los stentriever convencionales frente a los sistemas de trombo-aspiración.
 - Nuevos dispositivos de trombectomía intraarterial mecánica.
 - Trombectomía en los ictus de la circulación vertebro-basilar.

- Trombectomía en pacientes mayores de 80 años.
- Diagnóstico y tratamiento endovascular del ictus pediátrico.
- Tratamiento endovascular de los ictus por oclusión carotidea y lesiones en tándem. Antiagregación convencional frente a nuevos fármaco antitrombóticos.
- Tratamiento farmacológico coadyuvante durante o tras la trombectomía mecánica.

3. Arterioesclerosis carotidea

- Técnicas de revascularización carotidea con angioplastia y stent.
- Utilidad de los filtros de protección (proximal versus distal) en la angioplastia y stent carotideo.
- Comparativa de los stent carotideos de celda abierta frente a celda cerrada.
- Síndrome de hiperperfusión tras la revascularización con stent carotideo.
- Reestenosis carotidea intrastent.

4. Aneurismas cerebrales y hemorragia subaracnoidea:

- Tratamiento endovascular de los aneurismas rotos. Embolización simple frente a embolización asistida con balón *de remodelling*.
- Escalas radiológicas en TC simple para la hemorragia subaracnoidea espontánea.
- AngioTC frente a angiografía convencional en la hemorragia subaracnoidea negativa.
- Biomarcadores radiológicos de isquemia cerebral tardía en la hemorragia subaracnoidea.
- Tratamiento de aneurismas mediante stent derivadores de flujo (*flow diverter*)

Malformaciones vasculares cerebrales

- Tratamiento endovascular de las malformaciones arterio-venosas (MAVs).
- Embolización con agentes líquidos no adhesivos (PHIL) en malformaciones arterio-venosas (MAV) y en fistulas arterio-venosas durales (FAVd).
- Embolización de MAV y/o FAVd por vía venosa.

Malformaciones vasculares superficiales

- Optimización del diagnóstico por imagen de las malformaciones vasculares superficiales (ecografía, TC y RM).
- Tratamiento endovascular y/o percutáneo de las malformaciones vasculares superficiales.
- Eficacia y seguridad de los agentes esclerosantes y embolizantes líquidos en malformaciones vasculares superficiales.
- Eficacia del tratamiento combinado (esclerosis, embolización y cirugía) en las malformaciones vasculares superficiales.

Patología de la columna vertebral

- Técnicas de imagen para el estudio de la columna vertebral (RM, TC, Medicina nuclear)
- Características clínico-radiológicas diferenciadoras de las fracturas vertebrales según su etiología (osteoporóticas, oncológicas y/o traumáticas).
- Técnicas mínimamente invasivas de cementación vertebral en fracturas rebeldes a tratamiento médico (vertebroplastia y/o cifoplastia).
- Eficacia y seguridad de los diferentes cementos vertebrales (biológicos, alta/baja densidad).
- Nuevos dispositivos de implantación percutánea bajo control radiológico para la restauración de fracturas vertebrales.
- Infiltraciones articulares y/o rizólisis por radiofrecuencia.
- Diagnóstico y tratamiento percutáneo de patología discal.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	1	4,34
NEUROCIENCIA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 4)	1	4,34
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	1	2,93

Además, existen numerosas colaboraciones en proyectos de investigación:

- Colaboración con grupo de investigación C004 de Oftalmología experimental (Dr. Manuel Vidal Sanz).
- Colaboración con grupo de investigación C061 de Trasplante hematopoyético y Terapia celular (Dr. José María Moraleda).
- Colaboración con diferentes Servicios médicos y quirúrgicos del HCUVA y otros hospitales de la región (Neurología, Neurocirugía, Medicina Intensiva, Cirugía cardiovascular) para el diagnóstico y tratamiento de la patología cerebrovascular.
- Colaboración con diferentes Servicios médicos y quirúrgicos del HCUVA y otros hospitales de la región (Reumatología, Oncología, Hematología, Cirugía ortopédica y Traumatología, Neurocirugía) para el diagnóstico y tratamiento de la patología traumática de la columna vertebral.

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Convenio docente de colaboración con el Complejo Hospitalario de Albacete en materia de Neurointervencionismo. Contacto con el Dr. Francisco Hernández y el Dr. Tomás Segura del Servicio de Neurología.
- Colaboración con el Servicio de Neurorradiología Intervencionista del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla y el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Contacto con el Dr. Alejandro González del Servicio de Neurorradiología Intervencionista.
- Colaboración con la Fundación Kovacs para el estudio de la patología de la columna vertebral (Dr. FM Kovacs)
- Convenios con empresas:
 - Convenio de colaboración empresarial suscrito entre Abbot Medical España SA y la FFIS para el proyecto de "Optimización de la gestión de la Unidad de Neurorradiología Intervencionista del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca: evolución hacia la gestion integral 4.0"
 - Convenio de colaboración empresarial suscrito entre Mercé V Electromedicina SL y la FFIS para el proyecto de "Optimización de la gestión de la Unidad de Neurorradiología Intervencionista del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca: evolución hacia la gestion integral 4.0"

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Consolidación y desarrollo las líneas de investigación que actualmente tenemos en marcha, mediante registro de nuevos casos, análisis estadístico y comparación con otros centros nacionales e internacionales.
- Profundizar en la aplicación de las novedosas técnicas de neuroimagen avanzada a los pacientes con ictus isquémico agudo, lo que puede permitir ampliar la ventana terapéutica y ofrecer la posibilidad de los tratamientos endovasculares a más pacientes.
- Comenzar líneas de trabajo en Telemedicina y Telerradiología que permitan contacto a distancia con otros especialistas y pruebas de imagen de los pacientes para optimizar la activación del código ictus.
- Aplicación de sistemas informáticos de detección automática de oclusión de gran vaso y áreas de tejido cerebral viable en riesgo en pacientes con ictus isquémico agudo.
- Inteligencia artificial en Neurorradiología: creación de patrones, biomarcadores radiológicos y "Radiomics" en pacientes con ictus.
- Estudio de la composición del trombo mediante técnicas radiológicas (TC dual o de doble fotón) para mejorar el tipo de tratamiento necesario para cada paciente con ictus isquémico agudo.
- Profundizar en el conocimiento de las células madre adultas, su mecanismo de acción y la posibilidad de utilización en pacientes con ictus isquémico.
- Estudio de nuevos materiales y dispositivos de embolización de los aneurismas cerebrales.

- Análisis a largo plazo de la eficacia y seguridad de los stent modificadores del flujo (“flow-diverter”) para el tratamiento de los aneurismas cerebrales rotos y no rotos.
- Estudio de nuevas técnicas y materiales de embolización en malformaciones vasculares cerebrales y en malformaciones vasculares superficiales (piel, mucosas o tejidos subcutáneos).
- Aplicación de nuevos sistemas de cementación vertebrales en pacientes con fracturas osteoporóticas, tumorales o traumáticas, rebeldes a tratamiento médico.
- Aplicación de técnicas de ablación por microondas o radiofrecuencia en lesiones tumorales de la columna vertebral.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Se prevé colaborar con varios grupos científicos relacionados con la patología neurológica, cerebrovascular y raquimedular, que nos ayuden a profundizar en la aplicación de las técnicas intervencionistas en diferentes patologías:

- Grupo de Cardiología clínica y experimental (Dr. Domingo Andrés Pascual Figal).
- Grupo de Neurociencia Clínica y Experimental (María Trinidad Herrero Ezquerro).
- Grupo de Oftalmología Experimental (Prof. Manuel Vidal).
- Grupo Cirugía General, digestiva, endocrina y trasplante de órganos sólidos (Prof. Pablo Ramírez).
- Grupo Hematología y Oncología médica clínico-experimental (Prof M. Luisa Lozano Almela).
- Grupo de Trasplante hematopoyético y Terapia celular (Dr. José María Moraleda).
- Grupo de investigación en Radiología (Prof. Miguel Alcaraz Baños).

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Reconocimiento de nuevos biomarcadores radiológicos que permitan ampliar la ventana terapéutica en el ictus agudo.
- Aplicación de la Telerradiología en el ictus isquémico agudo.
- Optimización de la selección de pacientes para tratamiento endovascular en el ictus isquémico.
- Ampliar el conocimiento de la fisiopatología del ictus despertar.
- Aplicación de nuevos dispositivos médicos de trombectomía mecánica. Seleccionar el tipo de dispositivo más apropiado según las características anatómicas del paciente, el tipo de trombo detectado en pruebas de neuroimagen.

- Predicción de hemorragia cerebral sintomática en pacientes con ictus tratados con trombectomía mecánica.
- Predicción de isquemia cerebral tardía en pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática.
- Aumentar la eficacia de las técnicas endovasculares para el tratamiento de las malformaciones vasculares cerebrales y superficiales. Conseguir mayor tasa de oclusión de dichas lesiones y/o combinar con abordaje quirúrgico para completar el tratamiento.
- Optimizar la identificación de pacientes con enfermedad metastásica en columna vertebral que presenten dolor rebelde a tratamiento analgésico y puedan ser tratados mediante técnicas percutáneas intervencionistas (cementación, infiltración percutánea y/o radiofrecuencia).

5.8. Oftalmología clínica

Código y nombre del grupo:

E143 – Oftalmología clínica

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: José María Marín Sánchez
- Profesor Contratado Doctor de la Universidad de Murcia, departamento de Oftalmología, Optometría, Otorrinolaringología y Anatomía Patológica. Investigador líder del grupo de Oftalmología Clínica del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Servicio de oftalmología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena S/N. 30120 El Palmar. Murcia. Facultad de Medicina de la UMU, Campus Ciencias de la Salud.
 - Teléfono: 968 369930 / 968369207
 - E-mail: josem.marin7@carm.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

Estudios de lentes intraoculares

- Estudio clínico prospectivo para evaluar la seguridad y efectividad de la lente Eyemax en pacientes intervenidos de catarata y presenta degeneración macular asociada a la edad.
- Estudio clínico prospectivo para evaluar la seguridad y efectividad de la lente ajustable mediante luz (LAL) en pacientes que son intervenidos de catarata. Estudio FDA.

Estudios de retina

- Inyección intravítrea de células mononucleadas de médula ósea autóloga para el tratamiento de la Retinosis pigmentaria. Estudio preclínico de seguridad y eficacia. Estudio cuya IP es la Dra. Rodríguez.
- Igf-1 como factor pronóstico en el desarrollo de retinopatía del prematuro (ROP). Estudio que esta siendo desarrollado por la Dra.Yago.
- Estudio observacional retrospectivo para describir la evolución de la agudeza visual corregida (MAVC) y los cambios en la sensibilidad retiniana (medida por microperimetria) en pacientes con Edema Macular Diabético (EMD) tratados con ranibizumab.

- Efecto a corto plazo de la suplementación dietética con DHAE en pacientes con retinopatía diabética no proliferante.
- Estudio prospectivo, no aleatorizado, multicéntrico, sobre la eficacia y seguridad de lluvien en pacientes con edema macular diabético y con respuestas insuficientes a terapias existentes. Estudio REACT. Estudio que esta siendo desarrollado por la Dra. La Fuente.

Estudios de oncología.

- SORAYA: Estudio en fase III de grupo único sobre mirvetuximab soravtansina en cáncer epitelial de ovario, peritoneal primario o de las trompas de Falopio de alto grado avanzado con expresión elevada del receptor de folato α SO
- A phase Ib/II multi-center, open-label, dose escalation study of LGX818 and cetuximab or LGX818, BYL719, and cetuximab in patients with BRAF mutant metastatic colorectal cancer.
- Estudio en fase III aleatorizado, de dos partes, abierto y multicéntrico de LGX818 + MEK162 Vs. Vemurafenib y LGX818 en monoterapia en pacientes con melanoma BRAFV600 mutado no resecable y metastásico.
- Estudio aleatorizado doble ciego en grupos paralelos, controlados con placebo para evaluar la eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de B1B033 en sujetos con el primer episodio de neuritis óptica aguda.

Estudios de neuroftalmología

- Estudio para evaluar el impacto de natalizumab frente a fingolimod en lesiones del tejido del sistema nervioso central y en la recuperación de sujetos con esclerosis múltiple recidivante- remitente activa.
- Estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego de grupos paralelos, controlado con placebo, con duración variable del tratamiento, que evalúa la eficacia y seguridad de Siponimob (BAF312) en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- **Convenio de cooperación educativa entre la universidad de Murcia con CIF Q3018001B y Oftalvist la Vega, S.L. con CIF B73651754** para la realización de prácticas de alumnos de la Universidad de Murcia. En esta clínica se realizan practicas curriculares de estudiantes de la Universidad de Murcia desde ella año 2013 hasta la fecha. En la clínica Oftalvist se están desarrollando varios estudios en cooperación con la Universidad de Murcia, Trabajos Fin de Grado y Trabajos fin de Máster.
- Relación con **VOPTICA, empresa Spin- Off vinculada al Laboratorio de Optica de la Universidad de Murcia.** Esta empresa se encuentra a su vez relacionada desde el año

2018 hasta la fecha con centro sanitario CLÍNICA OFTALVIST LA VEGA, dependiente de la mercantil OFTALVIST LA VEGA S.L.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Lentes ARTIOL. Este grupo de investigación está realizando un estudio clínico de seguridad y eficacia de esta nueva lente creada y desarrollada en el Laboratorio de Óptica de la Universidad de Murcia y en la empresa Voptica. Es un proyecto multicéntrico de ámbito estatal con colaboración del Servicio Murciano de Salud, Universidad de Murcia y Clínica Oftalvist.

Con estas lentes se ha desarrollado un modelo óptico novedoso que permite corregir las aberraciones periféricas que producen el resto de lentes intraoculares utilizadas en la actualidad.

Lentes EYEMAX. Lente diseñada para mejorar la visión en pacientes con alteraciones maculares. Se está investigando mediante microperimetria y electroretinograma los pacientes que más se benefician de este implante.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Fruto de la investigación clínica de las lentes intraoculares ARTIOL, las lentes intraoculares del futuro se diseñarán con este perfil óptico. Este perfil óptico se fundamenta en un menisco intraocular que copia las propiedades del cristalino mejorando las imágenes periféricas y aportando una mejor visión.

A su vez se realizará un estudio basado en óptica adaptativa para proporcionar una nueva aproximación a la corrección de la presbicia del paciente intervenido con una lente intraocular evitando los inconvenientes asociados a la solución de las lentes difractivas que existen en la actualidad.

5.9. Farmacología Clínica y Experimental

Código y nombre del grupo:

E144 – Farmacología Clínica y experimental

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Pilar Almela Rojo
- Profesora Contratada Doctora de la Universidad de Murcia. Investigadora Principal del grupo de Farmacología Clínica y Experimental del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Universidad de Murcia. Edificio LAIB.
 - Teléfono: 868881975
 - E-mail: palmela@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

La adicción a sustancias de abuso es un trastorno neurológico crónico caracterizado por múltiples recaídas en el consumo y uso compulsivo de las mismas. Incluso años después de haber cesado el consumo, las recaídas son frecuentes cuando los adictos encuentran estímulos asociados al primer contacto con la droga. Estas alteraciones de comportamiento se han relacionado con perturbaciones de regiones cerebrales que median los procesos de recompensa y estrés.

Las propiedades reforzadoras positivas de las sustancias de abuso se deben, en parte, a su capacidad de producir fenómenos de consolidación de la memoria. Además, diversas adaptaciones celulares y moleculares implicadas en los procesos adictivos están también relacionadas con los modelos actuales de aprendizaje y memoria. Debido a que la memoria relacionada con el consumo de una droga puede persistir durante toda la vida de un adicto, la eliminación de este tipo de memoria resultaría crucial para el tratamiento de la adicción.

Se sabe que la recompensa juega un papel principal en el proceso que conduce a un individuo a crear nuevas preferencias. El sistema de recompensa está compuesto por proyecciones que van desde el área tegmental ventral (ATV), donde se encuentran los cuerpos neuronales al núcleo accumbens (NAc), corteza prefrontal (CPF) y estriado. Los núcleos y áreas cerebrales implicados en las distintas etapas de la adicción están relacionados entre sí en un circuito anatómico y funcional, siendo el NAc el transportador de información entre las distintas regiones cerebrales. La activación de estos sistemas de recompensa da lugar a un incremento en la liberación de dopamina en el NAc y CPF. Las sustancias de abuso inducen recompensa, la cual puede

entenderse como un cambio fisiológico y subjetivo positivo, excitante o calmante, y perceptible por el individuo.

Estudios realizados en humanos y en modelos animales han evidenciado que el estrés desempeña un papel crítico en múltiples aspectos de la adicción, como el inicio y mantenimiento de la misma. Además, el estrés es considerado como un factor determinante de las recaídas en sujetos que han abandonado el consumo. Recientemente se ha propuesto que las experiencias estresantes a las que se puede ver sometido un individuo, junto con otros factores (circunstancias adversas o experiencias desagradables, influencias genéticas), pueden desencadenar alteraciones que incrementan el riesgo de la adicción. El factor liberador de corticotropina (CRF) regula la liberación de ACTH y glucocorticoides en el núcleo paraventricular (PVN), los cuales son esenciales en los procesos de aprendizaje y memoria.

Los sistemas cerebrales de aprendizaje y memoria están íntimamente involucrados en los procesos de adicción. El aprendizaje condicionado podría jugar un papel esencial en la pérdida del control sobre el uso de drogas, así como en las recaídas y en la abstinencia. En roedores, el componente afectivo de la dependencia de opiáceos puede ser reflejado y estudiado mediante el modelo de la aversión condicionada de plaza (CPA; paradigma de condicionamiento pauloviano), que nos ofrece una medida altamente sensitiva del estado emocional negativo producido por el síndrome de abstinencia a opiáceos. Muchos neurotransmisores, factores neurotróficos y proteínas quinasas han sido relacionados con la formación y expresión de memorias aversivas relacionadas con el síndrome de abstinencia. La extinción de esta aversión ocurre cuando la asociación se debilita por la exposición repetida al contexto asociado a la abstinencia, pero en ausencia del estímulo no condicionado. Por otra parte, la respuesta inicial puede ser recuperada mediante un uso puntual de la droga, estrés o por estímulos condicionados. La extinción de la aversión se completa cuando el animal ya no evita el contexto asociado previamente al estímulo aversivo y este proceso requiere de un aprendizaje asociativo, consolidación y formación de una nueva memoria. Entre los sustratos neuronales que median estos componentes de la adicción a drogas se encuentran dos estructuras límbicas, la amígdala basolateral (BLA) y el hipocampo. Numerosos estudios han puesto de manifiesto que BLA y giro dentado (GD), núcleo hipocampal, son regiones críticas para el aprendizaje, la memoria y el comportamiento afectivo.

El BDNF ha sido profundamente estudiado en los últimos años por su papel en la plasticidad y transmisión sináptica en hipocampo y amígdala. Así, se ha podido confirmar que las vías de señalización dependientes de BDNF a nivel de amígdala estarían implicadas en la adquisición y consolidación del condicionamiento a memorias aversivas. Por otra parte, BDNF parece ser necesario para la extinción de memorias aversivas en hipocampo y amígdala. Actualmente se ha podido comprobar que la sobreexpresión de BDNF en BLA sería responsable de la extinción de memorias aversivas o de miedo.

En relación con las vías de señalización implicadas en las acciones de BDNF sobre la memoria, se ha propuesto que existe una asociación directa entre BDNF, y su receptor TrkB, y la activación de ERK1/2 y CREB durante los procesos de consolidación de la memoria.

Los nuevos sistemas transportadores de fármaco pueden vencer las limitaciones que presentan las formas de dosificación convencionales. El desarrollo de nanofármacos buscó inicialmente mejorar las propiedades moleculares de agentes terapéuticos y diagnósticos, minimizar la degradación del fármaco, así como prevenir efectos secundarios, consiguiendo una liberación controlada del fármaco e incrementando la biodisponibilidad del mismo.

En la actualidad, existen muchos biomateriales apropiados para la elaboración de nanopartículas (NPs). La fibroína de seda (FS), una proteína polimérica presente en la seda de *Bombyx mori* L., ha mostrado propiedades muy interesantes como ser anfifílica, biocompatible, biodegradable, excelentes propiedades mecánicas y flexibilidad durante el procesamiento. Todas estas características convierten a la FS en un candidato idóneo para la liberación modificada de fármacos. De hecho, varios artículos sugieren que las NPs de FS son sistemas transportadores más apropiados que otras estructuras de FS, debido a sus características de degradación controlada, forma, tamaño, eficacia de encapsulación y capacidad de liberación de fármaco. Debido a su pequeño tamaño, las NPs de FS pueden penetrar en capilares estrechos, fomentando la captación del fármaco por las células. Además, se ha observado que estas NPs son capaces de transportar fármacos antitumorales hasta las células cancerígenas.

La farmacocinética de un fármaco tiene un papel determinante en su acción y, por tanto, podría tener también un papel crucial en el proceso adictivo. Las propiedades farmacocinéticas determinan la velocidad de acceso del fármaco al cerebro y la duración de su acción, además de determinar la dosificación, la vía de administración, y posología del fármaco.

La farmacocinética también puede explicar por qué la mayoría de sustancias de abuso son inyectadas, fumadas o esnifadas en lugar de ser consumidas por vía oral. En este sentido, está ampliamente aceptado que cuanto más rápido accede una droga al SNC, mayor es su potencial adictivo. Tradicionalmente, se ha considerado que esto se debía en mayor proporción a las propiedades reforzadoras y euforogénicas de las drogas, aunque es necesario profundizar este aspecto.

Los opiáceos, como la morfina y sus derivados, son sustancias con una gran capacidad para producir adicción. Los sistemas transportadores de fármacos, como los liposomas y las NPs, producen una liberación controlada del fármaco. Aunque estos sistemas han sido probados y estudiados durante décadas para el tratamiento del dolor, muy poco es conocido sobre los efectos de la encapsulación de morfina en el proceso adictivo. Recientemente se ha demostrado la eficacia de formulaciones de liberación prolongada de naltrexona para la prevención de las recaídas en la dependencia de opiáceos. Esta formulación ha demostrado también ser eficaz en el tratamiento de la dependencia alcohólica y en la actualidad se encuentra aprobada en EEUU y Rusia para ambas dependencias. Sin embargo, la tendencia a las recaídas que caracteriza a los procesos adictivos nos lleva a cuestionarnos los tratamientos a largo plazo.

En base a estos antecedentes y a los estudios que nuestro Grupo viene realizando desde hace años, una de las líneas de investigación principales que está llevando nuestro Grupo en los últimos años es estudiar las alteraciones neuroadaptativas implicadas en los procesos de memoria tras la administración de morfina libre y encapsulada en liposomas y en NPs de FS.

Nuestra hipótesis de trabajo es que la encapsulación de morfina en NPs de FS podría alterar el procesamiento de la memoria aversiva asociada a la abstinencia y, por tanto, modificar el estado emocional que conduciría a un sujeto a la búsqueda y uso compulsivo de esta sustancia.

Relación y colaboración con grupos de investigación del IMIB:

Grupos IMIB con colaboración	Nº publicaciones
Neurociencia Clínica y Experimental (Área 4)	5
Farmacología Celular y Molecular (Área 4)	4
Medicina Legal y Forense (Área 5)	1
Biomembranas y Señalización Celular (Área 7)	1

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Nuestro Grupo de Investigación de la UMU, Farmacología Celular y Molecular (E095-04) ha formado parte de la Red de Trastornos Adictivos hasta el año 2017, lo que nos ha permitido establecer colaboraciones con otros equipos de investigación de fuera de la Región de Murcia con los que hemos publicado varios trabajos. Estos Grupos son:

- Dra. Olga Valverde Granados (Grupo de Neurobiología del Comportamiento, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona). La Dra. Valverde y su Grupo son expertos en comportamiento y han analizado a lo largo de los años los cambios comportamentales que producen diferentes sustancias de abuso: opiáceos, cocaína, cannabinoides, etc., así como las alteraciones psiquiátricas a que dan lugar al uso de estos compuestos.
- Dr. Jorge Manzanares Robles (Grupo de Neuropsicofarmacología Traslacional de Enfermedades Neurológicas y Psiquiátricas, Instituto de Neurociencias de Alicante). Su Grupo estudia el papel del sistema opioide y cannabinoide en modelos animales de enfermedad neurológica y psiquiátrica, así como el efecto de fármacos usados para su tratamiento.

- Dra. Marta Rodríguez Arias (Unidad de Investigación de Psicobiología de las Drogodependencias, Universidad de Valencia). Su Grupo está centrado en el estudio de los mecanismos neurobiológicos de la conducta adictiva.

Asimismo, nuestro Grupo ha mantenido una colaboración continuada durante años con el Grupo de Investigación dirigido por la Dra. Margarita Puig (Universidad de Barcelona), con el que tenemos varias publicaciones. La Dra. Puig es reconocida internacionalmente por sus estudios con opiáceos. Ha desarrollado diferentes modelos de dolor y es experta en el estudio de las propiedades de estas sustancias en el dolor, tanto en el humano como en modelos experimentales.

En los últimos años hemos colaborado también con los Grupos dirigidos por:

- Dr. Alexis Bailey (St. George's, University of London). En su laboratorio hemos realizado estancias de investigación y hemos completado experimentos de trabajos comunes.
- Dra. Simona Pichini (Istituto Superior di Sanità, Roma, Italia). Hemos publicado diversos artículos de investigación de manera conjunta y la Dra. Fernández ha realizado una estancia en la Unidad de Farmacotoxicología Analítica del Instituto.
- Dr. Francisco Caravaca (Universidad Pablo de Olavide, Sevilla). Tenemos distintas investigaciones realizadas de manera conjunta sobre epidemiología de sustancias de abuso en humanos.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

1. La estrecha colaboración que tenemos en la actualidad con el Grupo de la Dra. Gloria Vllora Cano, del Grupo Ingeniería Química Verde y Nanotecnología (E034-11), con la que estamos elaborando las NPs de FS mencionadas en el primer apartado, se ha potenciado con la concesión de una ayuda en el Programa de I+D+i orientada a los Retos de la Sociedad en la convocatoria 2020. A continuación, se muestra un resumen de la línea de trabajo que se está desarrollando:

La nanomedicina es una disciplina relativamente nueva que surge de la intersección entre la nanotecnología y la medicina basada en el control de la materia a escala nanométrica para aplicaciones en el ámbito de la salud humana. Los nanomateriales aportan al campo de la medicina un nuevo nivel de ingeniería y control al poder modificar parámetros tales como la solubilidad, difusividad, vida media, toxicidad, farmacocinética y biodistribución de fármacos y agentes de diagnóstico. Las aplicaciones de las NPs son muy diversas y se espera que aumenten con el avance de la tecnología. En los últimos años, numerosos estudios han demostrado la capacidad de las mismas para funcionar como sensores, portadores de fármacos y agentes de diagnóstico.

Por otra parte, hasta hace poco tiempo, la proliferación y aparición de nuevos patógenos capaces de amenazar nuestra vida cotidiana se apreciaba como una realidad lejana, limitada a escenarios de países menos desarrollados y con sistemas de reacción más débiles que los países más desarrollados. En 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) daba la voz de alarma alertando del problema que se estaba gestando respecto a la resistencia bacteriana a los antibióticos, que, siendo un fenómeno natural, el uso indebido de fármacos está acelerando el proceso, y es por ello que cada vez es mayor el número de infecciones por bacterias y, por ende, su tratamiento con antibióticos menos eficaz. Sin embargo, nuestra normalidad y estilo de vida se han visto expuestos y condicionados por la crisis sanitaria actual, que no ha sido causada por un agente bacteriano, sino por un agente vírico, el SARS-CoV-2, causante de la enfermedad conocida como Covid-19. La pandemia SARS-CoV-2 no sólo es una enorme carga para la salud pública, sino que ya ha afectado notablemente a las sociedades civiles y a la economía mundial.

El equipo de investigación ha desarrollado en proyectos anteriores nuevos procesos para la síntesis de nanoestructuras basadas en biopolímeros y la funcionalización de NPs y su carga con agentes anticancerígenos y antimicrobianos, mediante el uso de líquidos iónicos y fluidos supercríticos, mejorando la eficiencia del proceso, reduciendo la generación de residuos y haciendo posible la escalación industrial.

Dentro de los objetivos principales del proyecto que se está llevando a cabo se encuentran:

- Se seguirán desarrollando NPs como fármacos anticancerígenos. Proponemos la carga y funcionalización de NPs de FS con compuestos capaces de inhibir el crecimiento de las células cancerosas y estimular la endocitosis mediada por receptores específicos de dichas células.
- Obtención de nanoestructuras biopolímero-metal como nuevos agentes antibacterianos para el tratamiento de infecciones graves resistentes a los antibióticos.
- Funcionalizar las NPs quitosano-Au con ácidos siálico y mercaptobenzoico y FS-naringenina como armas potenciales contra la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19.
- Estudio in vivo de la respuesta analgésica de la morfina y la respuesta terapéutica de NPs de FS funcionalizadas contra el cáncer en un modelo animal.

El desarrollo del proyecto también implica la caracterización fisicoquímica y biológica y simulaciones de dinámica molecular.

Forman parte del equipo investigador de este proyecto la Dra. María Teresa Martínez Martínez y el Dr. Abel Lozano Pérez, del Grupo de Radiofarmacia del IMIB.

2. Existe una importante evidencia científica en relación a las diferencias entre hombres y mujeres en la vulnerabilidad al consumo de drogas. En este sentido, algunos resultados indican que las hembras están más motivadas que los machos durante diversas fases de la adicción a drogas. Sin embargo, poco se sabe con respecto a diferencias entre sexos en los signos emocionales del síndrome de abstinencia. En los últimos años, nuestro Grupo se ha interesado en estudiar las diferencias entre sexos en aspectos relacionados con la expresión y extinción de la memoria aversiva.

Como continuación de nuestros estudios previos y, dado el gran interés que tiene el Grupo en el estudio de las recaídas que caracterizan a los procesos adictivos y que, como se ha comentado anteriormente, nos lleva a pensar en la necesidad de tratamientos a largo plazo, nos planteamos el estudio de las diferencias entre sexos en las recaídas inducidas por estímulos estresantes.

3. Las proteínas de choque térmico o HSPs (heat shock proteins) pertenecen a la familia de chaperonas moleculares. Desde su descubrimiento, muchos estudios han puesto de manifiesto la expresión de estas proteínas en los distintos tejidos del organismo, no sólo tras un incremento de temperatura, sino también como mecanismo de defensa ante diversos agentes físicos y químicos que inducen un estrés celular, denominándose también por ello proteínas del estrés.

Las HSPs de bajo peso molecular, como la HSP27, han sido usadas como marcadores de tejidos u órganos que han sido expuestos a estrés celular severo y, por ello, dentro de nuestro Grupo nos planteamos el estudio de esta proteína como posible biomarcador de estrés en diferentes enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson o la esclerosis múltiple. Estudiaremos la expresión de HSP27 en líquido cefalorraquídeo de voluntarios sanos y de pacientes.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Tenemos previsto establecer una estrecha colaboración y desarrollar líneas conjuntas de trabajo con el equipo de Farmacocinética Clínica, liderado por Carles Iniesta Navalón, farmacéutico hospitalario del Hospital General Universitario Reina Sofía.

Además, vamos a mantener la colaboración con los distintos grupos de investigación del IMIB enumerados en el apartado de colaboraciones.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

1. La adicción a sustancias de abuso es uno de los problemas más importantes con los que se enfrenta la sociedad actual, con un coste económico y sanitario muy por encima al de otras patologías. A ello hay que añadir las repercusiones penales, con un alto porcentaje de estos sujetos que delinquen. A pesar de las graves consecuencias que entraña para los adictos en particular y para la sociedad en general el consumo de drogas y de las múltiples campañas llevadas a cabo para la prevención de la adicción, el número de sujetos consumidores no ha disminuido, sino que en algunos casos como el de la heroína ha aumentado en los últimos años.

Nuestros estudios se centran en los procesos aversivos que producen la morfina tras el abandono del consumo. La activación del sistema cerebral del estrés, junto con las alteraciones en los circuitos implicados en la memoria y el aprendizaje son considerados como elementos responsables de la patología de la adicción a drogas (recaídas, aversión durante la abstinencia, "craving" o anhelo por la búsqueda y consumo de la droga).

Estos estudios relacionados con la adicción podrían aportar nuevos datos en cuanto a la expresión, extinción y recuperación de la memoria aversiva, lo que permitirá desarrollar nuevas estrategias farmacológicas y psicológicas para paliar los efectos devastadores de las drogas y para evitar las recaídas, el gran problema de las adicciones.

2. En relación al último Proyecto que nos ha concedido el Ministerio al grupo de la Dra. Villora y al nuestro, la principal contribución esperada es el poder desarrollar materiales poliméricos biocompatibles en los que incorporar sustancias activas o fármacos. Pretendemos obtener un catálogo de nuevas nanoplataformas activas para adaptarlas a las demandas actuales, debido, por ejemplo, a la proliferación de las resistencias bacterianas y también a la situación de emergencia provocada por la irrupción de la pandemia de Covid-19.

6. ÁREA DE EPIDEMIOLOGÍA, SALUD PÚBLICA Y SERVICIOS DE SALUD

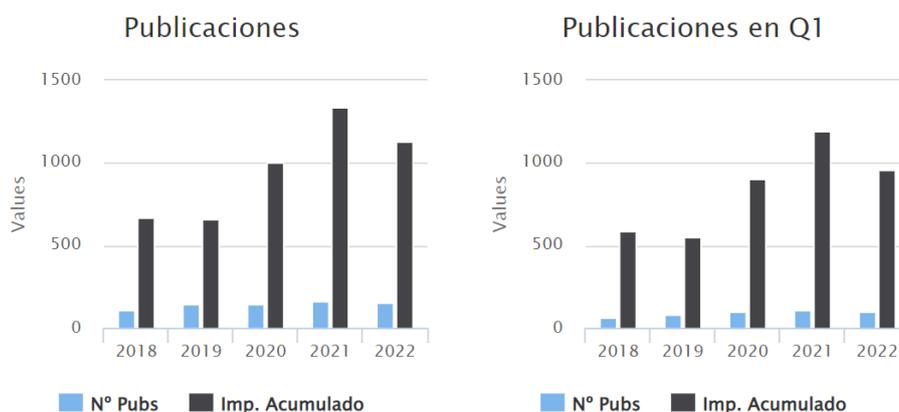
- Coordinadora: María Dolores Chirlaque López
- Jefa de epidemiología de la Región de Murcia. Investigadora Principal del grupo de Investigación en Epidemiología y Salud Pública del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Consejería de Salud y Política Social.
 - Teléfono: 968 362 039
 - E-mail: mdolores.chirlaque@carm.es

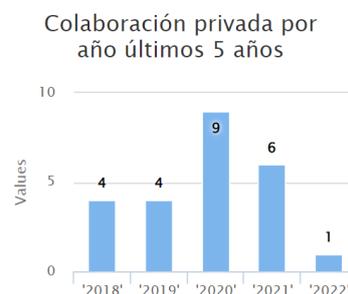
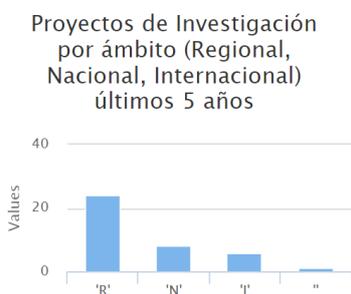
Esta área está conformada por ocho grupos de investigación, tres consolidados (C005, E150, E152), cuatro emergentes (E151, E153, E154 y E155) y un nuevo grupo clínico asociado (E156), pertenecientes a la Universidad de Murcia, el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Atención Primaria, la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad y el hospital Santa Lucía de Cartagena. Se trata de un Área multidisciplinar con una trayectoria de investigación consolidada.

Área 5. Epidemiología, Salud Pública y Servicios de Salud		
Tipología Grupo	Nombre de grupo	Responsable de grupo
Consolidados		
C005	Investigación en Epidemiología y Salud Pública	María Dolores Chirlaque López
E150	Metodología de Investigación en Ciencias de la Salud	Alberto Manuel Torres Cantero
E152	Fisioterapia y Discapacidad	Francisco Medina Mirapeix
Emergentes		
E151	Salud Medioambiental Pediátrica	Juan Antonio Ortega García
E153	Medicina Legal y Forense. Legislación Sanitaria	Aurelio Luna Maldonado
E154	Investigación en Atención Primaria	Mariano Leal Hernández

E155	Cuidados Enfermeros Avanzados	Eva Abad Corpa
Clínicos Asociados		
E156	Investigación en Cuidados	M ^a Teresa Roldán Chicano

El grupo C005 se creó en el marco del Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública (DGSP) de la Consejería de Sanidad en 1985. Tras más de tres décadas de existencia, el grupo se caracteriza por crear un entorno de investigación y de aplicación de los métodos epidemiológicos más actuales a los principales problemas de salud de la población de la Región de Murcia combinado con la capacidad de impulsar y participar en proyectos internacionales más amplios con objetivos etiológicos y la vocación de trasladarlo a la práctica preventiva de la enfermedad y de promoción de la salud. Este arraigo en lo concreto ha servido tanto de inspiración como de territorio de demostración de algunos de los hallazgos recientes de la epidemiología mundial como pueden ser el descubrimiento del Virus del Papiloma Humano (VPH) como agente causal del cáncer de cuello uterino, la relación inversa entre la ingesta de fibra y el cáncer de colon o la investigación y control del mayor brote de legionelosis comunitaria descrita en la historia de la Salud Pública. En colaboración con otras unidades de la DGSP y del Servicio Murciano de Salud (SMS) esta experiencia se ha traducido en el programa de cribado del cáncer de colon y el reforzamiento de la vigilancia y aplicación de medidas para la prevención de legionelosis en la comunidad. Los grupos emergentes comparten con el grupo consolidado líneas de trabajo en epidemiología ambiental y otros determinantes de salud (E150, E151) y/o están ubicados en el ámbito clínico-asistencial (E151). Con posterioridad se incorporaron al área un grupo de investigación en atención primaria de salud así como un grupo de cuidados avanzados de enfermería y otro grupo de Cuidados en Cartagena, lo que completa la capacidad de investigación del área y de traslación de los conocimientos generados en medidas de prevención individual. Todo esto resulta en una elevada productividad en términos de impacto acumulado en los últimos 5 años:





En el área participación de 10 investigadores que han sido responsables de proyectos de investigación y 10 responsables de ensayos clínicos relacionados con esta área en los últimos 5 años. Además, presenta el 41% de su personal investigador con actividad asistencial, estando la distribución del personal investigador del área por género balanceada:



Líneas de investigación estratégicas priorizadas

1. Medicina Predictiva y de Precisión: salud cardiovascular, salud mental, diabetes, obesidad y cuidados paliativos.

- CORDELIA Uso de biomarcadores para mejorar la estratificación del riesgo individual para una prevención personalizada.
- Cohorte IMPACT: estudio para comprender y mejorar la salud de la población española.
- DICA Prevalencia poblacional de factores de riesgo.
- PEGASUS-Murcia (Psychiatric Enquiry of a General populAtion of SoUtheast Spain).

- Factores genéticos, ambientales, cronobiología, estilos de vida modificables y promoción de la salud.
- Investigación en mejoras de la atención paliativa a personas al final de la vida.

2. Medioambiente, nivel socioeconómico, actividad física, servicios de salud y género como determinantes de salud

- Contaminación ambiental, biomarcadores.
- Medio ambiente y salud infantil.
- Deprivación, mortalidad e incidencia de cáncer en áreas geográficas pequeñas.
- Género y condicionantes socio-culturales del cuidado.
- Calidad y gestión de los servicios de salud.
- COVID-19, hábitos de salud, nivel socioeconómico y calidad de vida.
- Mediciones de actividad física en fisioterapia, patrones de funcionalidad y discapacidad.

3. Envejecimiento saludable, cáncer y enfermedades neurodegenerativas

- Riesgo de cáncer en la población, determinantes y prevención primaria.
- Patologías neurodegenerativas (enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Esclerosis Múltiple), incidencia y factores asociados.
- EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition) y metabólica
- Cuidados en el envejecimiento, la fragilidad y la vulnerabilidad.

Interacciones entre los grupos del Área y con otras Áreas

Como se puede observar en el gráfico, en los últimos 5 años existe una intensa interacción entre los grupos que conforman el Área 5, que se manifiesta por ejemplo al tener publicaciones conjuntas. De forma similar hay una intensa colaboración de diferentes grupos de nuestra área con otros integrados en otras áreas del IMIB. En el siguiente esquema se muestran las interacciones de los grupos de investigación del Área 5, representadas por el número de publicaciones conjuntas con otros grupos durante los últimos 5 años:



E150: METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD
E151: SALUD MEDIOAMBIENTAL PEDIÁTRICA
E154: INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA
C005: INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA
E153: MEDICINA LEGAL Y FORENSE. LEGISLACIÓN SANITARIA
E155: CUIDADOS ENFERMEROS AVANZADOS
E152: FISIOTERAPIA Y DISCAPACIDAD

Objetivos científicos del Área

1. Aumentar la captación de fondos para proyectos de investigación en convocatorias competitivas.
2. Formación en Inteligencia Artificial aplicada a medicina preventiva y de precisión
3. Potenciar la Investigación Multidisciplinar y colaborativa entre redes (CIBER) e Institutos (Intra e Inter).

Previsión de desarrollo

Nuevas líneas de trabajo específicas:

Línea 4. Diseños experimentales para evaluar la traslación de resultados de las líneas 1 y 2 a la práctica clínica y de salud pública.

Línea 1. Epidemiología del Cáncer y otras enfermedades crónicas

- a. Incidencia, tendencias y patrón geográfico del cáncer (C005)
- b. Cáncer. Dieta, factores ambientales e interacción con factores genéticos (C005).
- c. Obesidad y diabetes. Factores genéticos, cronobiología y estilos de vida modificables. (C005)
- d. Disruptores endocrinos, salud reproductiva y patología crónica. (E150) (C005)
- e. Enfermedades cardiovasculares. Factores genéticos y ambientales. Uso de biomarcadores para mejorar la estratificación del riesgo individual para una prevención personalizada (C005)
- f. Carga de enfermedad de enfermedades infecciosas en España (C005)
- g. Prevalencia de enfermedades mentales y factores genéticos (C005). Línea reciente
- h. Patologías neurodegenerativas (enfermedades de Alzheimer y de Parkinson). Incidencia y factores asociados. Metabólica. (C005) Línea reciente

Línea 2. Salud medioambiental, estilos de vida y alimentación

1. Dieta, cronobiología y obesidad (C005).
2. Dieta, contaminación ambiental y reproducción (E150).
3. Medio ambiente y salud infantil (C005) (E151) (E150).
4. Deprivación, mortalidad e incidencia de cáncer en áreas geográficas pequeñas (C005) (E150).

6.1. Investigación en Epidemiología y Salud Pública

Código y nombre del grupo:

C005 – Investigación en Epidemiología y Salud Pública

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: María Dolores Chirlaque López
- Jefa de epidemiología de la Región de Murcia. Investigadora Principal del grupo de Investigación en Epidemiología y Salud Pública del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Consejería de Salud y Política Social
 - Teléfono: 968 362 039
 - E-mail: mdolores.chirlaque@carm.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

1. Epidemiología del cáncer.
 - Estudio Prospectivo Europeo sobre Cáncer y Nutrición (**EPIC**). Cohorte prospectiva que busca identificar los determinantes dietéticos, del estilo de vida, clínicos, reproductivos y genéticos del cáncer.
 - Estudio multi-caso control poblacional, incluyendo tumores de alta incidencia en España (**MCC-Spain**). Estudio caso-control que estudia la asociación de factores ambientales, laborales, agentes disruptores hormonales, fármacos y estilos de vida con los tumores de colon y recto, mama, estómago, próstata y la leucemia linfática crónica.
 - Supervivencia poblacional en pacientes con cáncer (**EUROCARE, CONCORD**).
 - Estudio de la incidencia y supervivencia de cánceres raros en Europa (**RARECARE**).
 - Estudio de la incidencia, tendencia y patrón geográfico del cáncer.
 - Estudio sobre los efectos de la exposición a bisfenol-A (BPA) y riesgo de cáncer y enfermedad cardiovascular.
 - Estudio de la asociación entre horarios de dieta, genes circadianos y obesidad.

- Estudio **GenRisk cáncer**: cribado genético y epidemiológico para mejorar la prevención del cáncer a partir de estrategias personalizadas.
2. Epidemiología de enfermedades cardiovasculares y la diabetes.
- **Evolución temporal de las Enfermedades Cardiovasculares y sus factores de riesgo en la población adulta de la Región de Murcia: Proyecto DICA**. Encuesta poblacional sobre prevalencia y tendencia de los principales factores de riesgo cardiovascular en la Región de Murcia.
 - **NCD-Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)**. Consorcio internacional de estudios sobre muestras representativas de población que proporciona estimaciones globales y locales de prevalencia y tendencia de factores de riesgo de enfermedad crónica en la población.
 - **EPIC-CVD**. Estudio sobre el efecto de factores genéticos, biomarcadores y estilos de vida sobre la enfermedad coronaria y cerebrovascular en Europa.
 - Estudio **FRESCO** (Función de Riesgo Española de acontecimientos Coronarios y Otros).
 - Estudio **CORDELIA**. Consorcio de cohortes cardiovasculares en España.
 - **EPIC-InterAct**. Estudio caso-cohorte sobre interacción entre factores genéticos y de estilos de vida modificables, en especial la dieta y la actividad física, y el riesgo de diabetes de tipo II.
3. Epidemiología de las patologías neurodegenerativas y psiquiátricas.
- Marcadores tempranos de riesgo y metabólica de la enfermedad de Parkinson (**NeuroEPIC4PD, MetaboloPark**).
 - Incidencia de demencia, determinantes del estilo de vida y relación con la dieta mediterránea (**Cohorte de demencia EPIC-España**).
 - Estudio multidimensional de la demencia y la enfermedad de Alzheimer (**EPIC4AD**).
 - Estudio **PEGASUS-Murcia** (Estudio sobre Salud y Calidad de Vida en la Región de Murcia), encuesta diseñada para conocer la prevalencia de trastornos mentales, los patrones de co-morbilidad y sus factores asociados, en la población general.
 - **World Mental Health Surveys**. Consorcio internacional para el estudio de las patologías psiquiátricas, su prevalencia global y sus determinantes genéticos.
4. Epidemiología ambiental y salud reproductiva.

- Estudio **EMBLEMA** (Exposición a metales pesados en población infantil y adulta en áreas mineras de la Región de Murcia).
- Estudios de riesgo de enfermedad y mortalidad por áreas geográficas.
- Estudio de la exposición humana a BPA y otros disruptores endocrinos.
- 5. Determinantes sociales de la salud y la calidad de vida.
 - Estudio **DESOCANES**, sobre desigualdades socioeconómicas en la distribución geográfica de la incidencia, mortalidad y supervivencia neta del cáncer en España.
 - Estudio **MEDEA-III**, sobre desigualdades socioeconómicas y medioambientales en morbilidad y mortalidad en áreas pequeñas de grandes ciudades de España.
 - Estudios sobre posición social y riesgo de enfermedad crónica.
 - **Coalición EIP-AHA** (*European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing*). Agrupación voluntaria y colaborativa de instituciones, empresas, profesionales y asociaciones de pacientes, personas mayores y cuidadores, dirigidas a promover su salud y mejorar su calidad de vida.
 - **Active Worker Consortium (AWC)**. Consorcio internacional que analiza el estado de salud y sus determinantes en trabajadores con ocupaciones físicamente activas.
- 6. Epidemiología de las enfermedades transmisibles
 - Pandemias y alertas en salud pública: Pandemia COVID-19, Alertas de Monkeypox, parálisis flácida aguda, etc.
 - Iniciativa europea de inversión en Respuesta al Coronavirus (IIRC): estudio y rastreo de contactos de COVID-19.
 - Grupo español de monitorización del brote de COVID-19.
 - Desarrollo e implementación de sistemas de información para la monitorización de la pandemia COVID-19 y otras enfermedades de declaración obligatoria.
 - Estudio sobre efectividad de la vacuna COVID-19 mediante el riesgo de hospitalización, ingreso en UCI y muerte asociado a la variante Ómicron del SARS-CoV-2 en relación con la variante Delta.
 - Estudios de investigaciones de brotes epidémicos como legionelosis, shigelosis hepatitis, dengue, etc.
 - Grupo de investigación sobre la prevención y el control de las enfermedades transmisibles (tuberculosis).

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	2	6,53
METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD (ÁREA 5)	1	7,96
ODONTOLOGÍA (ÁREA 3)	1	0,00
HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL (ÁREA 1)	1	3,48
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	1	0,00
PSICOBIOLOGÍA Y NEUROBIOLOGÍA DEL COMPORTAMIENTO (ÁREA 4)	1	11,61
REGIONALIZACIÓN CEREBRAL Y GENES DEL DESARROLLO (ÁREA 4)	1	5,55

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

En el ámbito del Estudio EPIC, el grupo viene manteniendo una colaboración estrecha y mantenida en el tiempo con distintos grupos de investigación, tanto españoles (www.epic-spain.com) como europeos. En el marco de EPIC, el grupo ha participado activamente en diferentes proyectos orientados al estudio del cáncer, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, o las patologías neurodegenerativas como el Parkinson y las demencias.

Grupos nacionales:

- Instituto Catalán de Oncología, Barcelona.
- Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada.
- Instituto de Salud Pública, Pamplona.
- Subdirección de Salud Pública de Gipuzkoa, San Sebastián.
- Dirección General de Salud Pública, Oviedo.

Grupos internacionales:

- International Agency for Research on Cancer, Lyon, Francia.
- Imperial College London, Reino Unido.
- The Danish Cancer Society, Institute of Cancer Epidemiology Copenhagen, Denmark.
- Nutrition, Hormones and Women's Health Centre for Research in Epidemiology and Population Health (CESP) INSERM Paris, Francia.
- German Cancer Research Centre Heidelberg, Alemania.
- Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Potsdam, Alemania.

- Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Athens, Grecia.
- Molecular and Nutritional Epidemiology Unit, Cancer Prevention and Research Institute, Florence, Italia.
- Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italia.
- U.O.S. Registro Tumori, Ragusa, Italia.
- Universita di Napoli, Federico II, Naples, Italia.
- Institute of Community Medicine, University of Tromsø, Noruega.
- Dept of Surgery, Malmö University Hospital, Malmö, Suecia.
- Dept of Public Health and Clinical Medicine, Umeå University, Suecia.
- National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, Holanda.
- Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University of Utrecht, Holanda.
- Clinical Gerontology Unit, University of Cambridge, Reino Unido.
- MRC Epidemiology Unit, Institute of Metabolic Science, Cambridge, Reino Unido.
- Cancer Epidemiology Unit, University of Oxford, Reino Unido.

Por otro lado, el grupo colabora dentro del CIBER de Epidemiología y Salud Pública en los proyectos multicéntricos **MCC** (Estudio multi-caso control poblacional; <http://www.mccspain.org>), centrado en el estudio de tumores de incidencia elevada en España, **GenRisk** (<https://cancer.genrisk.org>), sobre cribado individualizado del cáncer usando métodos genómicos y proteómicos, y **MEDEA** (<http://www.proyectomedea.org>), que estudia las desigualdades sociales y medioambientales en mortalidad en nuestro país. Merece mención también el proyecto **PEGASUS-Murcia**, una encuesta representativa regional sobre salud mental y el estudio **CORDELIA**, consorcio de cohortes cardiovasculares en España. Asimismo, es destacable la participación en grandes consorcios internacionales genéticos y epidemiológicos sobre cáncer (**CONCORD-3**, **GECCO**), enfermedad crónica (**NCD-RisC**; <https://ncdrisc.org>) y salud mental (**World Mental Health Surveys**; <https://www.hcp.med.harvard.edu/wmh>).

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Evolución temporal de las Enfermedades Cardiovasculares y sus factores de riesgo en la población adulta de la Región de Murcia: Proyecto DICA (Proyecto AES PI20/00068).

- *COVID-19 Cohort in Spain: Social dynamics, mental health and inequalities (CONTENT)* (Proyecto Fundación La Caixa SR20-01024).
- Programa de Intervención y Control COVID-19 en la Región de Murcia (Proyecto *Coronavirus Response Investment Initiative –CRII– DGSALUD-D-2*).
- *Exposure to mixtures of heavy metals and breast cancer risk in Spain: a causal inference analysis within the EPIC prospective cohort* (Proyecto Intramural CIBERESP ESP21PI01).
- Impacto de la pandemia por COVID-19 en los estilos de vida relacionados con la salud y en la calidad de vida en la población mayor de 60 años en España. Cohorte EPIC-Murcia (Proyecto AES PI21/00350).
- Co-exposición a metales pesados y metaloides, susceptibilidad genética asociada y riesgo de cáncer en la cohorte prospectiva EPIC: el proyecto MixMET (Proyecto AES PI21/01295).
- TRatamiEnto AnTitrombótico en pacientes con COVID-19 (TREAT COVID-19): impacto en la hospitalización, resultados clínicos y mecanismos biológicos implicados (Proyecto AES PI21/00607).
- Estudio Epidemiológico en Pueblos de la Sierra Minera de La Unión-Cartagena para valoración de la exposición a metales pesados (Estudio EMBLEMA).
- Estudio CORDELIA. Consorcio de cohortes cardiovasculares españolas.
- Estudio MetaboloPark. Identificación de marcadores metabólicos tempranos predictivos de la enfermedad de Parkinson.
- Supervivencia en pacientes de cáncer. Caracterización de factores clínicos pronósticos de una mayor supervivencia para diferentes localizaciones tumorales.
- Estudio PEGASUS-Murcia (Psychiatric Enquiry to General Population in Southeast Spain-Murcia).
- GenRisk. Cribado genético y metabólico para avanzar hacia la medicina de precisión en la prevención del cáncer.
- Predicción de la enfermedad de Alzheimer utilizando un enfoque multidimensional y análisis “-ómicos” (EPIC4AD).

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Varias de nuestras líneas ofrecen oportunidades de colaboración. El proyecto EPIC permite establecer colaboraciones con grupos de investigación clínica en cáncer u otras enfermedades crónicas incluyendo los servicios sanitarios y sociosanitarios, el desarrollo de TICs en e-Salud, de empresas que desarrollen la alfabetización en salud (*Health Literacy*) mediante TICs o presencialmente y en investigación aplicada al desarrollo de la tecnología de los alimentos y la industria agroalimentaria. En el IMIB existen grupos consolidados de investigación en cáncer, enfermedad cardiovascular, envejecimiento, nutrición o patologías neurológicas con quienes existe un gran potencial de colaboración, que se ha explorado ya mediante la presentación de proyectos transversales y multidisciplinares dentro del Instituto y que se seguirá explorando en el futuro cercano. Asimismo, el Servicio de Epidemiología de la D.G. de Salud Pública y Adicciones de la Región de Murcia centraliza, mantiene y explota la base de datos regional de contagios por SARS-CoV-2 y dispone de toda la información epidemiológica asociada a cada caso diagnosticado de COVID-19 en la Región. Ello representa un recurso de investigación del mayor interés para múltiples grupos de investigación de la Región, que ya ha servido de nexo de unión entre grupos distintos de investigación (e.g. estudio TREAT COVID-19), potenciando la investigación colaborativa dentro del IMIB.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Se prevé que estudios como EPIC o MCC-Spain sigan contribuyendo a identificar factores asociados con el cáncer y las principales enfermedades crónicas, y son susceptibles de intervención con miras a prevenir o controlar la prevalencia del cáncer, la enfermedad cardiovascular o la diabetes. El estudio DICA, tercera encuesta de factores de riesgo cardiovascular desarrollada en la Región de Murcia tras las encuestas previas de 1992 y 2001 permitirá actualizar las estadísticas regionales sobre prevalencia de obesidad, hipertensión, dislipidemia y otros factores de riesgo cardiometabólico, así como establecer la tendencia de los mismos a lo largo de las últimas décadas. Ello permitirá conocer su evolución y adaptar las estrategias de prevención a la realidad de salud de la Región. Por otro lado, la identificación de factores clínicos determinantes de la supervivencia en pacientes de cáncer serán de gran utilidad para el pronóstico de la enfermedad y la orientación las estrategias terapéuticas, así como la posible implantación de programas de control del cáncer. Los estudios genéticos y metabólicos del

cáncer (GenRisk), la enfermedad cardiovascular (CORDELIA), la enfermedad de Parkinson (MetaboloPark) o el Alzheimer (EPIC4AD) permitirán avanzar hacia una medicina de precisión en la prevención de estas enfermedades al integrar factores genéticos y moleculares junto con los predictores existentes (clínicos y del estilo de vida) en nuevas ecuaciones de estratificación individual del riesgo de sufrir estas patologías. El estudio de la exposición conjunta a metales y metaloides en relación con el riesgo de cáncer permitirá conocer mejor las influencias ambientales en la determinación de distintos tipos de tumores, así como identificar posibles susceptibilidades genéticas asociadas. La re-evaluación de variables del estilo de vida, calidad de vida, sueño, cronotipo, estado de salud general y mental en la cohorte EPIC tras la pandemia de COVID-19 proporcionará una información de gran valor para comprender cómo ha influido la pandemia a medio plazo sobre cada una de estas dimensiones de salud en la población mayor de 60 años. Asimismo, el estudio de las características de los pacientes de COVID-19 y las condiciones agravantes de la enfermedad ayudará a la planificación sanitaria futura en relación con la infección por este virus y posibles variantes, y permitirá desarrollar hipótesis sobre los mecanismos potencialmente implicados en el desarrollo de COVID grave o persistente.

Con todo lo anterior, se aspira a avanzar en el conocimiento de los patrones, conductas, hábitos y condiciones genéticas y ambientales asociados a la enfermedad para informar las actuaciones en Salud Pública y contribuir a la consecución de una vida más duradera y con mayor calidad.

6.2. Metodología de Investigación en Ciencias de la Salud

Código y nombre del grupo:

E150 – Metodología de Investigación en Ciencias de la Salud

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Alberto Manuel Torres Cantero
- Catedrático de la Universidad de Murcia, Medicina Preventiva y Salud Pública. Investigador Principal del grupo Metodología de Investigación en Ciencias de la Salud del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Universidad de Murcia. Facultad de Medicina. Campus Ciencias de la Salud (Edificio LAIB).
 - Teléfono: 868 884 526 / 968 359 050
 - E-mail: amtortes@um.es / albertom.torres@carm.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

Epidemiología de la salud mental.

- a) **Frecuencia, distribución y factores asociados de la victimización en población escolar.** Es un estudio transversal financiado por el FIS (PI05/2211) en el que se estudiaron los determinantes de la violencia, victimización y clima social en población en edad escolar de Murcia. Los resultados de dicho estudio se plasmaron en diversas Tesis Doctorales y publicaciones científicas nacionales e internacionales.

Gestión de la calidad de los servicios sanitarios

- a) Estudio sobre gestión de la calidad en la atención del paciente con cataratas (Proyecto EMCA 10/08). En este estudio se identificaron los puntos críticos en la asistencia del paciente con cataratas, se analizaron las causas de los posibles problemas de calidad y se determinó la efectividad de una intervención de tipo organizacional en la mejora de la calidad de este proceso.
- b) Estudio sobre el análisis de los problemas relacionados con la medicación domiciliaria en el ámbito hospitalario (Proyecto FFIS/CM09/028). En él se determinó la magnitud de los problemas de conciliación terapéutica en el momento del ingreso hospitalario y se identificaron los factores relacionados con la inadecuación farmacológica y potenciales interacciones medicamentosas en pacientes ancianos hospitalizados.

- c) Actualmente se está desarrollando un estudio comparativo sobre minimización de costes, coste/efectividad y coste/utilidad de la cirugía de cataratas mediante la técnica de la facoemulsificación, en dos modelos de asistencia sanitaria.

Epidemiología nutricional.

- a) **Estudios sobre la composición de la dieta en universitarios de la Región de Murcia.** Es un estudio transversal en el que se estudian las características y composición de la dieta en jóvenes universitarios de la Región de Murcia. Principalmente se describen y estudian los consumos de alimentos y grupos de alimentos, macro y micronutrientes y su adherencia a la dieta mediterránea. Los resultados de dicho estudio se han plasmado en una Tesis Doctoral y se prevén varias publicaciones.

Epidemiología de la calidad seminal en humanos.

- a) **Exposición a tóxicos ambientales y afectación de la calidad seminal.** Es un estudio financiado por la Fundación Séneca (000694/PI/04) en el que se explora la relación entre exposición a tóxicos y contaminantes ambientales y los problemas de infertilidad en varones que acudían a clínicas de fertilidad. Los resultados de dicho estudio se han plasmado en 2 Tesis Doctorales y publicaciones científicas nacionales e internacionales.
- b) **Estudio sobre la calidad seminal en jóvenes universitarios de la Región de Murcia.** Es un estudio financiado por la Fundación Séneca (08808/PI/08) en el que se describieron y estudiaron los determinantes relacionados con la calidad seminal y demás parámetros reproductivos en jóvenes universitarios de la Región de Murcia. Los resultados de dicho estudio se han plasmado, por el momento, en 2 Tesis Doctorales y varias publicaciones científicas nacionales e internacionales.
- c) **Estudio de casos y controles sobre los factores preventivos y de riesgo relacionados con la salud reproductiva y la calidad seminal masculina.** Es un estudio financiado por el FIS (PI10/00985) en el que se estudian los determinantes relacionados con la fertilidad y salud reproductiva en varones de parejas infértiles que acuden a servicios de fertilidad. Los resultados de dicho estudio se prevé que se plasmen en 1 Tesis doctoral y varias publicaciones científicas nacionales e internacionales.

Epidemiología de la salud reproductiva en humanos.

- a) **Estudio de casos y controles de base poblacional en síndrome de ovario poliquístico (SOP): Un análisis epidemiológico.** Es un estudio financiado por el FIS (PI13/01237) en el que se estudian los determinantes relacionados con la fertilidad, salud reproductiva y consecuencias clínicas en la salud de la mujer con SOP.
- b) **Factores preventivos y de riesgo de la salud reproductiva en las jóvenes de la región de Murcia.** Estudio epidemiológico financiado por la Fundación Séneca de la Región de Murcia (19443/PI/14) para conocer y evaluar los factores de riesgo y preventivos relacionados con la salud reproductiva en jóvenes universitarias de la Región de Murcia.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	5	24,08
TERAPIAS MOLECULARES Y BIOMARCADORES DE TUMORES SÓLIDOS (ÁREA 1)	6	18,22
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	6	18,82
NUTRICIÓN (ÁREA 3)	2	6,18
SALUD MEDIOAMBIENTAL PEDIÁTRICA (ÁREA 5)	1	6,07
PATOLOGÍA INFECCIOSA, MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Y MEDICINA TROPICAL (ÁREA 6)	1	6,07
INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA (ÁREA 5)	1	2,14
TECNOLOGÍAS DE MODELADO, PROCESAMIENTO Y GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO (ÁREA 7)	2	10,88
BIOLOGÍA MOLECULAR DE SISTEMAS (ÁREA 7)	2	8,36
NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA (ÁREA 3)	1	3,98
INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA (ÁREA 5)	1	7,96
CARDIOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	1	3,84
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	1	3,39
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	1	3,22

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Nuestro grupo colabora con distintos grupos nacionales e internacionales que presentan intereses comunes a los nuestros:

Grupos nacionales:

- Universidad Autónoma de Madrid.
- Universidad de Granada.
- Universidad Miguel Hernández de Elche.

Grupos internacionales:

- Departamento de Salud de México.
- Center for Reproductive Epidemiology, University of Rochester Medical School, Rochester (NY, USA).
- Center for Reproductive Medicine, Cleveland Clinic, Cleveland (OH, USA).
- Department of Growth and Reproduction, University of Copenhagen, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark.
- Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, Harvard University, Boston (MA, USA).

- Department of Preventive Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, NY (NY, USA).

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Análisis de efectividad y eficacia.
- Análisis de interpretación de estudios epidemiológicos.
- Cooperación sanitaria.
- Diseño de estudios epidemiológicos observacionales.
- Diseño y análisis de estudios de intervención.
- Evaluación de impacto de intervenciones preventivas.
- Evaluación de intervenciones sanitarias.
- Evaluación de proyectos en salud internacional.
- Salud sexual y reproductiva en mujeres y hombres.
- Determinantes de la fertilidad y esterilidad en humanos.
- Evaluación de la calidad de los servicios sanitarios.
- Diseño y análisis de estudios de intervención.
- Evaluación de impacto de intervenciones preventivas.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

- Hematología y Oncología Médica Clínico-Experimental (grupo C001).
- Medicina Legal y Forense. Legislación Sanitaria (grupo E153).
- Fisiología Reproductiva y Reproducción Asistida (grupo C072).

La previsión es participar y colaborar en la implementación de trabajos actuales y futuros de estas líneas de investigación, tanto en aspectos clínicos hospitalarios, de atención primaria, como de ámbito poblacional. Así como explorar la solicitud de proyectos conjuntos con otros miembros del IMIB para potenciar sinergias y captar fondos de investigación e innovación. Estos trabajos pueden aglutinar diversas aproximaciones que no se hayan tenido en cuenta anteriormente. Por ejemplo, la inclusión de técnicas moleculares o celulares (epigenética, etc.) o el análisis de nuevos compuestos tóxicos o contaminantes no suficientemente estudiados hasta el momento.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Explorar, investigar y conocer los determinantes de la salud mental.
- Determinantes en la mejora en la gestión de la calidad de los servicios sanitarios.
- Explorar, investigar y conocer los determinantes de la salud sexual y reproductiva en mujeres y hombres.
- Explorar, investigar y conocer los determinantes relacionados con los problemas de fertilidad y esterilidad en humanos.

También se incluyen entre nuestros propósitos elaborar y solicitar proyectos con un enfoque traslacional haciendo hincapié en la problemática de la salud reproductiva humana y evitar los factores de riesgo para la población materno-infantil (exposiciones in utero del feto durante el embarazo), juvenil, y no sólo durante la edad reproductiva adulta. Somos uno de los grupos pioneros en la utilización de un marcador de exposición ambiental intraútero, la distancia anogenital (AGD). No obstante, la repercusión clínica de este biomarcador está en gran parte por estudiar y será una fuente importante de futuros estudios y proyectos de investigación.

6.3. Salud Medioambiental Pediátrica

Código y nombre del grupo:

E151 – Salud Medioambiental Pediátrica

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Juan Antonio Ortega García
- Profesor Contratado Doctor del departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Murcia. Investigador líder del grupo de Salud Medioambiental Pediátrica del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Unidad de Salud Medioambiental. Campus Ciencias de la Salud.
 - Teléfono: 968 36 95 00
 - E-mail: juan.ortega2@carm.es / ortega@pehsu.org
 - Página web: www.pehsu.org

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

Las líneas de investigación del grupo quedan recogidas en la página web del grupo: <http://pediatr.imib.es/grupoinvestigacion/index.jsf>; a modo de resumen son:

1. Nacer y crecer sin OH: entorno, una mirada social y adicciones en menores.
2. Medio ambiente y supervivientes de cáncer pediátrico.
3. Entorno y salud humana. Contacto con la naturaleza.
4. Medio ambiente y lactancia materna.
5. Enfermería medioambiental. Salud medioambiental comunitaria y escolar.
6. Pediatría y tabaquismo.
7. Gestión medioambiental de centros sanitarios.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	4	16,95
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	4	11,82
METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD (ÁREA 5)	1	6,07
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	1	6,07
PATOLOGÍA INFECCIOSA, MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Y MEDICINA TROPICAL (ÁREA 6)	1	6,07

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Mount Sinai School of Medicine. Departamento de Salud Global. Somos unidad mentora del Fellowship Mount Sinai School of Medicine Mount Sinai International Exchange Program for Minority Students. Por el que recibimos estudiantes pre y postdoctorales en formación durante 11 semanas al año.

Comité de Salud Medioambiental, Asociación Española de Pediatría (AEP), España.

Área de Epidemiología Ambiental y del Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, CIBER en Epidemiología y Salud Pública-CIBERESP, Madrid, España.

Unitat de Salut Mediambiental Pediàtrica, Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa, Olot, Girona, España.

International Network on Children's Health, Environment and Safety (INCHES), Países Bajos

Departamento de Salud Pública, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Comité de Salud Infantil y Ambiente, Sociedad Argentina de Pediatría (SAP); Hospital de Pediatría JP Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

Observatorio Universitario de Seguridad Alimentaria y Nutricional, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.

Red Iberoamericana de Salud Ambiental Infantil (SAMBI).

Salud Ambiental, Siprosa, Ministerio de Salud, Tucumán, Argentina.

Servicio de Toxicología Ambiental y Ocupacional, Hospital Fernández, Grupo de Trabajo de Adicciones del Adolescente; Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), Buenos Aires, Argentina.

Programa de Salud Ambiental, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Departamento de Métodos Cuantitativos, Universidad Politécnica de Cartagena, Cartagena, Murcia, España.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Network Environment, Survival and Childhood Cancer (ENSUCHICA) in Europe and Latin America. Desarrollar un modelo ambiental y comunitario con vocación de liderazgo internacional para el largo seguimiento de los supervivientes de cáncer pediátrico en el mundo.

Desarrollar Modelos de innovación social a través de **Salud y Medioambiente Lab**, observatorio enfocado al análisis y búsqueda de soluciones en los principales temas de salud medioambiental en general, y pediátrica en particular.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

- UPCT
- UMU Ecología
- Sector de producción y comercio de alimentos ecológicos
- Energías Renovables
- ONGs prevención de drogas, creación de ambientes más saludables y protección del medio ambiente, enfermedades ambientalmente relacionadas como la AECC o Amiga.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Creación de un protocolo de seguimiento a largo plazo de supervivientes de cáncer pediátrico como ejemplo de buenas prácticas para el resto del estado español y el continente. Disminuir morbilidad y mortalidad asociada a los efectos tardíos y enfermedades crónicas en este grupo especialmente vulnerable.

Mejorar los indicadores de salud y bienestar en relación al medioambiente en la Región de Murcia a través del desarrollo de herramientas de cribado e intervención en Salud Medioambiental.

Implementar Bosques para la Salud como un modelo de reconexión con la naturaleza de la infancia y los sistemas sanitarios.

Mejorar la Sostenibilidad de los Centros Sanitarios.

6.4. Fisioterapia y Discapacidad

Código y nombre del grupo:

E152 – Fisioterapia y Discapacidad

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Francisco Medina Mirapeix
- Catedrático de Escuela Universitaria de la Universidad de Murcia, departamento de Fisioterapia. Investigador Principal del grupo Fisioterapia y Discapacidad del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Universidad de Murcia. Facultad de Medicina
 - Teléfono: 868 884 199
 - E-mail: mirapeix@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

Las principales líneas de investigación que el grupo ha desarrollando son:

- Participación de los pacientes en la mejora de las intervenciones en Fisioterapia;
- Medición de resultados en Fisioterapia;
- Modelos y patrones de Funcionamiento y Discapacidad.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN RADIOLOGÍA (ÁREA 7)	6	18,44
BIOQUÍMICA Y BIOTECNOLOGÍA ENZIMÁTICA (ÁREA 7)	1	4,38
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	1	3,64
INMUNIDAD, INFLAMACIÓN Y CÁNCER (ÁREA 6)	1	3,64

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Nuestro grupo colabora con distintos grupos nacionales e internacionales que presentan intereses comunes a los nuestros:

- Universidad Miguel Hernández
- Universidad Pontificia de Salamanca
- Universidad de Massachusetts.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

El grupo de investigación va a continuar desarrollando:

- Medición de resultados en Fisioterapia;
- Modelos y patrones de Funcionamiento y Discapacidad.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

- Medicina Legal y Forense. Legislación Sanitaria (grupo E153).
- Universidad de Jaén

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Desarrollo de un prototipo de medición de resultados centrados en el funcionamiento que sea útil para seguir la evolución del puesto a lo largo del continuo del proceso de rehabilitación, desde la asistencia hospitalaria hasta la asistencia hospitalaria hasta la asistencia ambulatoria post-aguda.
- Descripción de patrones de limitación de las actividades de movilidad para diferentes condiciones de salud y localizaciones.
- Identificación de patrones normales de recuperación de las actividades limitadas en pacientes atendidos con Fisioterapia.

6.5. Medicina Legal y Forense. Legislación Sanitaria

Código y nombre del grupo:

E153 – Medicina Legal y Forense. Legislación Sanitaria

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Aurelio Luna Maldonado
- Profesor Emérito de Medicina Legal y Forense de la Universidad de Murcia. Investigador líder del grupo de Medicina Legal y Forense. Legislación sanitaria del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Universidad de Murcia. Facultad de Medicina, Campus Ciencias de la Salud (edificio LAIB).
 - Teléfono: 868 883000
 - E-mail: aurluna@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Tanatoquimia. Diagnóstico postmortem (infarto de miocardio, diabetes, etc.).
- Patología Forense.
- Derecho sanitario y bioética.
- Victimización.
- Valoración del daño.
- Drogas y embarazo.
- Matrices alternativas en detección de drogas de abuso.
- Alcohol y medio laboral.
- Alfabetización sanitaria.
- Odontología legal y Forense.
- Medicina del Trabajo.
- Violencia Doméstica.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
METALOFÁRMACOS ANTITUMORALES NO CONVENCIONALES (ÁREA 1)	1	0,00
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	5	13,80
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	1	3,32
INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA (ÁREA 5)	2	2,85
BASES CLÍNICAS, TECNOLÓGICAS, CELULARES Y MOLECULARES EN MEDICINA DIGESTIVA (ÁREA 3)	1	3,20
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN RADIOLOGÍA (ÁREA 7)	1	3,20
NUTRICIÓN (ÁREA 3)	1	3,20
HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL (ÁREA 1)	1	3,20
CARDIOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	1	3,11

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Hospital del Mar, PRB Barcelona. Con el grupo de toxicología ambiental, (Prof. Oriol Vall y Oscar García Algar, estamos desarrollando la línea de drogas y embarazo, de la que se han derivado cinco publicaciones en revistas del primer tercio en el Índice de Impacto, y dos proyectos de investigación en convocatorias nacionales).
- Instituto de Medicina Legal de Coimbra. Línea de colaboración en tanatoquímica y patología forense.
- Instituto de Medicina Legal de Cádiz. Línea de Patología Forense.
- Instituto de Sanidad Pública de Roma. Trabajamos con la Profª Simona Piccini en la detección de drogas de abuso en pelo.
- Cátedra de Medicina Legal de Pavia. Trabajamos en la detección de marcadores de consumo de alcohol (ETG y ES) con el Dr. Lucca Morini.
- Instituto de Medicina Legal de Hamburgo. Hemos realizado un proyecto con el Prof. Pushell sobre marcadores de sobrevivencia pulmonar.
- Departamento de Forensic Medicine en Dundee.
- Departamento de Salud Pública de Maastrich. Hemos colaborado en un proyecto Europeo sobre alfabetización sanitaria siendo los responsables en nuestro país.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Sumersión Vital.
- Tanatoquimia.
- Derecho Sanitario.
- Toxicología Drogas de Abuso.
- Toxicología Forense.
- Valoración del Daño.
- Violencia Doméstica.
- Medicina del Trabajo.
- Odontología Forense.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

- Colegio de Farmacéuticos (Programa farmacia por principios).
- Odontología Estomatología y Ergonomía con el Prof. López Nicolás en proyectos de ergonomía y estimación de la edad a partir del diente.
- Grupo de Bioestadística de la Universidad de Murcia.
- Servicio Murciano de Salud, Atención Primaria y Hospitales.
- Grupo de Edafología de la Universidad de Murcia (Prof. Maria Jose Martinez y Carmen Perez Sirvent).
- Grupo de Entomología de la Universidad de Murcia (Prof. M.D. Garcia Garcia).
- Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado.
- Trabajo Social (Prof. Enrique Pastor).
- Biología Celular e Histología (Prof. Aviles).

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Diagnóstico de sumersión vital.
- Criterios de Causalidad en Valoración del Daño.
- Nuevos marcadores para el diagnóstico del sufrimiento miocárdico.
- Marcadores bioquímicos de agonía.
- Detección de consumo de alcohol y otras Drogas de abuso en matrices alternativas.
- Criterios de evaluación del cumplimiento de la Ley de Autonomía del Paciente.

- Criterios de estimación de la edad a partir del diente.
- Data de la Muerte (estudio del cristalino).
- Data de restos óseos, nuevos marcadores bioquímico.
- Prevalencia y Factores de riesgo en Violencia Domestica.
- Alfabetización en salud y Derecho Sanitario.

6.6. Investigación en Atención Primaria

Código y nombre del grupo:

E154 – Investigación en Atención Primaria

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Mariano Leal Hernández
- Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Doctorado en Medicina. Investigador Responsable de Ensayos Clínicos del grupo de Investigación en Atención Primaria del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Centro de Salud de San Andrés. C/Escultor Sánchez Lozano, 7. 30.005 Murcia.
 - Teléfono: 968 394 823
 - E-mail: mariano.leal@carm.es

La atención primaria tiene una función primordial en la realización y coordinación de actividades, así como de recursos, destinados a la promoción, prevención y atención de las personas con enfermedades crónicas o con necesidades de cuidados paliativos, dado el carácter longitudinal de la asistencia que ofrece, su proximidad al entorno más inmediato de la ciudadanía y su configuración en equipos multidisciplinares. La continuidad asistencial es un aspecto esencial en el seguimiento de las enfermedades y los pacientes, especialmente en las transiciones de pacientes en situación de cronicidad por el sistema sanitario y social. En este contexto la investigación en atención primaria adquiere un papel primordial dentro de la investigación del IMIB.

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Atención al paciente crónico (Complejo y avanzado)
- Seguridad del paciente
- Prevención de Enfermedad Cardiovascular
- Prescripción de Ejercicio Físico
- Abordaje integral del paciente anciano
- Cuidados paliativos en el paciente terminal y en cronicidad avanzada

- Bioética en la práctica clínica (con especial perspectiva a cronicidad avanzada, final de la vida y PCA).
- Planificación Compartida de la Atención (PCA).
- Mejora del diagnóstico y tratamiento del paciente EPOC
- Atención al Inmigrante
- Comunicación y Familia
- Abordaje del paciente polimedcado
- Salud de la Mujer
- Cirugía Menor / Dermatología
- Criterios de mal pronóstico en pacientes COVID
- Atención al cáncer de próstata
- *Atención Centrada en la Persona*
- *Exploración física basada en la evidencia en Atención Primaria*
- *Información sanitaria para pacientes*
- Conflictos de interés en medicina
- Demasiada medicina: Sobretratamiento y sobrediagnóstico
- MBE, ciencia, tecnología y epistemología aplicada a las ciencias médicas
- Reticencia vacunal

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	1	4,55
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	1	3,88
CARDIOLOGIA CLINICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	1	4,69
MEDICINA LEGAL Y FORENSE. LEGISLACION SANITARIA (ÁREA 5)	2	2,85
BASES CLÍNICAS, TECNOLÓGICAS, CELULARES Y MOLECULARES EN MEDICINA DIGESTIVA (ÁREA 3)	1	2,20
CUIDADOS ENFERMEROS AVANZADOS (ÁREA 5)	2	5,64
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	1	5,61
NEUROCIENCIA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 4)	1	1,94
METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD (ÁREA 5)	1	2,14
FISIOLOGÍA MÉDICA (ÁREA 2)	1	0,00
TERAPIAS RESPIRATORIAS EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA (ÁREA 2)	1	0,00

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- **A nivel de investigación en diabetes en atención primaria se está colaborando con:**
 - *Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante.
 - *Universidad Francisco de Vitoria, Madrid.
 - *Red de estudios nacional de médicos de atención primaria expertos en diabetes (redGDPS).
 - *Sociedad Internacional de Médicos de Familia (WONCA).
 - *Sociedad europea de médicos de familia expertos en diabetes (PCDE).
 - *Sociedad española de Médicos de Familia (semFYC).
 - *Sociedad española de diabetes (SED).

- **En la investigación en bioética, práctica clínica, PCA y cronicidad avanzada se colabora con:**
 - *Grupo de investigación en Bioética de la Universidad Complutense de Madrid (UCM).
 - * Asociación de Bioética Fundamental y Clínica (ABFyC).
 - * Asociación Española de Planificación Compartida de la Atención (AEPCA).
 - * Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC).
 - * Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL).
 - * Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).
 - * Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG).
 - * Universidad de Vic (Cataluña Central). Cátedra de Paliativos y Cátedra de Bioética.

- **En Investigación en Ejercicio físico y Nutrición se colabora con:**
 - * Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Biology, University of Barcelona, 08028, Barcelona, Spain.
 - * Department of Education, University of Almería, E-04120 Almería Institute of Biological and Health Sciences of Positivo University, Curitiba PR, Brazil.
 - * Research and Development Department, ADM-Biopolis, ADM, Parc Científic Universitat de Valencia, Paterna, 46980 Valencia, Spain.

* Department of Education, University of Alcalá, 28805 Madrid, Spain.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años:

- Telemedicina en el seguimiento de patologías crónicas.
- Salud Sexual
- Atención ambulatoria pacientes con COVID y COVID persistente.
- Deprescripción en paciente crónico
- Atención al cáncer de próstata
- Infecciones de orina en mujeres
- Detección de hipoglucemias en pacientes con DM2
- Prevención cuaternaria y deprescripción
- Uso racional del medicamento
- Comunicación en Medicina de Familia
- Ejercicio a nivel Comunitario. Programas de prevención primaria
- Atención Centrada en la Persona
- Seguimiento del paciente oncológico de larga supervivencia
- Hidradenitis Supurativa
- Buen gobierno y participación de las organizaciones sanitarias y de investigación
- Planificación compartida de la atención en la historia clínica y la continuidad asistencial (especial atención a cronicidad avanzada y final de la vida)
- Ayudar a vivir bien el morir (atención integral cuando la vida está en jaque, adecuación esfuerzo terapéutico, cuidados paliativos, deseo de adelantar la muerte, ayuda médica para morir).
- Nutracéuticos y salud.
- Nutrición y rendimiento deportivo.
- Ejercicio físico y salud.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años:

- Grupo Fisioterapia y Discapacidad (incluido en Área 5 de Investigación del IMIB). cirugía para abordar el tema de la hidradenitis supurativa.
- Grupo Cardiología Clínica y Experimental (incluido en Área 2 de Investigación del IMIB). Avances en el programa CARPRIMUR
- Grupo Oncología Clínica y Traslacional (incluido en Área 6 de Investigación del IMIB). Seguimiento del paciente oncológico de larga supervivencia.
- Grupo Cuidados Enfermeros Avanzados (área 5 IMIB) en cronicidad avanzada y bioética.
- Grupo Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud (área 5 IMIB).
- Grupo de Envejecimiento cerebral y demencias (área 4 IMIB)
- Grupo de Oncología Clínica y Traslacional (área 6 IMIB).
- Grupo de investigación del Servicio de Infecciosas del Hospital Reina Sofia.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años:

- Minimización del tiempo en lista de espera de los pacientes cardiológicos derivados de atención primaria.
- Mejora de la calidad de vida y supervivencia de los pacientes con patología cardíaca atendidos en la Región de Murcia.
- Disminución de la incidencia en indicación de cirugía en pacientes afectos de hidradenitis supurativa.
- Introducción de elementos de la planificación compartida (PCA) de la atención en la histórica clínica electrónica (HCE) en diversos puntos de atención (atención primaria, urgencias, hospitalización, paliativos, emergencias, residencias sociosanitarias), facilitando la toma de decisiones compartida en procesos crónicos avanzados y final de la vida.
- Nutracéuticos y salud. Continuaremos investigando las propiedades saludables de distintos nutracéuticos en los ámbitos del sobrepeso/obesidad, sarcopenia, osteoporosis, estreñimiento, dolor articular, factores de riesgo cardiovascular, hambre/saciedad, etc

- Nutrición y rendimiento deportivo. Se han diseñado, junto con empresas del sector, nuevos productos que pueden mejorar el rendimiento deportivo: betaalanina (se ha mejorado la biodisponibilidad del producto que ha posibilitado el incremento de la dosis), cuerpos cetónicos, etc
- Ejercicio físico y salud. Seguimos trabajando en demostrar las propiedades beneficiosas para la salud de los programas comunitarios de ejercicio físico terapéutico.

6.7. Cuidados Enfermeros Avanzados

Código y nombre del grupo:

E155 – Cuidados Enfermeros Avanzados

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Eva Abad Corpa
- Profesora Contratada Doctora, departamento de Enfermería de la Universidad de Murcia. Investigadora Principal del grupo de Cuidados enfermeros Avanzados del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Facultad de Enfermería. Universidad de Murcia. Campus ciencias de la salud (edificio LAIB).
 - Teléfono: 868 887 272
 - E-mail: eva.abad@um.es / eva.abad@carm.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

Envejecimiento y fragilidad. Cuidados en poblaciones específicas: Analizar los procesos de enfermedad y dependencia en diferentes momentos vitales: el envejecimiento, pacientes críticos y poblaciones vulnerables.

- Caídas en personas mayores. "Prevención de las caídas de las personas mayores y los proveedores de cuidados: una revisión sistemática integrativa". Fondo de Investigación Sanitaria (PI15/01351). "Eficacia del Programa de Ejercicios de Otago aplicado de forma grupal versus individual en la probabilidad de caídas de personas entre 65-80 años no institucionalizadas". Fondo de Investigación Sanitaria (PI16CIII/00031). Evaluación de la satisfacción, la adherencia y la implantación del Programa de Ejercicios de OTAGO de prevención de caídas en personas entre 65-80 años no institucionalizadas. FFIS17/AP/02/04 y FFIS18/CE/02/06
- Cuidados críticos. "Estudio Multicéntrico Nacional prospectivo de cohortes MOviPre (Movilización Precoz), en pacientes con ventilación mecánica (VM)>48h". MPCUdG2016/066. VUDG - Universidad de Girona (UdG). "Valoración de la analgesia, sedación, contenciones y delirio en los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos españolas. Proyecto ASCYD", (SEEIUC).

- Cuidados paliativos. "Análisis del perfil paliativo de los pacientes atendidos por un equipo de soporte hospitalario". FFIS19/CE/03/11. Vía clínica cuidados paliativos en residencias de personas mayores del IMAS (2017/SEM/4509)
- Calidad del sueño durante la hospitalización. La salud circadiana en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos y de hospitalización (CHRONOHOSPI). Subproyecto Sureste". Fondo de Investigación Sanitaria (PI18/00743)
- Impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en las personas mayores: Estudio multicéntrico sobre el impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en los Cuidados y estado de Salud de las personas de 75 años o Más y sus cuidados (Proyecto CUIDAMOS+75). PI21III/00015
- Impacto de la hospitalización en el estado nutricional y el riesgo de disfagia en personas de 65 o más años. Estudio multicéntrico. "NUTRIFAG". Expediente N° PI21/00738
- The impact of environmental factors on nurses mental health who are caring for COVID-19 patients. NAWA: Exp. N° PNN/GIN/2020/1/00038/DEC/1

Gestión de calidad, gestión y formación de recursos humanos y salud laboral, como indicadores de seguridad del paciente y prevención de efectos adversos en la clínica: Identificar la relación de adecuación de la formación del profesional de enfermería a su puesto de trabajo y la gestión de recursos humanos, según cargas de trabajo existentes, como Gestión de Calidad e Indicador de Seguridad del Paciente.

- Gestión Clínica y Gestión de RRHH como indicador de seguridad del paciente y prevención de evento adverso. Diseño, validación y aplicación multicéntrica de una escala de medición de cargas de trabajo de enfermería, basada en intervenciones NIC, para unidades de hospitalización de adultos", Fondo de Investigación Sanitaria PI 18/00950
- Formación RRHH. "*Progressio*- Integrated development of the Pomeranian Medical University in Szczecin", cofinanciado con los recursos de la Unión Europea. Operational Program Knowledge Education Development 2014-2020, priority axis: III Higher education for economy and development, measure 3.5. Comprehensive programs of higher education. The recruitment number: POWR.03.05.00-IP.08-00-PZ1 / 2017. "The use of modern methods in healthcare organization and management to optimize the process of education of health science students", Poland, Pomeranian Medical University in Szczecin.
- Calidad asistencial. "Estudio experimental para analizar la eficacia de una intervención sobre pacientes diabéticos para optimizar su control y cumplimiento terapéutico". "Prevalencia de las dermatitis asociadas a incontinencia (DAI), y su relación con la mejora de los cuidados enfermeros basada en la aplicación de un protocolo" FFIS18/CE/02/04. "Evaluación y mejora del manejo correcto de los inhaladores por el personal de enfermería en atención especializada y primaria" FFIS18/AP/02/08. "Análisis cualitativo de cuidados enfermeros en pacientes incontinentes: visión del paciente y profesional de enfermería" FFIS19/CE/03/06. "Efecto de una intervención combinada de ejercicio

terapéutico y educación en pacientes con lumbalgia crónica inespecífica en Atención Primaria" FFIS19/AP/03/02

- Seguridad del paciente. Research & Action and Training in Medical Interpreting (ReACTMe). Código de proyecto: 2019-1-ES01-KA203-064439. Cofinanciado con el programa Erasmus + Programa de la Unión Europea. Años 2019-2022. Universidades participantes: Universidad San Jorge (Zaragoza, España); Universidad de Murcia (Murcia, España); Università degli Studi di Bologna (Bologna, Italia); Università degli Studi Internazionali di Roma (Roma, Italia); Universitatea Babeş-Bolyai (Cluj-Napoca, Rumanía); Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu (Cluj-Napoca, Rumanía).

Género y salud: Investigar, desde las diferentes vertientes, sobre violencia de género y en los procesos de enfermedad y condicionantes de la salud en la mujer. Profundizar en el conocimiento de los procesos de salud de personas transgénero.

- Violencia de género. Salud de la Mujer. "La violencia en el Noviazgo: un estudio mixto en adolescentes de la ciudad de Quito-Ecuador". Financiado por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. (PI-044)
- Violencia en relaciones de pareja adolescente.
- Detección, prevención y abordaje de la Mutilación Genital Femenina.
- PROYECTO TRANSALUD: Proyecto de investigación acción participativa para la promoción del cuidado de las personas trans de la Región de Murcia.

Investigación en salud laboral: Profundizar en la temática laboral para la adopción de procedimientos y estrategias en cuidados de salud.

- Prevención de riesgos laborales. Estudio de las condiciones laborales, empleabilidad y perspectivas profesionales de los enfermeros egresados entre 2016-2018. Humanización de la asistencia sanitaria en el ámbito de emergencias extrahospitalaria.
- Humanización de la asistencia sanitaria en el ámbito de emergencias extrahospitalarias: elaboración de una escala de medida. Entidad/Empresa financiadora: FFIS.
- Promoción de la Salud de los profesionales de enfermería: Un estudio de violencia de usuarios en Atención Primaria. Entidad/Empresa financiadora: Colegio Oficial de Enfermería de Región de Murcia.
- Exposición a violencia laboral del personal de los Servicios de urgencia extrahospitalaria. Entidad/Empresa financiadora: Colegio Oficial de Enfermería de Región de Murcia.
- Factores asociados a la alta infección de los profesionales. Proyecto SANICOVI. (COV20/01539)

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
TECNOLOGÍAS DE MODELADO, PROCESAMIENTO Y GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO (ÁREA 7)	1	2,39
BASES CLÍNICAS, TECNOLÓGICAS, CELULARES Y MOLECULARES EN MEDICINA DIGESTIVA (ÁREA 3)	4	7,55
INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA (ÁREA 5)	2	5,64
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	1	3,11
NEUROCIENCIA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 4)	1	3,11
PATOLOGÍA INFECCIOSA, MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Y MEDICINA TROPICAL (ÁREA 6)	1	3,11
NUTRICIÓN (ÁREA 3)	1	3,19

En concreto resaltamos estas dos colaboraciones:

- Grupo de Terapias Respiratorias en la Insuficiencia Respiratoria Aguda (C021): Impacto de un plan de autotratamiento en pacientes con EPOC (pat-EPOC) sobre el consumo de recursos asistenciales
- Grupo de investigación en Cirugía, Endocrina y Trasplante de Órganos Abdominales (C003): Perfiles psicosociales hacia la donación y el trasplante de órganos de la población, del personal hospitalario y de la población inmigrante.

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Participación como investigadores en CIBERFES, CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable, en el grupo "RETICEF-evidencia". (CB16/10/00468).
- Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias (SEEIUC), y sus grupos de trabajo (analgesia y sedación, delirio y contenciones, bioética).
- Centro Lawrence S. Bloomberg Faculty of Nursing, de la Universidad de Toronto, dentro del marco del proyecto "Trans Latinas Overcoming Radical Socio-Economic Exclusion" de la Universidad de Toronto (Canadá)
- Pertenencia a la Unidad de investigación en cuidados y servicios de salud, Investén-isciii del Instituto de Salud Carlos III.
- Colaboración con el Centro Español de Cuidados Basados en la Evidencia (CECBE).
- Colaboración en proyectos de investigación "Burnout en profesorado universitario" con la Universidad del Oeste de Santa Catarina-UNOESC. Brasil.
- Colaboración en proyecto de investigación "Utilización de nuevas tecnologías en ámbitos sanitarios" con la Universidad Federal de Nuevo León. México

- Enfermería y Cultura de los Cuidados (EYCC). Departamento de Enfermería de la Universidad de Alicante.
- Departamento de Enfermería de la Universidad de Castellón.
- Grupo nacional HURGE, Humaniza la Urgencia.
- Asociación nacional de enfermeros del trabajo.
- Asociación nacional de enfermeros del trabajo.
- Prevención de la violencia de género – E-Previo. Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)
- Colaboración en el proyecto de investigación: Trabajo agrícola y migración en España: precariedad sociolaboral y salud(PI20/01310)
- Recursos personales y el comportamiento de los estudiantes durante la pandemia de COVID-19 en Polonia, España y Eslovaquia. Universidad de Warmia y Masuria en Olsztyn, Polonia.
- Colaboración en proyecto de investigación. La evaluación de la calidad de vida en pacientes con cáncer y pacientes con enfermedades crónicas durante la pandemia de SARS-CoV-2 en Polonia, España y Alemania. Universidad Médica de Pomerania en Szczecin, Polonia.
- Colaboración en proyecto de Investigación: Efectos de la coherencia y la orientación vital sobre la empatía, la competencia social y el estrés habilidades de gestión y autoestima de los estudiantes de enfermería en España, Eslovenia y Polonia. Universidad Médica de Pomerania en Szczecin, Polonia.
- Colaboración en proyecto de investigación. EDUNURSE COVID CHALLENGE. Developing a strategy to counteract the effects of the COVID-19 pandemic on nursing students' education process. Fondo de Investigación: NAWA (The Polish National Agency for Academic Exchange)
- Colaboración con la Universidad Médica de Varsovia, Polonia.
- Colaboración con la Escuela de Educación Superior en Radom, Polonia
- Colaboración con la Universidad de Lublin, Polonia
- Colaboración con la Universidad Medica de Gdańsk, Polonia

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Estudios sobre la salud circadiana en diferentes poblaciones y evaluación del impacto de las intervenciones enfermeras.
- Investigaciones sobre atención al final de la vida con pacientes paliativos y sus familias.
- Investigaciones sobre el autocuidado de las personas mayores y la adherencia a programas de ejercicio físico.
- Investigaciones con perspectiva de género colaborando con el Centro de estudios de las mujeres y de género.
- Investigaciones sobre transgénero y transfobia.

- Influencia de los tratamientos modificadores de la enfermedad en los aspectos físicos, psicológicos y sociales de los pacientes con esclerosis múltiple desde la perspectiva enfermera.
- Evaluación y mejora de la calidad de la atención de enfermería, de forma holística y con aplicación de metodología enfermera, en pacientes con esclerosis múltiple que debutan o son grandes dependientes.
- Monitorización de la violencia de usuarios y su influencia en el bienestar físico y psicológico en trabajadores de centros hospitalarios en tiempos de COVID-19. VIOPCOSALUD. Proyecto multicéntrico entre la Región de Murcia y Zaragoza (pendiente de resolución de financiación de Ministerio).
- Investigaciones sobre la salud y acceso a la salud de las personas trans y transfobia.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

- Consolidación de alianzas con grupos clínicos enfermeros del Hospital Reina Sofía y Hospital Santa Lucía una vez convertidos en grupos clínicos asociados del IMIB.
- Colaboración con grupo de Cronobiología a través de la futura Cátedra sobre Sueño Saludable.
- Colaboraciones con investigadores en salud pública interesados en la adopción de estilos de vida saludables, la autopercepción de la salud de los pacientes y las desigualdades en salud.
- Alianzas con el grupo de investigación en Psicobiología y Neurobiología del comportamiento para investigar sobre "Personalidad, vocación y marcadores biológicos: Efectos sobre el rendimiento académico de los estudiantes de Enfermería".
- Colaboraciones con grupo de enfermedades digestivas para estudiar sobre la incidencia acumulada de neoplasia avanzada tras resección de adenomas de riesgo alto e intermedio en programas poblacionales de cribado de cáncer colorrectal.
- Colaboración con entidades como Asociación Columbares, Red Aminata y UNAF, en investigación y transferencia del conocimiento en materia de prevención y abordaje de las diferentes violencias contras las mujeres.
- Colaboración con el grupo de investigación del IMIB "Neurociencia Clínica y Experimental" en la realización de numerosos ensayos clínicos a nivel internacional, sobre investigación de tratamientos modificadores de la enfermedad para pacientes con Esclerosis Múltiple.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Colaboración con el grupo de cronobiología para testar la utilidad de dispositivos para valorar objetivamente la adherencia a programas de ejercicio en personas mayores.
- Registro de la marca y nombre de la herramienta de medida de cargas de trabajo en la Oficina de Marcas y Patentes, así como el registro de la escala, procedimiento y software diseñado para utilizarla y analizar los datos obtenidos de sus mediciones, en el Registro de la Propiedad Intelectual. Colaboración con Plataforma de Informática Biomédica y Bioinformática del IMIB.
- Colaboración con el grupo de cronobiología para el desarrollo de un proyecto para crear consultas de enfermería para la valoración de las alteraciones del sueño en trabajadores del Servicio Murciano de Salud.
- Transferencia clínica inmediata mediante incorporación de resultados de la investigación en Protocolos asistenciales, Vías clínicas, Campañas publicitarias de sensibilización a la población, etc. en el ámbito del Servicio Murciano de Salud.

6.8. Investigación en Cuidados

Código y nombre del grupo:

E156 – Investigación en Cuidados

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: M^a Teresa Roldán Chicano
- Supervisora de la unidad de investigación del Hospital General Universitario Santa Lucía. Doctora en enfermería. Investigadora líder del grupo de Investigación en Cuidados del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Hospital General Universitario Santa Lucía
 - Teléfono:
 - E-mail: mteresa.roldan@carm.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- *VALORACIÓN Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO*
Validez de herramientas de valoración, pruebas diagnósticas y satisfacción de usuarios.
- *IMPLANTACIÓN DE LA EVIDENCIA EN EL ÁMBITO CLÍNICO.*
Proceso de Implantación de la evidencia en el ámbito clínico y evaluación de la efectividad de cuidados basados en la evidencia.
- *TAXONOMÍAS ENFERMERAS: VALIDACIÓN, IMPACTO EN LOS CUIDADOS Y CONTINUIDAD ASISTENCIAL*
Desarrollo de proyectos de investigación relacionados con el uso de las taxonomías enfermeras (registro, impacto, cargas de trabajo...) y su relación con la continuidad interniveles en el ámbito de los cuidados.

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- CUIDADOS ENFERMEROS AVANZADOS. ENFERAVANZA. -LA SALUD CIRCADIANA EN PACIENTES INGRESADOS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS Y DE HOSPITALIZACIÓN (CHRONOHOSPI).

- SUBPROYECTO SURESTE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR - DEFIBROTIDE COMO PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL DISTRÉS RESPIRATORIO Y SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS DEL COVID-19. Proyecto de investigación covid-isciii (COV20/00399)"
- INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA -OBESIDAD INFANTIL (PROGESPI)

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- VALORACIÓN Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO
- IMPLANTACIÓN DE LA EVIDENCIA EN EL ÁMBITO CLÍNICO
- TAXONOMÍAS ENFERMAS: VALIDACIÓN, IMPACTO EN LOS CUIDADOS Y CONTINUIDAD ASISTENCIAL
- PACIENTE CRONICO COMPLEJO, FRAGILIDAD: CUIDADOS Y CONTINUIDAD ASISTENCIAL.
- EFICACIA DE INTERVENCIONES PSICOSOCIALES EN EL ÁMBITO DE LOS CUIDADOS
- CUIDADOS DE ENFERMERÍA EN EL ÁMBITO COMUNITARIO

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Esperamos seguir colaborando con el grupo CUIDADOS ENFERMEROS AVANZADOS. ENFERAVANZA (IMIB).

Esperamos colaborar con los grupos de investigación relacionados con el ámbito de la biomedicina, que en la Universidad Politécnica de Cartagena desarrollen proyectos en el Laboratorio de Investigación, Desarrollo e Innovación en Tecnologías Biomédicas (LIDiTeB).

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

En la actualidad, los integrantes del grupo están desarrollando los siguientes proyectos.

PROYECTOS EN FASE DE EJECUCIÓN

- "SÍNDROME DE FRAGILIDAD DEL ANCIANO": VALIDEZ DE CRITERIO, PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS
Objetivo Principal
 - Determinar la validez de criterio y prevalencia del DdE Síndrome de fragilidad del anciano en pacientes mayores de 65 años hospitalizados
 - Describir el nivel de autocuidado al alta de hospitalización en el paciente frágil
- VALIDACIÓN DE LA ESCALA ALGOPLUS, PARA LA VALORACIÓN DEL DOLOR EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO
 - Calcular las características psicométricas de la escala Algoplus en pacientes con demencia.
- SATISFACCIÓN CON EL INFORME DE CUIDADOS DE ENFERMERÍA, ESTUDIO PROSPECTIVO A 10 AÑOS.
 - Evaluación de la satisfacción con el informe de cuidados, y áreas de mejora en los procesos de continuidad asistencial
- VALIDATION OF COMUNICABLE DISEASE. NURSING INTERVENTION CLASSIFICATION (NIC)
 - Define and identify activities for the proposed Nursing Intervention Classification (NIC) "Control of communicable diseases: Contact management"
- NIVEL DE ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD EN EL USO DE LA CAPNOMETRÍA COLORIMÉTRICA PARA DETERMINAR LA CORRECTA COLOCACIÓN DEL SONDAJE NASOGÁSTRICO.
 - Calcular el nivel de especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y negativo y razón de probabilidad positiva y negativa del capnómetro colorimétrico para determinar la posición de la SNG
- EFECTIVIDAD DE UNA INTERVENCIÓN BREVE PARA FORTALECER LA RESILIENCIA EN PROFESIONALES DE ENFERMERÍA

- Evaluar los efectos de una intervención breve en Atención Plena y Compasión sobre la capacidad de resiliencia, atención plena y el desgaste por empatía en profesionales de enfermería
- RELIABILITY AND ADVERSE EFFECTS OF DORSOGLUTEAL INTRAMUSCULAR INJECTION VERSUS VENTROGLUTEAL INTRAMUSCULAR INJECTION: A SYSTEMATIC REVIEW AND METANALYSIS.
 - Evaluate and summarise all the available evidence comparing VS and DS to provide recommendations for selection of intramuscular gluteal site injections. The aim was to determine the reliability (potential intramuscular injection) and adverse effect in VS and DS.
- CARGA DE TRABAJO MENTAL EN EL APRENDIZAJE DE LA CANALIZACIÓN DE VÍA VENOSA PERIFÉRICA A TRAVÉS DE ECOGRAFÍA
 - Evaluar la carga de trabajo mental que supone la adquisición de destrezas y conocimientos para la canalización de una vía periférica a través de ecografía.
 - Determinar áreas de mejora en la formación competencial para la canalización de vías venosas periféricas en el ámbito clínico.
- VALIDACIÓN DE CRITERIO Y CONSTRUCTO DEL DIAGNÓSTICO DE ENFERMERÍA "TRASTORNO DEL PATRÓN DE SUEÑO" EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
 - Realizar una validación de criterio y de constructo del Diagnóstico de Enfermería "Trastorno del patrón del sueño"
- EFECTIVIDAD DE UNA INTERVENCIÓN PSICOEDUCATIVA ONLINE PARA DISMINUIR LA ANSIEDAD
 - Evaluar la efectividad de una actividad psicoeducativa on-line, liderada por profesionales de enfermería, en la disminución de la ansiedad en mujeres consumidoras de benzodicepinas en el ámbito comunitario
- PROYECTOS EN FASE DE DISEÑO
 - Gafas de realidad virtual para el manejo del dolor en Peditría
 - Validación de criterio trastorno sueño
 - Efectividad de una intervención psicoeducativa para disminuir el estrés en profesionales sanitarios del ámbito hospitalario.

7. ÁREA DE INMUNOLOGÍA, MICROBIOLOGÍA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS

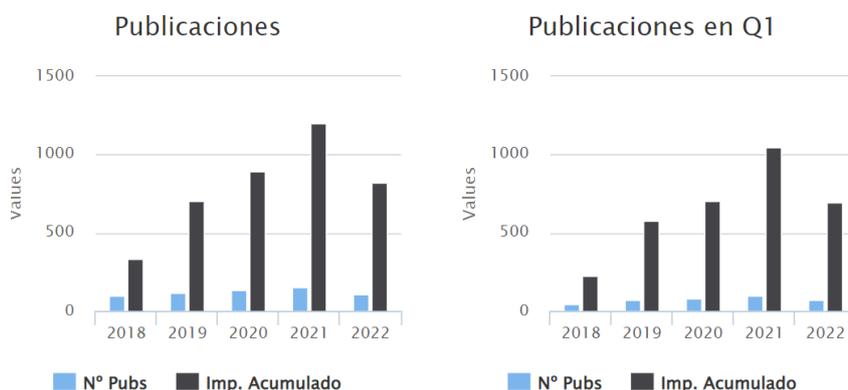
- Coordinador: Miguel Blanquer Blanquer
- Facultativo Especialista en Hematología en el HCUVA. Profesor Asociado, departamento de Medicina de la Universidad de Murcia. Investigador Principal del grupo de Trasplante Hematopoyético/Terapia Celular del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Servicio de Inmunología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Campus Ciencias de la Salud.
 - Teléfono: 968 395 379; 968 369 738; 968 369 692 y 968 369 054
 - E-mail: miguelblanquer@gmail.com

En el área 6 están integrados 9 grupos de investigación, 3 son consolidados (C006, C060, C061), 4 son emergentes (C062, C063, E162 y E163) y dos clínicos asociados (E161 y E164). De los 9 grupos que conforman el área 6, cinco hacen investigación traslacional, sobre una base de investigación básica y clínica (C006, C061, C062, E161 y E163), dos están dedicados a la investigación básica y experimental (C060, C063). Actualmente, el grupo E160 es el resultado de la fusión con el grupo (anteriormente existente) C062 cuya temática es similar y con el fin de crear un grupo más potente, ya que ambos responsables de grupo se han jubilado. Con las métricas de los últimos 5 años, y las recomendaciones del CCE el grupo C063 ha pasado de consolidado a ser emergente.

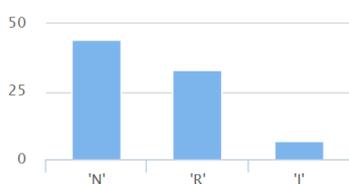
Área 6. Inmunología, Microbiología y Enfermedades Infecciosas		
Tipología Grupo	Nombre de grupo	Responsable de grupo
Consolidados		
C006	Inmunología e Inmunotolerancia en Trasplantes y Enfermedades de Base Inmunológica	Alfredo Minguela Puras
C060	Inmunidad, Inflamación y Cáncer	Victoriano Mulero Méndez
C061	Trasplante Hematopoyético / Terapia Celular	Jose María Moraleda Jiménez
Emergentes		
E160	Patología Infecciosa, Microbiología Clínica y Medicina Tropical	Genoveva Yagüe Guirao

C063	Inmunidad Innata en la Salud y la Enfermedad	María Concepción Martínez-Esparza Alvargonzález
E162	Autofagia, Respuesta Inmune y Tolerancia en procesos patológicos	Rut Valdor Alonso
E163	Bioingeniería Tisular y Medicina Regenerativa	Francisco Martínez Martínez
Clínicos Asociados		
E161	Oncología Clínica y Traslacional	José Luis Alonso Romero
E164	Farmacia Clínica y Terapéutica	Alberto Espuny Miro

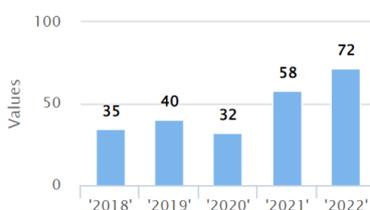
La viabilidad del Área se sustenta en un total de 1479 artículos (494 en Q1) y un factor impacto acumulado de 6027.550 entre 2007 y 2021. A continuación resumimos la producción científica del área en los últimos 5 años:



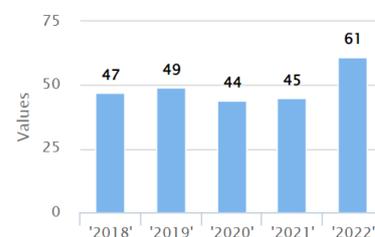
Proyectos de Investigación por ámbito (Regional, Nacional, Internacional) últimos 5 años



Estudios de investigación clínica por año últimos 5 años

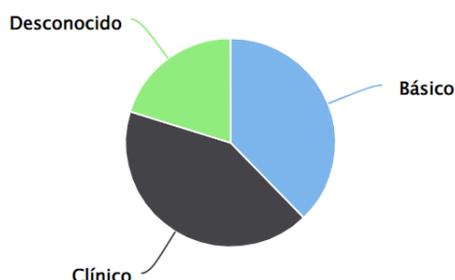


Colaboración privada por año últimos 5 años

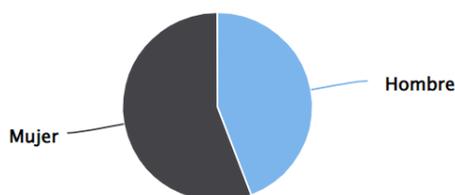


El área 6 cuenta con un 40% de investigadores clínicos y un balance de género entre su comunidad investigadora:

Miembros por actividad
asistencial



Miembros por sexo



En la actualidad el área cuenta con 27 investigadores principales que han tenido responsabilidades en proyectos de investigación relacionados con las líneas del Área 6. Igualmente en la participación en REDES (REDGIT, RED de Centros de Trasplantes, RICET, TERcel) CIBEREHD y en Proyectos multicéntricos con investigadores españoles y extranjeros y Proyectos de Excelencia Séneca. El área cuenta además con 28 investigadores responsables de ensayos clínicos, 55 investigadores colaboradores, 16 investigadores post-doctorales, 12 investigadores pre-doctorales, 14 técnicos de apoyo a la investigación, 4 alumnos de post-grado y un investigador honorífico.

La financiación del área en ese periodo se ha sustentado en 132 proyectos de diversas convocatorias, 443 estudios de investigación clínica, y 307 contratos privados.

Igualmente, importante es la capacidad de formación con un total de 246 tesis defendidas en el periodo 2007-2021.

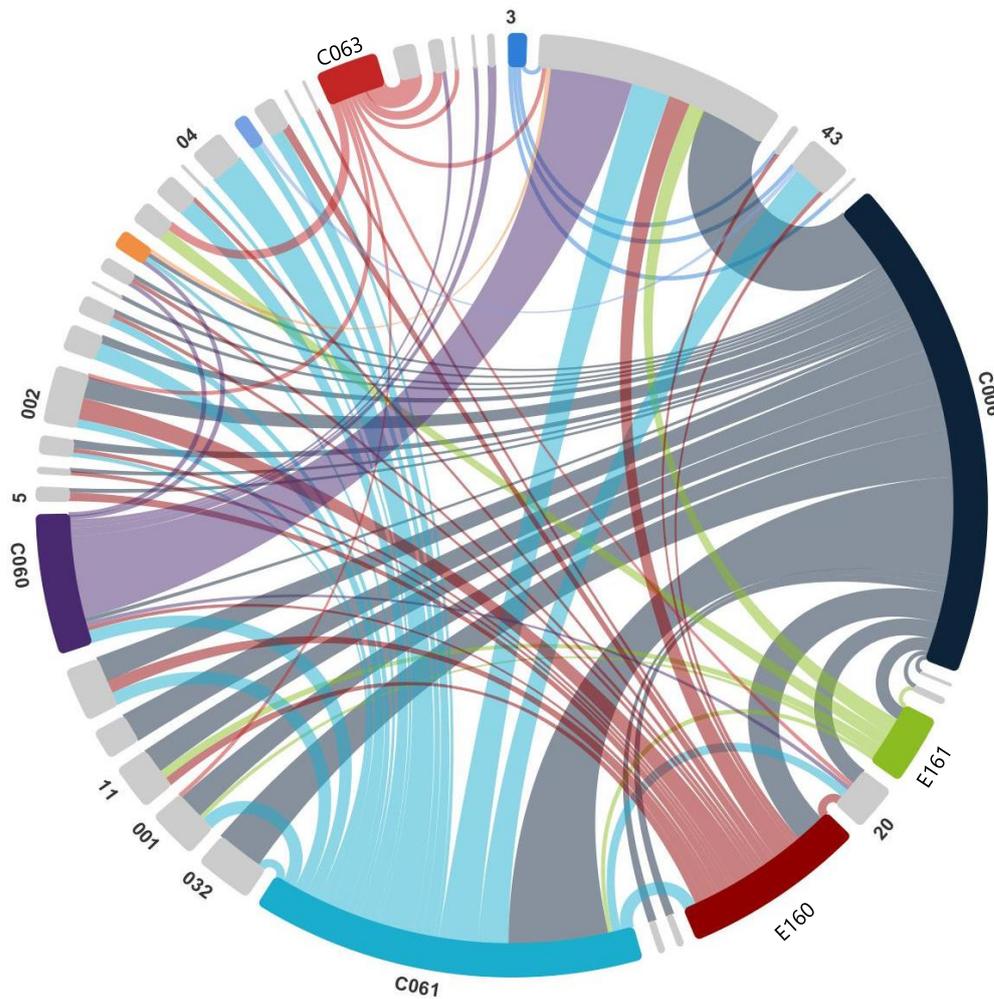
Líneas de investigación estratégicas priorizadas

Las líneas de actividad científica del Área pivotan en torno al estudio de los mecanismos celulares, moleculares y factores inmunológicos responsables de mantener el equilibrio y la funcionalidad de los Sistemas Inmunitario y Hematopoyético y de sus disfunciones causantes de enfermedad. Igualmente investiga sobre agentes agresores microbianos, alérgicos, autoinmunes o tumorales y sobre terapias reparadoras, especialmente terapia celular. Como se ha mencionado, en la actualidad la investigación de todos los grupos de área tiene un carácter traslacional, básico y clínico.

- Estudio de la acción del sistema inmune en el trasplante de órganos, el establecimiento de neoplasias y las patologías inflamatorias y de base autoinmune, incluyendo su papel en la reproducción con especial foco en la endometriosis.
- Caracterización de las inmunodeficiencias y su implicación en su pronóstico y tratamiento, incluyendo las inmunodeficiencias adquiridas especialmente por infección por VIH.
- Estudiar el impacto de la inflamación en enfermedades hematológicas, con especial atención al inflammasoma.
- Identificar nuevos marcadores de pronóstico y dianas terapéuticas para la psoriasis y la dermatitis atópica.
- Generar modelos de enfermedades raras en pez cebra para confirmar variantes patogénicas e identificar medicamentos huérfanos.
- Estudiar la implicación de los pericitos y la autofagia en la fisiopatología del glioblastoma.
- Estudiar la osteointegración de biomateriales e implantes.
- Generar tratamientos de terapias avanzadas a partir de estudios preclínicos derivados de los resultados de las líneas de investigación del grupo.
- Desarrollar nuevos fármacos antiinflamatorios y anti-tumorales tanto en fase preclínica como clínica.
- Análisis farmacológico de los tratamientos estudiados y del uso de medicamentos hospitalarios.
- Estudiar el perfil microbiológico hospitalario y la eficacia de las medidas implementadas para mejorarlo, con especial foco en las enterobacterias con genes codificadores de BLEEs y de resistencia a fluoroquinolonas, micobacterias, nocardias y corinebacterias, así como la enfermedad de Chagas y la leishmaniosis.

Interacciones entre los grupos del Área y con otras Áreas

Como se puede observar en el gráfico, en los últimos 5 años existe una intensa interacción entre los grupos que conforman el Área 6, que se manifiesta por ejemplo al tener publicaciones conjuntas. De forma similar hay una intensa colaboración de diferentes grupos de nuestra área con otros integrados en otras áreas del IMIB. En el siguiente esquema se muestran las interacciones de los grupos de investigación del Área 6, representadas por el número de publicaciones conjuntas con otros grupos durante los últimos 5 años:



C006: Inmunología e Inmunotolerancia en Trasplantes y Enfermedades de Base Inmunológica
E161: Oncología Clínica y Traslacional
C061: Trasplante Hematopoyético / Terapia Celular
E160: Patología Infecciosa, Microbiología Clínica y Medicina Tropical
C063: Inmunidad Innata en la Salud y la Enfermedad
C060: Inmunidad, Inflamación y Cáncer

Objetivos científicos del área

1. Aumentar la captación de fondos nacionales e internacionales.
2. Aumentar el número y calidad de las publicaciones.

3. Aumentar la investigación clínica, especialmente en ensayos clínicos fase I.
4. Consolidar la generación y participación en ensayos clínicos traslacionales no promocionados por la industria.
5. Fomentar la traslación de resultados mediante la generación de patentes.

Además, se prevé que puedan surgir nuevas en un futuro inmediato, gracias a la vinculación más estrecha de los grupos dentro del Área 6. Esta perspectiva de nuevas colaboraciones se recoge en la Figura 1, que figura al final de esta memoria.

Previsión de desarrollo

LÍNEA 1. Se implementará el estudio de mecanismos de tolerancia sobre los siguientes aspectos:

- Papel de las interacciones que regulan la educación de las células Natural Killer (NK) en la inmunobiología de las células NK y su relevancia en la respuesta antitumoral.
- Mejora de las terapéicas anti-leucémicas basadas en células NK mejorando los algoritmos de selección de los donantes basados en las interacciones KIR/ligando.
- Estudio del papel de las células NK y las interacciones KIR/ligando en la patología reproductiva, con especial atención al aborto de repetición.
- Utilidad de la citometría de flujo en el diagnóstico y pronóstico de la patología intersticial pulmonar a través del estudio del contenido celular del lavado broncoalveolar mediante citometría de flujo
- Papel de los anticuerpos donantes específicos en la evolución clínica de los trasplantes renales, investigando las causas de su generación y las mejores prácticas para su monitorización y tratamiento.
- Estudio de la inmunoactivación celular en pacientes HIV estables tratados con terapia TAR y su repercusión en las patologías no SIDA, con especial énfasis en las patologías cardiovasculares y neurocognitivas.

LÍNEA 2. Pretende avanzar en:

- Refractariedad a terapias inmunomoduladoras.
- Marcadores inmunológicos de cirrosis.
- Implementar estudios moleculares de inmunodeficiencias, su transferencia a registros y publicación de nuevos hallazgos inmunogenéticos.

LÍNEA 3. Se ha previsto complementar la línea mediante los siguientes nuevos estudios:

- Nuevos genes del complejo LCR (en especial LILR).
- Células NK y mecanismos inmunológicos en cáncer infantil.

- Células NK y T KIR en inmunotolerancia y senescencia.
- Mecanismos inmunológicos de resistencia a la insulina.

LINEA 4. Pretende avanzar en:

- La mejora de sus líneas actuales.
- Identificación de las dianas moleculares de la acción anti-inflamatoria de nuevos agentes de síntesis orgánica.

LINEA 5. Busca implementar:

- El diagnóstico, la prevención y la terapéutica de la enfermedad de Chagas.
- El buen uso de antimicrobianos.
- Impulsar la aplicabilidad tecnológica de hallazgos en *Trypanosoma cruzi*.

LINEA 6. Espera consolidar y progresar los siguientes aspectos:

- En el estudio de células madre adultas.
- Extender la terapia celular a más patologías.
- Abordar la ingeniería tisular para terapia celular.
- Papel inmunomodulador de la terapia celular.

7.1. Inmunología e Inmunotolerancia en Trasplantes y Enfermedades de Base Inmunológica

Código y nombre del grupo:

C006 – Inmunología e Inmunotolerancia en Trasplantes y Enfermedades de Base Inmunológica

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Alfredo Minguela Puras
- Jefe de Sección de Inmunología del HCUVA. Doctor en Inmunología. Investigador Principal del grupo de Inmunología e Inmunotolerancia en Trasplantes y Enfermedades de base Inmunológica del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Servicio de Inmunología. Hospital Clínico Universitario Virgen de
 - Teléfono: 968 395 379; 968 369 738; 968 369 692 y 968 369 054
 - E-mail: alfredo.minguela@carm.es; manuel.muro@carm.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

El objetivo de la actividad asistencial e investigadora del grupo del Servicio de Inmunología del HCUVA es el análisis celular, molecular y genético de los componentes de la respuesta inmunitaria, en condiciones fisiológicas y en diversas situaciones patológicas. En colaboración con otros grupos de investigación y servicios asistenciales, los estudios se orientan a la detección tanto de biomarcadores que faciliten la medicina personalizada, como de potenciales dianas terapéuticas que puedan ser la base de nuevas terapias inmunológicas.

Para ello se desarrollan las siguientes líneas de investigación:

Línea 1: Inmunogenética e inmunoregulación de la respuesta inmunitaria en trasplante, cáncer y enfermedades de base inmunológica.

- **Trasplante:** estudio de los mediadores celulares, serológicos, transcriptómicos, genómicos y moleculares que regulan la aceptación o el rechazo celular o mediado por anticuerpos de los injertos.

- **Cáncer:** caracterización celular, molecular y genética tanto de la célula tumoral como de los mediadores de la respuesta anti-tumoral, con especial interés en las interacciones receptor/ligando de linfocitos T y NK.
- **Patología inflamatoria y autoinmunitaria:** inmunogenética y biomarcadores en patología reumatológica, dermatológica, neumológica, neurodegenerativa, digestiva, fibromialgia, etc.
- **Patología de la reproducción:** caracterización celular y molecular de las células inmunitarias del endometrio y su papel en los fallos reproductivos.

Línea 2: Inmunodeficiencia, infección y respuesta inmunitaria.

- **Inmunodeficiencia:** caracterización molecular y genética de inmunodeficiencias primarias y su repercusión en el diagnóstico, tratamiento y evolución clínica.
- **HIV y otras infecciones virales:** investigación y ensayos clínicos para evaluar marcadores de inmunoadactivación e inmunosenescencia y su relación con la progresión de la enfermedad y aparición de complicaciones infecciosas y no infecciosas (<http://www.vih.imib.es>).
- **Sepsis:** evaluación de biomarcadores de utilidad diagnóstica y pronóstica, así como de las alteraciones inmunológicas y su repercusión clínica.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA (ÁREA 5)	1	4,55
BIOMEMBRANAS Y SEÑALIZACIÓN CELULAR (ÁREA 7)	1	6,13
INTEGRACIÓN MORFOFUNCIONAL DE CÉLULAS Y TEJIDOS (ÁREA 1)	2	9,17
ONCOLOGÍA CLÍNICA Y TRASLACIONAL (ÁREA 6)	3	21,71
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN RADIOLOGÍA (ÁREA 7)	3	10,79
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	18	87,73
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	15	60,72
ODONTOLOGÍA (ÁREA 3)	4	12,82
HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL (ÁREA 1)	8	41,86
TERAPIAS MOLECULARES Y BIOMARCADORES DE TUMORES SÓLIDOS (ÁREA 1)	5	28,03
PATOLOGÍA INFECCIOSA, MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Y MEDICINA TROPICAL (ÁREA 6)	4	11,52
INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN CIRUGÍA CARDIOVASCULAR (ÁREA 2)	6	23,60
MEDICINA LEGAL Y FORENSE. LEGISLACION SANITARIA (ÁREA 5)	5	13,80
INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA (ÁREA 5)	1	0,00
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	3	11,38
BIOLOGÍA MOLECULAR DE SISTEMAS (ÁREA 7)	1	2,73
METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD (ÁREA 5)	1	3,39
PATOLOGÍA MOLECULAR Y FARMACOGENÉTICA (ÁREA 1)	3	11,51
CARDIOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	4	16,29
INMUNIDAD INNATA EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD (ÁREA 6)	1	3,33
OBESIDAD Y METABOLISMO (ÁREA 3)	1	2,47

NUTRICIÓN (ÁREA 3)	1	3,20
BASES CLÍNICAS, TECNOLÓGICAS, CELULARES Y MOLECULARES EN MEDICINA DIGESTIVA (ÁREA 3)	1	3,20
TECNOLOGÍAS DE MODELADO, PROCESAMIENTO Y GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO (ÁREA 7)	1	3,27
AUTOFAGIA, RESPUESTA INMUNE Y TOLERANCIA EN PROCESOS PATOLÓGICOS (ÁREA 6)	1	6,68

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Grupo del Dr. Carlos López Larrea en Oviedo. Inmunovigilancia de células NK en leucemia mieloide aguda.
- Laboratorio de Hematología, Hospital Sant Joan de Déu Barcelona (Dra. Mireia Camós).
- Grupo del Dr. Francisco Galindo, Universitat Jaume I de Castellón, Departamento de Química Inorgánica y Orgánica.
- Group of Leukemia of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP).
- Consorcio Europeo "Immunological incompatibility as a basis for cancer curing and vaccination (MINOTAUR)" H2020-FET-OPEN-2019 (Proposal ID: SEP-210628559).
- Grupo del Profesor Marcelo Fernandez-Vila dentro del "HLA Covid19 Consortium". Research Collaboration with the Universities of Stanford (Stanford School of Medicine) and Colorado (Anschutz Medical Campus), ASHI and GETHIT-SEI. Project: "SARS-CoV-2-INMU".
- Grupo de la Dra. Blanca Espinet del "Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques" del IMIM-Hospital del Mar, y con el "Institute of Applied Biosciences" at CERTH from Thessaloniki (project "MEDGENET, Medical Genomics and Epigenomics Network" by the EU).
- Coordinación con el Grupo GETHIT-SEI para la evaluación de dd-cfDNA en pacientes trasplantados renales.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Se continuará profundizando en las líneas arriba reseñadas con el principal objetivo de identificar biomarcadores de utilidad diagnóstica y pronóstica. Continuar mejorando los algoritmos de selección de donantes que ofrezcan posibilidades terapéuticas con células NK aloreactivas, mediante trasplante de médula ósea, a pacientes refractarios a otros tipos de tratamientos.

En colaboración con el Servicio de Neumología del HCUVA se buscarán biomarcadores celulares en muestras de lavado broncoalveolar que orienten el diagnóstico y pronóstico del complejo y diverso grupo de patologías intersticiales del pulmón.

Ayudar a desarrollar la unidad de reproducción del HCUVA realizando estudios inmunológicos que ayuden a determinar las causas de infertilidad y que ofrezca un sistema de selección de doantes de espermia idóneos para favorecer la reproducción.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

- Grupo de Neumología (Dr. José Ros) para el estudio de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón.
- Grupos de Urología de 5 hospitales de la región de Murcia, a través de un nuevo proyecto de la fundación Séneca concedido en 2019.
- Del DEPARTAMENTO DE SANIDAD ANIMAL de la Universidad de Murcia. Estudio de leishmaniasis en donantes y receptores de órganos. IP. Dr. Manuel Muro.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Definición de nuevos marcadores predictivos de daño y supervivencia en trasplantes a corto y largo plazo.
- Definición de grupos de riesgo inmunológico en pacientes con cáncer sólido y hematológico.
- Identificación de donantes de médula ósea que maximicen la respuesta injerto contra tumor, para ofrecer tratamientos alternativos a pacientes refractarios a las terapias convencionales.
- Papel de la expresión de receptores KIR y su interacción con ligandos en enfermedades inmunohepatopoyéticas, tumorales y autoinmunitarias.
- Identificación de biomarcadores que ayuden a los Neumólogos a la correcta catalogación de la patología intersticial difusa, que oriente el mejor tratamiento y ofrezca una predicción sobre la evolución clínica de los pacientes.
- Aplicación y utilidad en la práctica clínica de todos los posibles avances aquí reseñados.
- Inducción de respuesta inmunológica como vía de curación del cáncer.

7.2. Inmunidad, Inflamación y Cáncer

Código y nombre del grupo:

C060 – Inmunidad, Inflamación y Cáncer

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Victoriano Mulero Méndez
- Catedrático de la Universidad de Murcia, departamento de Biología Celular e Histología. Investigador Principal del grupo de Inmunidad, Inflamación y Cáncer del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Departamento de Biología Celular e Histología, Facultad de Biología, Universidad de Murcia. 30100 Murcia
 - Teléfono: 868 887 581
 - E-mail: vmulero@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Desarrollo de modelos de psoriasis y dermatitis atópica en pez cebra para la identificación de nuevos biomarcadores de pronóstico y dianas terapéuticas.
- Desarrollo de modelos de leucemia en pez cebra para la identificación de nuevos biomarcadores de pronóstico y dianas terapéuticas.
- Desarrollo de modelos de en pez cebra para el estudio del inflammasoma y la identificación de nuevos interactores del mismo implicados en enfermedades infecciosas.
- Desarrollo de modelos de en pez cebra para el estudio del inflammasoma y la identificación de nuevos interactores del mismo implicados en las enfermedades sanguíneas, especialmente anemia.
- Estudio de enfermedades raras infantiles. Identificación de mutaciones patogénicas y desarrollo de fármacos para medicina de precisión.
- Identificación de nuevas drogas para el tratamiento de la psoriasis, dermatitis atópica y anemia mediante escrutinio a gran escala en pez cebra.
- Estudio del papel del microbiota nasal en la respuesta antiviral frente a SARS-COV-2 y su papel en la mayor susceptibilidad de los ancianos a la COVID-19.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	14	118,11
CONTROL MOLECULAR DE LA PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN (ÁREA 1)	1	8,03
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	1	3,52
FISIOTERAPIA Y DISCAPACIDAD (ÁREA 5)	1	3,64

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Colaboramos con numerosos grupos de investigación en todo el mundo como atestiguan las publicaciones conjuntas, destacando los grupos de Dr. L Zon (Universidad de Harvard, EEUU), Dr. D. Traver (Universidad de San Diego, EEUU), Dr. M Mione, (Universidad de Trento, Italia), Dr. S. Renshaw (Universidad de Sheffield, UK), Drs. A. Meijer and H. Spaink (Universidad de Leiden Holanda), y Dr. C. Lachaud (INSERM, Francia).

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Utilización del pez cebra (*Danio rerio*) como modelo para profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en desarrollo de la psoriasis, dermatitis atópica, leucemia, y anemia asociada a inflamación crónica. Estamos especialmente interesados en el impacto del metabolismo en desarrollo de estas enfermedades y en la búsqueda de nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas que permitan una medicina de precisión. Este aspecto es especialmente relevante en el caso de las enfermedades raras que estamos estudiando. Además, pretendemos estudiar el impacto del microbiota en desarrollo de las enfermedades inflamatorias crónicas e infecciosas, un aspecto de enorme interés que es todavía muy desconocido, pero puede abrir nuevas alternativas terapéuticas. El modelo que usamos nos permite la manipulación genética sencilla, la visualización mediante fluorescencia de cualquier proceso biológico en un animal vertebrado completo, y la identificación de nuevos fármacos mediante escrutinio a gran escala, lo que lo hace un complemento ideal a otros modelos clásicos, como el ratón. Nuestro grupo tiene un componente traslacional, ya que integra a 2 dermatólogos y un reumatólogo, todos ellos del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Grupos clínicos de hematología, terapia celular y cáncer.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Identificación de nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, infecciosas, autoinmunitarias y cáncer.
- Identificación de nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, infecciosas autoinmunitarias y cáncer.
- Identificación de variantes patogénicas en enfermedades raras y desarrollo de fármacos para medicina de precisión.

7.3. Trasplante Hematopoyético / Terapia Celular

Código y nombre del grupo:

C061 – Trasplante Hematopoyético / Terapia Celular

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: José M^a Moraleda Jiménez
- Catedrático de la Universidad de Murcia, departamento de Medicina. Jefe de Servicio de Hematología del HCUVA. Investigador Principal del grupo de Trasplante Hematopoyético/Terapia Celular del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Servicio Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Carretera Madrid-Cartagena. 30120. El Palmar. Murcia. Universidad de Murcia, facultad de medicina, campus ciencias de la salud.
 - Teléfono: 968 369 532
 - E-mail: jmoraled@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

1. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) para el tratamiento de enfermedades hematológicas y neoplásicas, y las complicaciones derivadas del mismo. En este contexto el grupo investiga el efecto inmunomodulador y antineoplásico de los diferentes componentes celulares del injerto hematopoyético, particularmente las células NK y otras subpoblaciones linfoides
2. Inducción de inmunotolerancia mediada por células y moléculas biológicas.
3. Terapias avanzadas.
 - 3a. Terapia celular. Estudios preclínicos y ensayos clínicos para evaluar el potencial terapéutico de las células mesenquimales estromales adultas y perinatales, de diferentes fuentes, o sus vesículas extracelulares en:
 - Enfermedades neurodegenerativas: Esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple.
 - Enfermedades osteoarticulares, osteonecrosis, pseudoartrosis, osteoporosis, artritis reumatoide.
 - Enfermedad injerto contra huésped. Fallo de injerto. Citopenias inmunes.
 - Sepsis abdominal.
 - Rechazo de trasplantes de órganos sólidos.

- Hemofilia.
- Isquemia de miembros inferiores..
- Epitelización de grandes heridas.
- Retinitis pigmentosa y glaucoma.
- Enfermedades metabólicas y de depósito.

3b.Terapia con células CAR-T. Ensayos clínicos para evaluar el potencial terapéutico de las células CAR-T en hemopatías leucemias, linfomas y mieloma.

4. Hematología Clínica. Realización de investigación clínica (ensayos clínicos) para el tratamiento de hemopatías malignas, como mieloma múltiple, linfoma, leucemias y síndromes mielodisplásicos. También en hemoglobinopatías y trastornos de la coagulación, particularmente la hemofilia.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	8	43,65
PATOLOGÍA MOLECULAR Y FARMACOGENÉTICA (ÁREA 1)	4	23,07
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	18	87,73
FISIOLOGÍA MÉDICA (ÁREA 2)	1	3,62
NEUROCIENCIA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 4)	6	18,03
OFTALMOLOGÍA EXPERIMENTAL (ÁREA 4)	5	23,67
HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL (ÁREA 1)	3	31,59
METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD (ÁREA 5)	1	3,22
PATOLOGÍA INFECCIOSA, MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Y MEDICINA TROPICAL (ÁREA 6)	3	10,61
INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN CIRUGÍA CARDIOVASCULAR (ÁREA 2)	3	14,74
CARDIOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	3	10,76
ODONTOLOGÍA (ÁREA 3)	2	5,70
ODONTOLOGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA (ÁREA 3)	2	5,56
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN RADIOLOGÍA (ÁREA 7)	2	8,74
SALUD MEDIOAMBIENTAL PEDIÁTRICA (ÁREA 5)	4	16,95
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	2	9,96
CONTROL MOLECULAR DE LA PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN (ÁREA 1)	1	0,68
NEUROINTERVENCIONISMO (ÁREA 4)	1	4,34
CUIDADOS ENFERMEROS AVANZADOS (ÁREA 5)	1	3,11
AUTOFAGIA, RESPUESTA INMUNE Y TOLERANCIA EN PROCESOS PATOLÓGICOS (ÁREA 6)	1	6,68
ONCOLOGÍA CLÍNICA Y TRASLACIONAL (ÁREA 6)	1	8,11

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Actualmente se llevan a cabo proyectos de colaboración con los siguientes grupos:

- Proyecto: ensayo clínico de TC en isquemia crítica de extremidades inferiores. En colaboración con la Prof. Damián García Olmo de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid.
- Proyecto: fucosilación de células mesenquimales estromales (MSC) o de sus vesículas extracelulares. En colaboración con el Prof. Robert Sackstein (Universidad Internacional de Florida, EEUU), Mariano García Arranz (Fundación Jiménez Díaz), Fermín Sanchez Guijo (Hospital Universitario de Salamanca) y Agustín G. Zapata (Universidad Complutense de Madrid). El desarrollo de esta técnica permitirá mejorar la migración y anidamiento de las CMM o sus vesículas extracelulares a los tejidos dañados, y su eficacia clínica en diferentes modelos preclínicos de enfermedades tales como la enfermedad injerto contra huésped, sepsis abdominal u osteoporosis.
- Proyecto: ensayo clínico de infusión intramuscular de células madre hematopoyéticas de medula ósea autóloga en pacientes con ELA. En colaboración con el Dr. Carlos Martín Estefanía Hospital Universitario de San Juan (Alicante) y de los Drs. Emilio Geijo-Berrientos y Carlos Pastore, Depto. Fisiología, UMH.
- Proyecto: estudio fase 2 de la infusión de linfocitos T diferenciados autólogos de sangre periférica expandidos y transducidos con un lentivirus para expresar un receptor antigénico quimérico con especificidad anti-CD19 (A3B1) conjugado con las regiones coestimuladoras 4-1BB y CD3z (células ARI-0001) en pacientes con leucemia linfoblástica aguda CD19+ resistente o refractaria a tratamiento. Código del protocolo: CART19-BE-02 Código EudraCT: 2019-003038-17. En colaboración con el Dr Jordi Esteve (IP) del Hospital Clinic de Barcelona, IDIBAPS.
- Proyecto: estudio piloto de la infusión de linfocitos T autólogos diferenciados de sangre periférica expandidos y transducidos con un lentivirus para expresar un receptor antigénico quimérico con especificidad anti-BCMA (TNFRSF17) humanizado y conjugado con la región coestimuladora 4-1BB y de transmisión de señal CD3z (ARI0002h) en pacientes con mieloma múltiple recaído o refractario con tratamiento previo con inhibidor de proteasoma, inmunomodulador y anticuerpo anti-CD38. Código del protocolo: CARTBCMA-HCB-01. EudraCT: 2019-001472-11. En colaboración con el Dr Carlos Fernandez de Larrea (IP), del Hospital Clinic de Barcelona, IDIBAPS.
- Proyecto: estudio piloto de infusión de CAR dual, antiCD19 y anti-BCMA, en pacientes con linfoma B difuso de células grandes R/R. En colaboración con el Dr Julio Delgado (IP), del Hospital Clinic de Barcelona, IDIBAPS.
- Red de Terapia Celular (TerCel). Formamos parte de esta Red de investigación cooperativa del ISCIII desde 2006 y desde el año 2011 el Dr Moraleda es el coordinador nacional. Nuestra colaboración es estrecha con muchos de los 32 grupos de la Red, con los cuales intercambiamos conocimientos tecnológicos y científicos, estancias educativas y

desarrollo de cursos de formación, como el de Trasplante y Terapia Celular, que realizamos anualmente con la Universidad de Murcia y el Instituto de Salud Carlos III. Desde 2022 la Red se denomina RICORS-TeraV, a la que se han incorporado grupos de investigación de excelencia en terapias avanzadas, con los que mantenemos colaboraciones. Entre ellas cabe destacar los ensayos clínicos de terapia celular para pacientes con isquemia crítica de extremidades inferiores (NOMA), y para pacientes con artrosis de rodilla (ARTROCEL).

- Grupo Europeo de Trasplante y Terapia Celular (EBMT), Grupo norteamericano de Trasplante y Terapia celular (ASTCT) y Grupos españoles de trasplante (GETH, GELTAMO): tanto a nivel europeo como español, nuestro grupo colabora activamente en muchos estudios de investigación clínica y básica relacionados con el trasplante hematopoyético y sus complicaciones.
- Proyecto Defacovid. Investigación del Defibrotide como tratamiento del distrés respiratorio del COVID-19. En colaboración con el hospital clinic de Barcelona, el hospital clínico de Salamanca, el hospital Morales Meseguer, el hospital Santa Lucía y el hospital Reina Sofía, así como con el Prof. Paul Richardson del Dana Farber.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Profundizar en el conocimiento de las células madre adultas y su mecanismo de acción, y de las células madre neoplásicas, utilizando modelos animales como el pez cebra.
- Extender la investigación en terapia celular somática a nuevas patologías, como las enfermedades inflamatorias, autoinmunes o la cicatrización, según las necesidades clínicas que surjan en nuestro entorno hospitalario, la inquietud de nuevos grupos de investigadores con los que podamos colaborar, y los desarrollos de los datos que se obtengan de las investigaciones en curso.
- Ampliar la investigación en inmunoterapia con células modificadas genéticamente (CAR), con nuevos desarrollos y manufacturas innovadoras, que mejoren seguridad eficacia y nuevas indicaciones.
- Diseño de nuevos materiales biológicos para ingeniería tisular.
- Terapia génica y nuevos fármacos dirigidos a diana, en hemofilia y anemias congénitas.
- Producción de hemoderivados. Producción de factores inmunomoduladores/tróficos derivados de las plaquetas y del plasma.
- Iniciaremos colaboraciones para continuar investigación traslacional en diferentes aspectos terapéuticos de la Hematología y Hemoterapia, y de la Oncología.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Prevedemos colaborar con varios grupos de ciencia básica que nos ayuden a profundizar en el conocimiento de los mecanismos de acción de la terapia celular en diferentes patologías:

- Grupo de Autofagia, respuesta inmune y tolerancia en procesos patológicos (Dr. Rut Valdor). Proyectos con distintas estrategias terapéuticas (terapia celular y farmacológica) moduladoras de la autofagia en cáncer de glioblastoma y su nicho perivascular.
- Grupo de Neurociencias de la Universidad de Murcia (Prof Luis Puelles).
- Grupo de Oftalmología Experimental (Prof. Manuel Vidal).
- Grupo de Biología Celular/Histología (Prof Luis M. Pastor). Grupo C007.
- Grupo de Cirugía Digestiva, Endocrina y Trasplante de Órganos Abdominales (Prof. Pablo Ramírez, Dr. Pablo Pelegrín).
- Grupo Cirugía experimental HUVA y Dpto. Biología Celular Fac. Biología (Prof. Victoriano Mulero, Dra ML Cayuela).
- Plataformas de Genómica/Proteómica/Anatomía Patológica (Dr. A. Parrado, Dr. Esteban Orenes, Dr. Carlos M. Martínez).
- Grupo Ap. Digestivo (Prof Jose Antonio Pons).
- Grupo envejecimiento (Prof. Vicente Vicente Ortega).
- Grupo Cirugía Gral. (Prof. Pablo Ramírez).
- Grupo Hematología (Dr. Vicente Vicente García).
- Grupo de Oncología (Dr Jose Luis Alonso)
- IMIDA. Para el desarrollo de nuevos materiales de ingeniería celular.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Mejoras de la tecnología del trasplante hematopoyético que permita incrementar la seguridad y eficacia de esta técnica, ampliar sus indicaciones y reducir sus actuales complicaciones y su morbimortalidad.
- Desarrollo de nuevas terapias basadas en células mesenquimales estromales adultas y perinatales de diversas fuentes, en diferentes patologías que actualmente son motivo de estudio por nuestro grupo. Dado que algunas de estas patologías son muy prevalentes y

no tienen un tratamiento eficaz, nuestros resultados podrían tener un enorme impacto científico y socio-económico, en caso de ser positivos.

- Manufactura de células CAR y de su accesibilidad para el tratamiento de hemopatías malignas y eventualmente de tumores sólidos.
- Curación de pacientes con hemofilia y anemias congénitas con terapias génicas.
- Desarrollo de nuevas moléculas dirigidas a dianas moleculares para el tratamiento de hemopatías malignas y anemias congénitas o adquiridas.
- Producción de hemoderivados y productos mixtos, como plasma rico en plaquetas, en factores tróficos o en moléculas inmunomoduladoras a partir de células madre.
- En estas líneas de investigación se espera desarrollar nuevas tecnologías que permitan la obtención de patentes. De igual modo consideramos que dada la novedad de estas líneas de investigación, y su potencial aplicación, la financiación tanto pública como privada será más asequible. De hecho, la financiación obtenida por nuestro grupo en los últimos años ha sido relevante y se ha incrementado pese a las dificultades económicas del momento.

7.4. Patología Infecciosa, Microbiología Clínica y Medicina Tropical

Código y nombre del grupo:

C062 – Patología Infecciosa, Microbiología Clínica y Medicina Tropical

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Genoveva Yagüe Guirao
- Profesora Titular de la Universidad de Murcia, departamento de Genética y Microbiología. Facultativa adjunta de Microbiología y Parasitología del HCUVA. Investigadora Principal del grupo de Patología infecciosa, Microbiología clínica y Medicina Tropical del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca Servicio de microbiología y parasitología
 - Teléfono: 968395372
 - E-mail: gyague@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

1. Resistencia a antimicrobianos
 - Estudio de las bases moleculares de la resistencia a antibióticos (p. ej., daptomicina) en *Staphylococcus* spp.
 - Análisis de genes implicados, a través de la secuenciación completa del cromosoma en aislados clínicos y mutantes de laboratorios.
 - Análisis de lípidos de membrana y otros componentes de la envoltura celular, mediante técnicas de espectrometría de masas.
 - Infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes. Participación en estudios multicéntricos nacionales
 - Microbiología: Mecanismos de resistencia: Estudio GEIRAS-Cefiderocol; CARBA-MAP;..)
 - Infecciosas: FIS 2014, BLEE-Increment, FOSFO-MIC y ASTARTE
2. Proyecto NELA ("*Nutrition in EarlyLife and Asthma*").
 - a. Estudio de la microbiota (parejas madre-hijo/a) y su influencia en el desarrollo del asma.

- b. Caracterización de factores de virulencia, filogrupos y resistencia a antibióticos de aislados de *Escherichia coli* aislados de neonatos y madres
 - c. Efecto de la anemia gestacional en la microbiota de la madre e influencia en la colonización del lactante (PID2019-106693RB-I00; ENTIDAD: AGENCIA ESTATAL DE INVESTIGACIÓN)
 3. Investigación y desarrollo de una vacuna innovadora para la prevención y tratamiento de la leishmaniosis canina.
 4. Estudios sobre la epidemiología de la leishmaniasis canina y humana y de la ecología del vector flebotomino en la Región de Murcia.
 5. Enfermedad de Chagas
Red de Investigación Colaborativa en Enfermedades Tropicales (RICET) 2016/2020. Ref. RD16/0027/0016.)
 - Vigilancia y control de las enfermedades tropicales importadas por inmigrantes y viajeros y de las enfermedades emergentes/re-emergentes en España.
 - Diseño e implementación del Plan para la interrupción de la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas en la Región de Murcia.
 - Identificación de biomarcadores de enfermedad (pronóstico), eficacia terapéutica y factores de riesgo de la transmisión congénita de enfermedad de Chagas.
 - Identificación de marcadores clínico-inmunológicos del estado de la enfermedad de Chagas y de respuesta al tratamiento con benznidazolcon la finalidad de obtener marcadores con un buen valor predictivo para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.
 - Identificación de efectos adversos de la medicación utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Chagas
 6. Síndromes infecciosos:
 - Bacteriemia: Factores de riesgo y pronósticos (en especial por *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* coagulasa negativa y en poblaciones especiales –pacientes cirróticos y oncológicos). Análisis de la influencia de la vigilancia activa de bacteriemias por un equipo PROA y del papel del consultor infectólogo (del laboratorio de microbiología a la clínica).
 - Endocarditis Infecciosa: Estudio prospectivo de la cohorte de pacientes, conjuntamente con el grupo de trabajo nacional (grupo GAME). Participación en proyectos multicéntricos multidisciplinares:
 - Bacteriemia por *S. aureus* y ETE.
 - Tratamiento de pacientes con El enterocócica.

- Infecciones graves del pie diabético: Evaluación de los factores de riesgo y pronósticos Abordaje multidisciplinar y diseño e implementación de una Unidad de Pie Diabético.
 - Infecciones de piel-partes blandas en pacientes con patología vascular grave.
 - Infección protésica articular: abordaje multidisciplinar (puesta en marcha de sistema estandarizado de diagnóstico microbiológico mediante sonicación y protocolización del tratamiento antibiótico con abordaje quirúrgico).
 - Estudio del paciente con sepsis:
 - i. Diseño de un sistema de información para detección precoz y seguimiento de pacientes con sepsis en Urgencias
 - Papel del diagnóstico molecular en las infecciones de transmisión sexual. Dinamización del diagnóstico sindrómico en paciente con factores de riesgo y clínica de ITS.
7. Diseño, desarrollo e implementación de Programas para la Optimización del Uso hospitalario de antibióticos (PROA).
8. Estrongiloidiasis en la Vega Baja: estudio de casos autóctonos, evaluación de un programa de cribado, y seguimiento prospectivo de casos diagnosticados y tratados.
9. Esquistosomiasis y estrongiloidiasis: sensibilización, protocolización del diagnóstico de cribado y estandarización de tratamiento en pacientes con factor de riesgo epidemiológico.
10. Participación en grupos multicéntricos (SEMTSI/SEIMC-GEPI) de sensibilización, protocolización de diagnóstico y estandarización de tratamientos en pacientes con NTD.
11. Infecciones víricas:
- Infecciones por virus respiratorios en pediatría
 - Papel oncogénico del virus de papiloma humano (VPH) en distintas localizaciones anatómicas (anogenital, orofaríngea,...)
 - Infecciones víricas emergentes del SNC (parechovirus, enterovirus D68, A71)
 - Coronavirus:
 - Identificación de factores de mal pronóstico, ensayos clínicos terapéuticos, efectividad de las vacunas del COVID-19 frente a la enfermedad grave y la infección asintomática, impacto de la pandemia por COVID-19 en variables relacionadas con los estilos de vida, calidad de vida y morbilidad en la cohorte EPIC (FIS-2021).

- Integración de la secuenciación genómica en la vigilancia con el objetivo de detectar y monitorizar las variantes del SARS-CoV-2 de interés para la salud pública por un aumento de la transmisibilidad, aumento de la virulencia, disminución de la efectividad de las medidas de control, los tratamientos, los métodos diagnósticos o la inmunidad adquirida mediante infección previa o mediante vacunación
- Infección por el VIH
 - Bacteriemias en pacientes con infección por VIH
 - Estudio del estudio del papel de HLA G en las formas de expresión y patogenia de la infección por el VIH (Colaboración con el Departamento de Inmunología de la Universidad de Murcia)
 - Eventos cardiovasculares en pacientes con infección por VIH
 - Neoplasias en pacientes con infección por VIH

12.- Infecciones de transmisión sexual (ITS)

- Prevalencia de ITS en pacientes VIH y pacientes en PrEP
- Coordinación con Atención primaria para el diagnóstico y tratamiento de las ITS
- Prevalencia de resistencias en infecciones por *Mycoplasma genitalium* y *Neisseria gonorrhoeae*
- Participación en la cohorte SiPreP, de profilaxis pre exposición al VIH
- Promoción del diagnóstico precoz en diferentes ámbitos: Atención primaria(con la Consejería de Salud), Deja tu huella(Con el servicio de Urgencias), en diferentes servicios del hospital(Hospital sin C ni VIH)
- Proyecto "todos a una", atención integral a los pacientes VIH(coordinados con Ginecología, Dermatología)

13.- Hepatitis C

- Microeliminación del VHC en poblaciones vulnerables:
 - En el ambito de prisiones(en relación con centros penitenciarios Murcia I y Murcia II)
 - En el ámbito de consumo de drogas (en relación con el Centro de Atención de Drogodependencias de Murcia)

- En el contexto de chemsex

14.- Estudio de las interacciones patógeno-hospedador en infecciones con bacterias patógenas intracelulares. Disección de las rutas de señalización que culminan en la muerte celular del fagocito y evaluación de la repercusión que este evento de muerte celular tiene en la patogénesis de la infección.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas:

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
CARDIOLOGIA CLINICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	4	9,10
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	2	14,04
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	1	4,55
NUTRICION Y BROMATOLOGIA (ÁREA 3)	1	4,55
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	4	11,52
INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN CIRUGÍA CARDIOVASCULAR (ÁREA 2)	2	6,77
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	3	10,61
TERAPIAS MOLECULARES Y BIOMARCADORES DE TUMORES SÓLIDOS (ÁREA 1)	1	2,47
OBESIDAD Y METABOLISMO (ÁREA 3)	1	2,47
METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD (ÁREA 5)	1	6,07
SALUD MEDIOAMBIENTAL PEDIÁTRICA (ÁREA 5)	1	6,07
NEUROCIENCIA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 4)	1	3,11
CUIDADOS ENFERMEROS AVANZADOS (ÁREA 5)	1	3,11
CIRUGÍA ORTOPÉDICA INFANTIL Y RECONSTRUCTIVA ÓSEA (ÁREA 3)	1	0,00

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

En la actualidad se está colaborando mediante proyectos de investigación con los siguientes grupos:

1. Resistencia a antibióticos

- Resistencia a daptomicina en mutantes resistentes de *Staphylococcus aureus*: Grupo de Investigación Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. Prof. J.L. Muñoz Bellido
- Estudio de la composición lipídica de la pared celular de aislados clínicos de *Staphylococcus aureus*. Servicio de Microbiología. Hospital General de Valencia. Dra. C. Gimeno Cardona
- Participación en estudios multicéntricos europeos y nacionales coordinados por el Centro Nacional de Microbiología de resistencia a carbapenemes en

- Enterobacteriales* (Dr. Jesús Otero) y el GEIRAS (Grupo estudio de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria) de la SEIMC (Sociedad española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (Dra. E. Cercenado)
- Participación en estudios multicéntricos nacionales coordinados por la Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI) (Dr. Jesús Rodríguez Baños)
2. Investigación y desarrollo de una vacuna innovadora para la prevención y tratamiento de la leishmaniosis canina
- Departamento de Biología Molecular. Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPBLN-CSIC). Dr. Manuel Carlos López . Colaboración en el Contrato con la empresa BiorganicResearch and Services SA (BIONATURIS). 01/01/2014-31/12/2019
 - European Network for Medical and Veterinary Entomology. Contrato con el Centro Europeo de Control y Prevención de Enfermedades (ECDC) y la Autoridad Europea de Salud Alimentaria (EFSA) para el estudio de vectores de enfermedades incluidos los flebótomos transmisores de Leishmania. 01/09/2019-31/08/2013.
3. Enfermedad de Chagas:
- Formamos parte de la Red de Investigación Colaborativa en Enfermedades Tropicales (RICET) 2016/2020. Ref. RD16/0027/0016, Investigador principal Dr. Manuel Segovia Hernández.
 - Programa 1:* Programa para la prevención y el control de enfermedades tropicales importadas y emergentes/re-emergentes.
 - Programa 2:* Biomarcadores y terapias para controlar las enfermedades tropicales emergentes.
- Colaboración en proyectos englobados dentro de estos dos programas y centrados en la infección por *Trypanosomacruzi* y *Leishmania infantum*: como paradigmas de enfermedades olvidadas o emergentes en nuestro entorno, que representan un importante reto de salud pública tanto a nivel nacional como internacional.
- Colaboración en "*Estudio multicéntrico de diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Chagas*", cuyo objetivo es la evaluación de las diferentes técnicas disponibles para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas congénita y en el adulto [serología convencional, serología no convencional automatizada, técnicas microscópicas

parasitológicas (microhematocrito) y técnicas moleculares (PCR)]; así como, la identificación de una prueba confirmatoria común para comparación de resultados. Estudio promovido por Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, en el que se va a participar junto con los laboratorios de diagnóstico de la Comunidad de Madrid y los Laboratorios de Referencia de Cataluña, Valencia, Andalucía, Galicia, Asturias, País Vasco, Castilla León.

- Centro Nacional de Medicina Tropical. ISCIII (RD16CIII/0003/0001) (Grupo de Investigación liderado por Dr. Agustín Benito); Departamento de Enfermedades Tropicales Desatendidas, Programa de enfermedad de Chagas, OMS (Dr. Pedro Albajar); y otras instituciones (Fundación Mundo Sano y Consejería de Salud de la Región de Murcia)
 - Colaboración en un proyecto liderado desde nuestro Grupo sobre la interrupción de la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas en la Región de Murcia. La finalidad de este proyecto es alcanzar el control e interrupción de la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas en la Región de Murcia, con la intención de que este modelo pueda ser reproducible en otras comunidades de nuestro país.
 - Departamento de Biología Molecular. Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPBLN-CSIC) - Avances en el conocimiento inmunológico y molecular para el control de la enfermedad de Chagas. PROYECTO, PN2019-Proyectos I+D+i "Retos Investigación", Ref: PID2019-109090RB-I00. 2020-2023. Grupo de Manuel Carlos López y Maricarmen Thomas. Colaboración para:
 - a) Identificación de biomarcadores de enfermedad (pronóstico), eficacia terapéutica y factores de riesgo de la transmisión congénita;
 - b) Identificación y caracterización de moléculas parasitarias útiles como marcadores de patología y eficacia terapéutica en la enfermedad de Chagas, así como, identificar patrones de respuesta inmune del huésped como biomarcadores de grado de patología, pronóstico y control de la enfermedad de Chagas y leishmaniasis.
4. Patología infecciosa
- Estudio de pacientes con Endocarditis Infecciosa: formamos parte del Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis (GAME), grupo multidisciplinar formado por infectólogos, microbiólogos, biólogos, cirujanos cardiovasculares, intensivistas y cardiólogos.
 - Estamos en fase de incorporación al registro europeo de pacientes con infecciones de material protésico articular.
5. Estudio de colaboración sobre estrongiloidiasis con el Hospital de la Vega Baja de Orihuela. (Dra. Jara Llenas)
6. Sensibilización y protocolización en NTD a través de grupos de trabajo en SEIMC-GEPI y SEMTSI.

7. Infecciones víricas

- Colaboración con el Instituto de Salud Carlos III en el estudio de prevalencia de infecciones víricas emergentes del SNC (Enterovirus D68, Enterovirus A71). Proyecto PI18CIII/00017 Investigador Principal. Dra. María Cabrerizo Sanz ISCIII.
- Coronavirus:
 - colaboración con Salud Pública Consejería Murcia, FISABIO, ISC-III.
 - Participación en el proyecto europeo "*Enhancing Whole Genome Sequencing (WGS) and/or Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) national infrastructures and capacities to respond to the Covid-19 pandemic in the European Union and European Economic Area (in Spain)*". (Hospital Universitario Virgen de La Arrixaca). 03/09/2021-30/09/2022.

8. Hepatitis C

En colaboración con diferentes hospitales que forman parte del Grupo de estudio de la Hepatitis víricas de la SEIMC

- Estudios GEHEP 002 diagnóstico y seguimiento de pacientes coinfectados VIH-VHC con hepatocarcinoma.
- Estudio GEHEP 011 , complicaciones hepáticas en pacientes coinfectados con hepatopatía crónica por VHC y fibrosis avanzada tras RVS

9. Infección por el VIH

- Participación en la cohorte CORIS de Investigación en SIDA, desde 2013-14. Inclusión y seguimiento prospectivo de todos los pacientes con nuevo diagnóstico de infección por el VIH. Participación en las reuniones y programas establecidos por la cohorte
- Participación en la Red Nacional de seguimiento de niños VIH que pasan a consultas de adulto(Cohorte Nacional CORISPE)
- Estudio de prevalencia de resistencias primarias a Inh. de la Integrasa en la cohorte de pacientes naive, 2014-2021, que inician tratamiento antirretroviral. Estos dos estudios se realizan en coordinación con el laboratorio de Microbiología de nuestro hospital, Dr. Antonio Moreno y Dra. Asunción Iborra) y el Departamento de Microbiología del Complejo Hospitalario de la Universidad de Granada, dirigido por el Dr Federico García.
- Ensayo clínico internacional en fase III, estudio FLAIR, para la aprobación de una nueva estrategia de tratamiento antirretroviral, a partir de una nueva formulación de cabotegravir y rilpivirina en nanomoléculas, para su administración intramuscular.

- Ensayo Clínico Internacional en fase IV, estudio 208090, estudio SALSA. Simplificación del TAR a DTC/3TC en pacientes VIH con viremia suprimida procedentes de un régimen triple.
- Ensayo clínico internacional en fase II, estudio DYNAMIC, que compara un nuevo fármaco antirretroviral combinado con Dolutegravir frente a la combinación de Dolutegravir con Lamivudina.
- Estudio IMPAC-NEO, ensayo clínico multicéntrico nacional, para estudiar la prevención del cáncer en pacientes con infección por VIH.
- Estudio BICNOW: ensayo clínico multicéntrico nacional, comienzo inmediato del TAR
- Estudios de Coinfección por SARS CoV2 en pacientes con infección por VIH, promovidos por el Plan Nacional frente al SIDA

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Resistencia a antimicrobianos. Estudiar la resistencia a daptomicina en diferentes géneros de bacterias Gram-positivas de relevancia clínica
- Estudiar los factores que influyen en los cambios en la composición de la microbiota intestinal y respiratoria en muestras de madres/hijos (proyecto NELA). Caracterización de *Enterobacteriales* aislados
- Prevención y control de la enfermedad de Chagas congénita en la Región de Murcia. Identificación y caracterización de moléculas parasitarias útiles como marcadores de patología y eficacia terapéutica en la enfermedad de Chagas, e identificación de patrones de respuesta inmune del huésped como biomarcadores de grado de patología, pronóstico y control de la enfermedad de Chagas.
- Implementación de PROA en la Región de Murcia, desde atención hospitalaria a atención primaria.
- Estudio del paciente con endocarditis infecciosa
- Prevención y tratamiento del paciente con pie diabético. Identificación de factores de riesgo y factores pronósticos e intervención multidisciplinar en su abordaje.
- Infección piel y partes blandas y endovascular en paciente con patología vascular quirúrgica.
- Diagnóstico microbiológico del paciente con infección protésica articular y mejor abordaje multidisciplinar. Identificación de factores de riesgo y su prevención.
- Estudio del paciente con sepsis, desde la identificación precoz al análisis de factores inmunológicos asociados a mortalidad.

- Significación clínica del *Clostridioide difficile* como marcador de la calidad asistencial en un Hospital Clínico Universitario.
- Prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano en carcinomas orofaríngeos en muestras incluidas en parafina (estudios histológicos). Estimación de la carga de enfermedad asociada a dicha infección
- Prevalencia de infecciones víricas emergentes del SNC
- Prevalencia de infecciones víricas respiratorias asociadas a cuadros clínicos graves en población pediátrica y estudiar los factores de riesgo asociados a estas infecciones
- Aplicación de las técnicas de diagnóstico molecular multiplex en las infecciones de transmisión sexual.
- Estudio de las interacciones patógeno-hospedador en infecciones con bacterias patógenas intracelulares. Disección de las rutas de señalización que culminan en la muerte celular del fagocito y evaluación de la repercusión que este evento de muerte celular tiene en la patogénesis de la infección. Proyecto "Cell death at the interface of host-intracellular bacterial pathogens" (MCIN and "ESF Investing in your Future" RYC2019-571 027799-I/AEI/10.13039/501100011033), Investigador Principal Dr. Francisco José Roca Soler.
- Disección molecular de la necrosis del macrófago mediada por TNF en Tuberculosis. Proyecto "Molecular dissection of TNF-mediated pathogenic macrophage necrosis in tuberculosis" (LCF/PR/HR21/52410027 "la Caixa" Foundation), Investigador Principal Dr. Francisco José Roca Soler.
- Profundizar en las líneas de investigación en marcha respecto a la infección por el VIH, ITS y hepatitis víricas

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

- Colaboración con el grupo de Tecnología de alimentos, Nutrición y Bromatología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Murcia en el estudio de la influencia de la dieta materna en la composición de la microbiota de la madre y niño y su relación con la función pulmonar del niño.
- Colaboración con el grupo de estudio de inflamación molecular del IMIB liderado por el Dr. Pablo Pelegrín.
- Colaboración con la Unidad de sépticos en traumatología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
- Colaboración con el Servicio de Anatomía Patológica del H. Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca para el estudio de la prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano en carcinomas orofaríngeos en muestras incluidas en parafina (estudios histológicos).

- Colaboración con el Servicio de Pediatría del H. Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en el estudio de la prevalencia de infecciones víricas respiratorias asociadas a cuadros clínicos graves en población pediátrica.
- Colaboración con Unidades de Enfermedades Infecciosas de otros centros de la Región.
- Colaboración con los servicios de Medicina Interna, Neurología, Oncología, Hematología, Ginecología, Dermatología y Psiquiatría para el diagnóstico precoz del VIH.
- Colaboración con los servicios de Ginecología, Dermatología, Digestivo, Anatomía Patológica, Microbiología y Cirugía general, para el diagnóstico y seguimiento de las ITS, y en concreto del VPH en hombres y mujeres tanto VIH positivos como negativos, valorados en nuestra Unidad.
- Colaboración con Medicina preventiva para el abordaje de la inmunización correcta frente al VHA, VHB, neumococo, gripe, meningitis, VPH y V Herpes zoster en pacientes con infección por VIH, y también en seronegativos con criterios de vacunación.
- Colaboración con Pediatría para la consulta de transición de niños/adolescentes con infección por VIH.
- Colaboración con Digestivo, en el seguimiento ecográfico de los pacientes coinfectados con enfermedad hepática avanzada.
- Colaboración con el resto de Unidades de infecciosas de nuestra región para coordinar el seguimiento de determinadas patologías, en concreto la hepatitis víricas adquiridas en el contexto de relaciones sexuales.
- Colaboración con el CAD de Murcia y otras entidades (ONG La huertecica...) para la microeliminación del VHC en pacientes con adicciones.
- Colaboración con prisiones para la microeliminación del VHC en prisiones.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Conocer los mecanismos de resistencia a daptomicina, un antibiótico importante en el tratamiento de infecciones por microorganismos grampositivos multirresistentes y cuyo mecanismo de resistencia es diferente entre los diferentes géneros bacterianos y no aclarado totalmente en la actualidad.
- Avanzar en el conocimiento de la influencia de la composición de la microbiota materna y del niño, tanto intestinal como del tracto respiratorio, en el desarrollo del asma.
- Continuar trabajando en la identificación y caracterización de nuevas moléculas que permitan evaluar la eficacia terapéutica a corto plazo en pacientes con enfermedad de Chagas crónica; así como consolidar y avanzar en el conocimiento de la modulación de la respuesta inmune de estos enfermos asociada al tratamiento antiparasitario, con el objetivo de contribuir al desarrollo de nuevas terapias inmunomoduladoras.
- Avanzar y seguir aportando evidencia científica sobre la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento de la enfermedad de Chagas: a) el tratamiento antiparasitario de la mujer infectada en edad fértil como medida de prevención de la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas; b) La implantación de la técnica de la Reacción en Cadena de la

Polimerasa (PCR) como técnica para predecir el riesgo de transmisión vertical de la infección, así como técnica de diagnóstico precoz y fiable de la enfermedad congénita. c) El cribado de las madres latinoamericanas como medida de control de la enfermedad de Chagas.

- Profundizar en el conocimiento de los factores inmunológicos que determinan un mal pronóstico en el paciente con sepsis.
- Profundizar en el conocimiento de la epidemiología de la estrongiloidosis, la esquistosomiasis y otras NTD en nuestro medio.
- Profundizar en la identificación de factores pronósticos y su prevención en pacientes con endocarditis infecciosa.
- Optimizar el uso de antimicrobianos en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y en la Región en general.
- Mejorar el pronóstico y adecuar el consumo de antibióticos en el paciente con bacteriemia.
- Mejorar el pronóstico de los pacientes con pie diabético y úlceras o heridas quirúrgicas vasculares.
- Mejorar el pronóstico de los pacientes con infecciones protésicas articulares.
- Profundizar en el conocimiento de los factores pronósticos y mejores opciones terapéuticas y preventivas en el paciente con COVID-19.
- Profundizar en la caracterización genómico-virológica y epidemiológica de las variantes del SARS-CoV-2.
- Identificación de nuevos efectores requeridos para la necrosis del macrófago mediada por TNF en tuberculosis. Profundizar en los mecanismos de regulación que estos efectores presentan y que son específicos para generar la respuesta patogénica del TNF en tuberculosis. Identificar fármacos dirigidos contra procesos del hospedador, para inhibir la actividad de estos efectores o sus reguladores, que puedan ser utilizados para tratar la tuberculosis tanto sensible como resistente a los antibióticos.
- Introducción de nuevos paradigmas en el tratamiento antirretroviral como el tratamiento parenteral.
- Introducción de nuevas estrategias para el diagnóstico precoz de la infección por el VIH, VHC e ITS.
- La desaparición del VIH y la hepatitis C como enfermedades que son una amenaza para la salud pública en el marco del año 2030.
- Mejoras en el manejo y la coordinación entre atención primaria y especializada en el manejo de las ITS, el VIH y las hepatitis víricas.

7.5. Inmunidad Innata en la Salud y la Enfermedad

Código y nombre del grupo:

C063 – Inmunidad Innata en la Salud y la Enfermedad

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: María Concepción Martínez-Esparza Alvargonzález
- Vicedecana de Investigación e Innovación de la Universidad de Murcia. Profesora Titular del departamento de Bioquímica y Biología Molecular "B" e Inmunología de la Universidad de Murcia. Investigadora líder del grupo de Inmunidad Innata en la Salud y la Enfermedad del IMIB
- Datos de contacto:
 - Dirección: Universidad de Murcia. Facultad de Medicina. Campus ciencias de la Salud, edificio LAIB. Despacho B2.4.054.
 - Teléfono: 868 883989/ 3960
 - E-mail: maria@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

4. Estudio del sistema inmunitario innato en pacientes con Endometriosis y en individuos sanos.
5. Estudio de la respuesta inmunitaria en ascitis de enfermos de Cirrosis Hepática.
6. Factores de patogenicidad de *Candidaalbicans*. Respuesta inmunitaria frente a *Candidaalbicans* y otras especies del mismo género.
7. Desarrollo de nuevos fármacos con potencial actividad biológica: antiinflamatorios, antitumorales, antifúngicos y antimicrobianos.
8. Modelos Teóricos de señalización intracelular.
9. Estudio del papel antiinflamatorio de principios activos de origen vegetal.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
CONTROL MOLECULAR DE LA PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN (ÁREA 1)	2	8,79
BIOLOGÍA MOLECULAR DE SISTEMAS (ÁREA 7)	1	3,49
NUTRICIÓN (ÁREA 3)	6	25,19

INVESTIGACIÓN EN GINECOLOGÍA, REPRODUCCIÓN Y MEDICINA MATERNO-FETAL (ÁREA 7)	1	4,56
NEUROCIENCIA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 4)	1	4,56
OBESIDAD Y METABOLISMO (ÁREA 3)	1	6,53
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	2	8,88
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	1	3,33
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	1	5,13

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Dr. Eulogio Valentín. Departamento de Microbiología y Ecología, Universidad de Valencia. Severe Infection Research Group, Health Research Institute La Fe, Valencia.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Continuación de las descritas en el apartado anterior en función de la financiación que se obtenga.

7.6. Autofagia, Respuesta Inmune y Tolerancia en procesos patológicos

Código y nombre del grupo:

E162 – Autofagia, Respuesta Inmune y Tolerancia en procesos patológicos

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Rut Valdor Alonso
- Investigadora Ramón y Cajal de la Universidad de Murcia, departamento de Bioquímica y Biología Molecular "B" e Inmunología. Investigadora Principal del grupo Autofagia, Respuesta Inmune y Tolerancia en procesos patológicos del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Laboratorio de Investigación Biosanitaria (LAIB). Despacho B2.4.057.
 - Teléfono: 868 885 012
 - E-mail: rut.valdor@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

1. Autofagia en el Nicho Vascular Peritumoral durante la progresión del Glioblastoma:

El glioblastoma multiforme (GB), es el tumor cerebral más agresivo, sin cura en la actualidad. Nuestros resultados preliminares determinan que podemos encontrar una cura efectiva para eliminar el crecimiento del tumor GB a través de la modulación de un mecanismo molecular conocido como autofagia mediada por chaperonas (CMA) en células perivasculares de defensa cerebral llamadas pericitos (PC). Como la CMA es universal en todo tipo de células, incluidas las células tumorales, se requiere una mejor comprensión de la biología del nicho que rodea al tumor para encontrar marcadores específicos y establecer una terapia selectiva eficaz.

Estudiamos el papel de la autofagia en la función inmune de poblaciones de células perivasculares en cerebro que presentan propiedades de células madre y función inflamatoria que pueden ser moduladas para terapia celular en patologías asociadas a neurodegeneración y en progresión de Glioblastoma Multiforme. Nuestro primer objetivo es comprender los mecanismos moleculares implicados en la evasión de la respuesta inmune perivascular durante la interacción e infiltración perivascular de las células tumorales en el GB y, por tanto, determinar qué tipos de autofagia y sus funciones podrían estar implicadas.

La autofagia es conocida por sus diversas funciones reguladoras en las células inmunitarias. La capacidad de la autofagia para degradar los intermediarios de regulación en las células inmunitarias y el uso cada vez más frecuente de inhibidores de la autofagia en los ensayos clínicos la convierte en una posible candidata para modular la respuesta inmunitaria de las células madre perivasculares del cerebro que están implicadas en varias patologías de neurodegeneración y ayudan al GB.

Nuestro grupo está estudiando principalmente cómo se regula la autofagia y cómo afecta a otras funciones de las células perivasculares cerebrales y su implicación en los cambios vasculares y la infiltración perivascular de las células tumorales durante el GB. Nuestros objetivos se basan en nuestros resultados anteriores, la macroautofagia (MA), como proceso de degradación masiva en las células inmunitarias perivasculares, podría estar implicada en el metabolismo energético y la remodelación necesarios para la interacción con las células tumorales, mientras que la autofagia mediada por chaperonas (CMA), como un proceso altamente selectivo en su degradación de proteínas, en consecuencia podría ser importante en la reprogramación del fenotipo inmune (a través de cambios en el proteoma) inducido por la interacción con las células GB. Estamos probando diferentes fármacos para intentar modular CMA. Además, hemos identificado varios

marcadores en nuestro modelo murino de glioblastoma que están comenzando a ser validados en biopsias derivadas de humanos de pacientes con GB, que son seleccionadas y estudiadas previamente por MNR. Creemos que encontrar mejores formas de diagnóstico y pronóstico temprano y una terapia efectiva aumentaría la esperanza de vida de los pacientes y reduciría el costo de los tratamientos.

2. Autofagia en células madre y pericitos, terapia celular:

Estamos desarrollando modelos experimentales para demostrar el potencial neurotrópico e inmunorregulador de las células del estroma de la médula ósea y los pericitos. Trabajamos en modelos animales de enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple) y neurodegenerativas (ataxia cerebelosa medular y esclerosis lateral amiotrófica) donde estamos viendo que las células madre hematopoyéticas y estromales tienen un efecto trófico y parcialmente regenerativo. Nuestros estudios son la base para obtener terapias eficientes y demostrar que podemos modular las propiedades mesenquimales de los pericitos y las células madre a través de la modulación de la autofagia, principalmente la autofagia mediada por chaperonas. Estamos involucrados en ensayos clínicos de terapia celular para promover la atenuación de síntomas en enfermedades neurodegenerativas utilizando células como fábricas de factores neurotróficos y propiedades inmunorreguladoras.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	1	6,68
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	1	6,68
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	1	6,68

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Para nuestros estudios sobre autofagia, nuestro grupo recién formado cuenta con la colaboración internacional de laboratorios expertos en “Autofagia en la biología tumoral y el sistema inmunológico”, como el Dr. A.M. Cuervo y F. Macian en el Albert Einstein College of Medicine, Nueva York, y con las herramientas esenciales (reporteros de autofagia, vectores lentivirales que expresan shRNAs para diferentes proteínas de autofagia, ratones deficientes en LAMP-2A...) para caracterizar aquellos procesos que estarán disponibles para para lograr aún más los objetivos de nuestros estudios. Son nuestros asesores científicos en los mecanismos de proteostasis celular y en la respuesta inmune inmunosupresora y tolerante.

Contamos también con el asesoramiento experto en biología molecular, y análisis y edición de genes de nuestros colaboradores nacionales, el Dr. J. Lopez-Atalaya (Instituto de Neurociencias, Alicante), el Dr. Felipe Prosper y el Dr. J. Rodriguez-Madoz (Centro de investigación médica aplicada de Pamplona, FIMA). También contamos con el apoyo del Prof. S. Muller (Universidad de Estrasburgo; experto en terapias farmacológicas en otros modelos de enfermedades con sus propios inhibidores de CMA).

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

El glioblastoma multiforme (GB), es el tumor cerebral más agresivo, sin cura en la actualidad que produce una alta mortalidad, sin tratamiento efectivo actual y con una supervivencia media inferior a un año. A esto contribuye el desconocimiento de su patogenia y de los mecanismos de progresión de la enfermedad. Nuestros resultados anteriores determinan que podemos encontrar una cura eficaz para eliminar el crecimiento del tumor GB a través de la modulación de la autofagia mediada por chaperonas (CMA) en células perivasculares de defensa cerebral, PC.

Como CMA es universal en todos los tipos de células, incluidas las células tumorales, se requiere una mejor comprensión de la biología del nicho que rodea al tumor para encontrar marcadores específicos y establecer una terapia selectiva eficaz para tratar este cáncer agresivo.

Con la ayuda de nuestros colaboradores internacionales, hemos podido demostrar la capacidad de CMA inducida por GB en PC para degradar selectivamente proteínas específicas y, por lo tanto, para eliminar la función inmune de PC. Por lo tanto, este mecanismo se convierte en un candidato atractivo para atacar, conociendo su regulación y los diferentes sustratos de intermediarios de

señalización para modular la respuesta inmune en el nicho perivascular en CP, en respuesta a la interacción GB bajo varios factores de estrés. Además, la identificación de proteínas específicas degradadas y otras funciones importantes de la PC que modulan la progresión tumoral pueden constituir nuevos mecanismos diana prometedores para tratar este cáncer agresivo. La terapia génica dirigida a CMA solo mediante el bloqueo de la expresión o la funcionalidad de LAMP2A podría proporcionar una especificidad mucho mayor a las estrategias contra el cáncer. Además, una vez que se identifiquen marcadores específicos de CP condicionado por GB, podemos iniciar un protocolo para desarrollar inmunoterapia selectiva contra CP tumoral (proyecto futuro). Entonces, estudios preclínicos de inmunoterapias combinadas capaces de cruzar la barrera hematoencefálica o por terapia intratecal, podrían prevenir los efectos secundarios de otras células inmunes diferentes a la PC.

Además, comprender la interacción cáncer-PC parece relevante para conocer los mecanismos celulares que subyacen al crecimiento tumoral y la generación de nichos metastásicos. Por lo tanto, la identificación de varios marcadores facilitará aún más un mejor diagnóstico y un pronóstico exitoso de este agresivo cáncer.

La consecución de nuestros objetivos puede tener un gran impacto científico e internacional, ya que por primera vez se podría alterar positivamente la historia natural de la enfermedad del glioblastoma. Esto daría lugar a la obtención de patentes y posiblemente nuevos productos para terapia en otras enfermedades asociadas a la autoinmunidad y rechazo en trasplantes, ya que el pericito podría ser utilizado como célula inmunomodulada por CMA. Es importante resaltar que en la coordinación y evaluación de nuestro grupo, el trabajo se realizará en un ámbito hospitalario e institución de investigación biomédica, en el contexto de un grupo multidisciplinario de investigadores básicos y clínicos y con la ayuda de investigadores básicos reconocidos internacionalmente. grupos de ciencia en CMA, tolerancia inmunológica, neurociencia y terapia. Y, por tanto, el objetivo futuro es mejorar el diagnóstico, el pronóstico y sentar las bases para la realización de un estudio de terapia clínica para finalmente aumentar la supervivencia de los pacientes de GB.

7.7. Oncología Clínica y Traslacional

Código y nombre del grupo:

E161 – Oncología Clínica y Traslacional

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: José Luis Alonos Romero
- Jefe de Servicio de Oncología del HCUVA. Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Murcia. Investigador Principal del grupo Oncología Clínica y Traslacional del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca (HCUVA). Hospital de día. Campus Ciencias de la Salud.
 - Teléfono: 968 369 435
 - E-mail: josel.alonso2@carm.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

La mayor parte de la investigación clínica en este grupo está centrada en la realización de distintos ensayos clínicos en diversas patologías (ginecológicas, gástrico, pulmón, melanoma, etc) y en distintas fases (I, II y III), con grupos cooperativos nacionales e internacionales.

Además, tenemos actividad creciente en distintos proyectos de investigación con financiación competitiva, de empresa privada o de donaciones.

- “Estudio observacional prospectivo multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento neoadyuvante basado en el doble bloqueo con pertuzumab y el biosimilar de trastuzumab CT-P6 (Herzuma®) en cáncer de mama precoz her2 positivo en la práctica clínica habitual”.
- Desarrollo y validación de dos inmunoensayos (ELISA) para la cuantificación de anticuerpos monoclonales anti-PD1 (Nivolumab y Pembrolizumab) en sueros humanos. Monitorización (TDM) del régimen posológico de nivolumab y pembrolizumab en pacientes con cáncer.
- “Trastuzumab-Emtansina en el tratamiento del cáncer de mama metastásico Her2 positivo”.
- “Analysis of potential clinicopathological prognostic factors in patients with cutaneous melanoma at stage IIIA, to more accurately identify groups at higher and lower risk of disease progression”.

- “Mecanismos moleculares implicados en la transformación tumoral mediada por Factor de Crecimiento Transformante- β (TGFB) en el asentamiento y progresión del cáncer de mama y en especial el cáncer de mama triple negativo”.
- “Correction in rac2 mutation as treatment against cardiotoxicity by anthracyclines: use of AAV9 vectors as gene therapy in affected patients”
- Modulación epigenética de las células tumorales para su sensibilización a la radio e inmunoterapia. MICINN (SAF2016-77241-R)
- “Valor predictivo y pronóstico de DNA libre circulante en pacientes con cáncer que inician tratamiento con inmunoterapia”.
- “Tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia concurrente en sarcoma partes blandas avanzado”
- “ESTUDIO PARA LA DETERMINACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON SARCOMAS DE PARTES BLANDAS DE EXTREMIDADES EN HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA”.
- “Determinación de GALECTINA 3 como marcador predictivo de respuesta a inmunoterapia”.
- “CÁNCER DE MAMA DE INTERVALO EN LA REGIÓN DE MURCIA”.
- “CÁNCER DE MAMA DETECTADO DENTRO Y FUERA DEL PROGRAMA DE CRIBADO DE LA REGIÓN DE MURCIA. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MOLECULARES Y DE TRATAMIENTO. SU IMPACTO EN LOS RESULTADOS A LARGO PLAZO”.
- “Papel de Sirt en el proceso de transformación tumoral de células mamarias dependiente de TGFbeta”.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	4	15,47
HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL (ÁREA 1)	1	2,71
TERAPIAS MOLECULARES Y BIOMARCADORES DE TUMORES SÓLIDOS (ÁREA 1)	2	10,19
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	3	21,71
BIOMEMBRANAS Y SEÑALIZACIÓN CELULAR (ÁREA 7)	1	6,13
INTEGRACIÓN MORFOFUNCIONAL DE CÉLULAS Y TEJIDOS (ÁREA 1)	1	6,13
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	1	8,11

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- GEICAM (Fundación Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama).
- BIG (Breast International Group).
- SOLTI (Asociación en el campo de la Oncología).
- TTD (Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos).

- GOTEL (Grupo Oncológico para el Tratamiento de las Enfermedades Linfoides).
- GEMCAD (Grupo Español Multidisciplinar en Cáncer Digestivo).
- GEM (Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma).
- GEIS (Grupo Español de Investigación en Sarcomas).
- GEICO (El Grupo Español de Cáncer de Ovario).
- GECP (Grupo Español de Cáncer de Pulmón).

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- "Comparison of different techniques for testing BRAF V600 mutation in blood in melanoma patients BRAFI PROJECT"
- "Valoración onco geriátrica previa a inmunoterapia"
- "Identificación de donantes de órganos en pacientes oncológicos con tumores del SNC".
- Proyectos de investigación en patología uro-oncológica subvencionados con los fondos recaudados del grupo SEGURA (Sociedad De Oncología Genitourinaria del Sur Este).
- Desarrollo de biomarcadores de respuesta a inmunoterapia en cáncer de pulmón, en colaboración con la unidad de proteómica del IMIB
- Ambiente hormonal prenatal como factor de riesgo de susceptibilidad y evolución del cáncer de mama.
- Estudio multicéntrico de la relación de la incidencia de cáncer en pacientes trasplantados.
- Análisis de la incidencia y morbilidad de la gripe en población con cáncer.
- " Análisis sobre el uso de la sedación terminal y la optimización del esfuerzo terapéutico en pacientes al final de la vida en un servicio de Oncología Médica".
- Valorar la monitorización de la ratio NLR en pacientes con melanoma en tratamiento con inmunoterapia.
- "Alterations in the homologous recombination and predictive biomarkers of response to treatment in cancer of triple negative breast".

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Colaboración con los siguientes grupos del IMIB

- "Terapias Moleculares y biomarcadores de tumores sólidos".
- "Investigación en Ginecología, Reproducción y Medicina Materno-fetal".

- "Patología Molecular Y Farmacogenética".

7.8. Bioingeniería Tisular y Medicina Regenerativa

Código y nombre del grupo:

E163 – Bioingeniería Tisular y Medicina Regenerativa

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Francisco Martínez Martínez
- Jefe de Servicio de Traumatología del HCUVA. Profesor Asociado del departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Murcia. Investigador líder del grupo de Bioingeniería Tisular y Medicina Regenerativa del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca (HCUVA). Facultad de Medicina, Universidad de Murcia.
 - E-mail: fmtnez@gmail.com

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Estudio de osteointegración en hueso sano y patológico (osteopenia, osteonecrosis, osteoporosis, pseudoartrosis ...)
- Estudio de la respuesta ósea a nuevos biomateriales con o sin factores de regeneración ósea.
- Valoración del porcentaje de osteointegración de implantes (Bone Implant Contact, BIC).
- Uso de métodos de diagnóstico por imagen para valorar regeneración ósea y musculoesqueléticas.

Relación y colaboración con grupos IMIB

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	1	3,24
NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA (ÁREA 3)	1	3,24

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Una de las peculiaridades del grupo de investigación es la capacidad de algunos de sus miembros para establecer contratos de transferencia tecnológica con empresas, tanto del ámbito de la

medicina bucodental, como de acuicultura o traumatología. Una de las herramientas más potentes y actuales para conseguir fondos de investigación son los contratos con empresas, estableciendo simbiosis con la industria para el desarrollo y validación de productos o fármacos que tengan una aplicación clínica tanto en la salud animal como en la humana, promoviendo el concepto de One Health que debe primar sobre la salud individual.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas en traumatología e implantología.
- Desarrollo de nuevos biomateriales e implantes.
- Validación de nuevos tratamientos patologías musculoesqueléticas.
- Puesta a punto de técnicas de imagen preclínica y sus aplicaciones clínicas.
- Desarrollo de nuevos tratamientos o biocompuestos para regeneración tisular.
 - Desarrollo de la capacidad predictiva de la imagen preclínica (Inteligencia artificial, Big Data).
- Establecer sinergias a través del trabajo combinado de investigadores en ciencias básicas e investigadores clínicos.
- Desarrollar y mejorar terapias celulares avanzadas para enfermedades musculoesqueléticas.
- Establecer un programa de ingeniería de tejidos pionero con alcance nacional e internacional.
- Fomentar un entorno competitivo dedicado a la educación y formación del personal investigador.
- Generar valor en el campo de la ingeniería de tejidos musculoesqueléticos.
- Evaluación y estudio de nuevos inmunoestimulantes para el tejido musculoesquelético.

7.9. Farmacia Clínica y terapéutica

Código y nombre del grupo:

E164 – Farmacia Clínica y Terapéutica

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Alberto Espuny Miro
- Jefe de Servicio de Farmacia del HCUVA.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca (HCUVA). Servicio de Farmacia hospitalaria.
 - E-mail: alberto.espuny@carm.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Estudios de eficacia de medicamentos.
- Estudios farmacocinéticos de optimización en el uso de los medicamentos.
- Análisis y seguimiento de interacciones farmacológicas.
- Estudios de resultados del uso de medicamentos en vida real evaluando resultados en salud.
- Estudios de adecuación de tratamientos.
- Estudios de desarrollo de nuevas formulaciones de medicamentos.
- Impacto de actividades de atención farmacéutica.
- Estudios de nutrición artificial en distintas poblaciones de pacientes.

Relación y colaboración con grupos IMIB

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	2	3,5
NEUROCIENCIA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 4)	1	0

Se colabora con el grupo de investigación del Servicio de Hematología del HCUVA liderado por el Dr. Moraleda. Participación en ensayos clínicos, estudio observacional de uso profiláctico de clonazepam en pacientes que reciben busulfan en el acondicionamiento de trasplante de progenitores hematopoyéticos y diversos estudios de interacciones.

Se colabora con el grupo de investigación del Servicio de Oncología del HCUVA liderado por el Dr. Alonso. Participación en ensayos clínicos, estudios de efectividad, toxicidad y resultados en salud, así como estudios de interacciones.

Se colabora con el grupo de investigación E095-01 del Departamento de Farmacología de la Universidad de Murcia. Participación en estudios farmacocinéticos.

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Parte de los proyectos que se han desarrollado y se desarrollan en el Servicio de Farmacia del HCUVA son proyectos de ámbito nacional impulsados desde la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) a través de la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria, colaborando con diferentes grupos, según el caso.

En la actualidad hay un proyecto con la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Profundizar en el análisis de resultados en salud.
- Iniciar análisis y estudio de herramientas digitales de comunicación con pacientes.
- Iniciar una línea de estudios de estabilidad de medicamentos.
- Impacto de distintas actividades de atención farmacéutica en distintas áreas.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años:

Iniciar colaboración con el grupo de investigación del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Reina Sofía liderado por la Dra. Urbieta.

Iniciar colaboración con el Servicio de Reumatología del HCUVA integrado en el grupo de investigación de inmunología.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años:

Medida de la efectividad de los tratamientos y otros resultados en salud, contribuyendo a la adecuada selección de los tratamientos y ayudando a la sostenibilidad del sistema sanitario.

Mejora en la adherencia a los tratamientos y el autocuidado de los pacientes.

Optimización de la dosificación de los medicamentos en base a estudios farmacocinéticos y detección y seguimiento de interacciones farmacológicas.

Aportar estudios de estabilidad de medicamentos y formulaciones magistrales y normalizadas, que permitan un mejor aprovechamiento de recursos, así como una menor frecuentación del Servicio de Farmacia para su dispensación.

8. ÁREA DE BIOTECNOLOGÍA. APLICACIONES SANITARIAS DE BIO-CIENCIAS

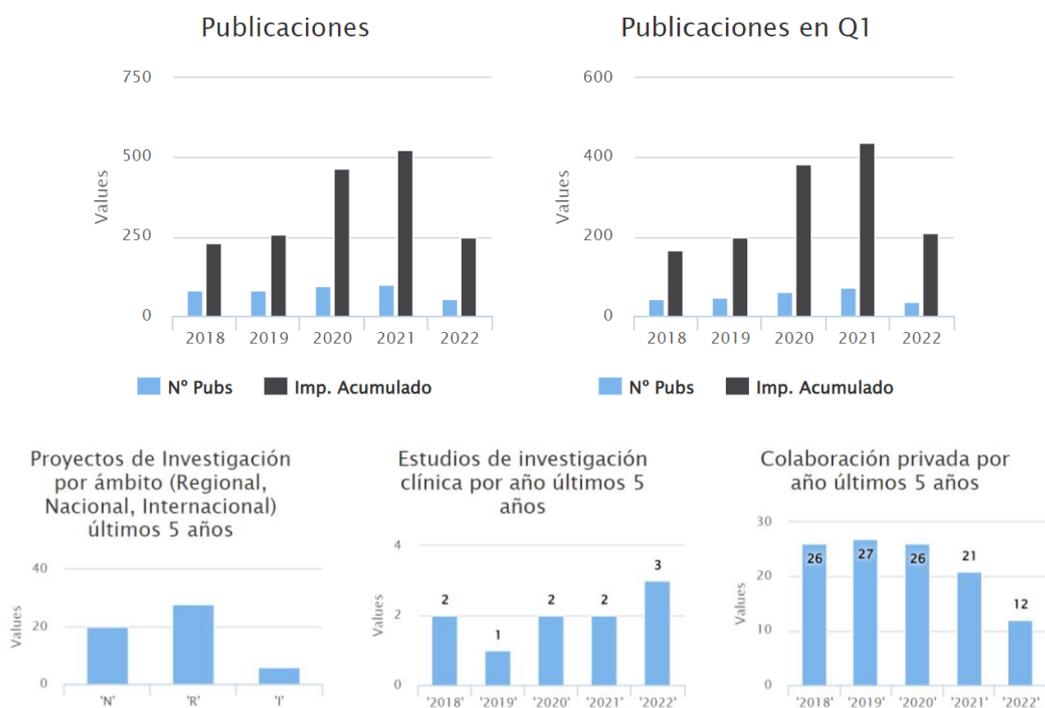
- Coordinadora: M^a Luisa Sánchez Ferrer
- Jefa de Sección de Obstetricia y Ginecología del HCUVA. Profesora Titular de la Universidad de Murcia, departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Investigadora Principal del grupo de Investigación en Ginecología, Reproducción y Medicina materno-fetal del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Universidad de Murcia.Facultad de Medicina, edificio LAIB. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca.
 - E-mail: marisasanchez@um.es

El área está formada por siete grupos de investigación consolidados, dos emergentes y dos clínicos asociados. Todos ellos desarrollan una investigación básica/aplicada. Este aumento se debe a la incorporación de nuevos grupos, 1 nuevo grupo consolidado (C074), un nuevo grupo emergente (E173) y dos nuevos grupos como clínicos asociados (E172, E174). Además, el grupo E170 debido a su trayectoria en los últimos 5 años ha pasado de ser emergente a consolidado.

Área 7. Biotecnología. Aplicaciones Sanitarias de Biociencias		
Tipología Grupo	Nombre de grupo	Responsable de grupo
Consolidados		
C007	Biología de la Reproducción	Emilio Arsenio Martínez García
C070	Biomembranas y Señalización Celular	Juan Carmelo Gómez Fernández
C071	Bioquímica y Biotecnología Enzimática	Francisco García Carmona
C072	Fisiología Reproductiva y Reproducción Asistida	Pilar Coy Fuster
C073	Biología Molecular de Sistemas	Manuel Cánovas Díaz
E170	Tecnologías de Modelado, Procesamiento y Gestión del Conocimiento	Rodrigo Martínez Béjar

C074	Investigación en Ginecología, Reproducción y Medicina Materno-fetal	Anibal Nieto Diaz
Emergentes		
E171	Grupo de Investigación en Radiología	Miguel Alcaraz Baños
E173	Grupo de Investigación en Física Médica	Antonio Francisco Gonzalez Lopez
Clínicos Asociados		
E172	Radiofarmacia	M ^a Teresa Martínez Martínez
E174	Farmacocinética Clínica y Farmacoterapia Aplicada	Carles Iniesta Navalón

A continuación se detalla la producción científica de los grupos de esta área en los últimos 5 años:



En este área participan 27 investigadores que han sido responsables de proyectos de investigación y 1 responsable de ensayos clínicos en los últimos 5 años, por lo que es un área fundamentalmente básica y presenta el 30.3% de su personal investigador con actividad asistencial. La distribución del personal investigador del área por género está balanceada:



Líneas de investigación estratégicas priorizadas

1. Biología de la reproducción

En esta línea se pretende trabajar con la producción *in vitro* de embriones porcinos, la criopreservación de gametos y embriones, la separación de espermatozoides X/Y por citometría de flujo, la identificación de marcadores moleculares en los espermatozoides y en el plasma seminal con valor predictivo de la fertilidad, la transferencia no quirúrgica de embriones frescos y vitrificados, así como estudiar los glucoconjugados, la proliferación y la apoptosis en reproducción.

2. Biomembranas y señalización celular

En este campo se viene trabajando en la estructura y función de las proteínas quinasas C y otras proteínas que intervienen en la sinapsis neuronal. Se estudia la implicación de estos enzimas en el desarrollo neuronal, en la respuesta inmune en procesos de alergia y en la tumorigénesis en cáncer de mama. Vamos a priorizar los estudios de proteómica y lipidómica. Además, estudiamos la interacción de proteínas con biomembranas con lípidos bioactivos, para avanzar en el conocimiento de lípidos antioxidantes, de señalización celular y anticancerígenos. Por otra parte, se priorizará el uso de vesículas lipídicas como base de formas farmacéuticas para el tratamiento de diversas patologías.

3. Bioquímica y Biotecnología enzimática

Esta línea trabaja la caracterización molecular de las enzimas médicas y biotecnológicas relacionadas con sirtuinas y envejecimiento. Además pretende generar nuevas enzimas/proteínas con aplicaciones medico-farmacéuticas mediante evolución dirigida y metagenómica, sintetizar ácido siálico por vía enzimática, determinar las relaciones

estructura actividad en propiedades bioactivas y quimicofísicas de compuestos naturales. En concreto la semisíntesis, purificación y caracterización de compuestos bioactivos naturales y análogos, así como la caracterización de las rutas metabólicas implicadas en la producción y modificación de compuestos bioactivos naturales, la encapsulación de distintos compuestos bioactivos y finalmente el estudio de enfermedades y mecanismos de acción de fármacos *in vivo* en el organismo modelo *C. elegans*.

4. Fisiología reproductiva y Reproducción Asistida

En esta línea se pretende identificar moléculas implicadas en el mecanismo biológico de la fecundación con posible aplicación para la mejora de los resultados de fecundación *in vitro* y desarrollo embrionario en mamíferos, incluyendo la especie humana. También abordará el estudio de las alteraciones que sufren las células espermáticas durante la congelación y de las vías para paliar o disminuir esos daños, la identificación de marcadores embrionarios genéticos, morfológicos y dinámicos implicados en el proceso implantacional, y la evaluación de alteraciones en marcas epigenéticas producidas por el uso de las ARTs (técnicas de reproducción asistida).

5. Biología Molecular de Sistemas

- Aplicación de células o enzimas para la biotransformación de productos de interés para la Química fina y Farmacéutica.
- Diseño y optimización de bioprocesos relacionados con el metabolismo central de *E. coli*.
- Establecimiento de una metodología de investigación basada en modelos y aplicable a bioprocesos.
- Purificación y caracterización de proteínas vs enzimas implicadas en la regulación metabólica.
- Diseño y producción de proteínas de interés biomédico y nanotecnológico.
- Análisis de compuestos orgánicos volátiles (VOCs) del exhalado humano, por TD/GC/MS, para el diagnóstico y monitorización de enfermedades.

6. Tecnología de modelado, procesamiento y gestión del conocimiento

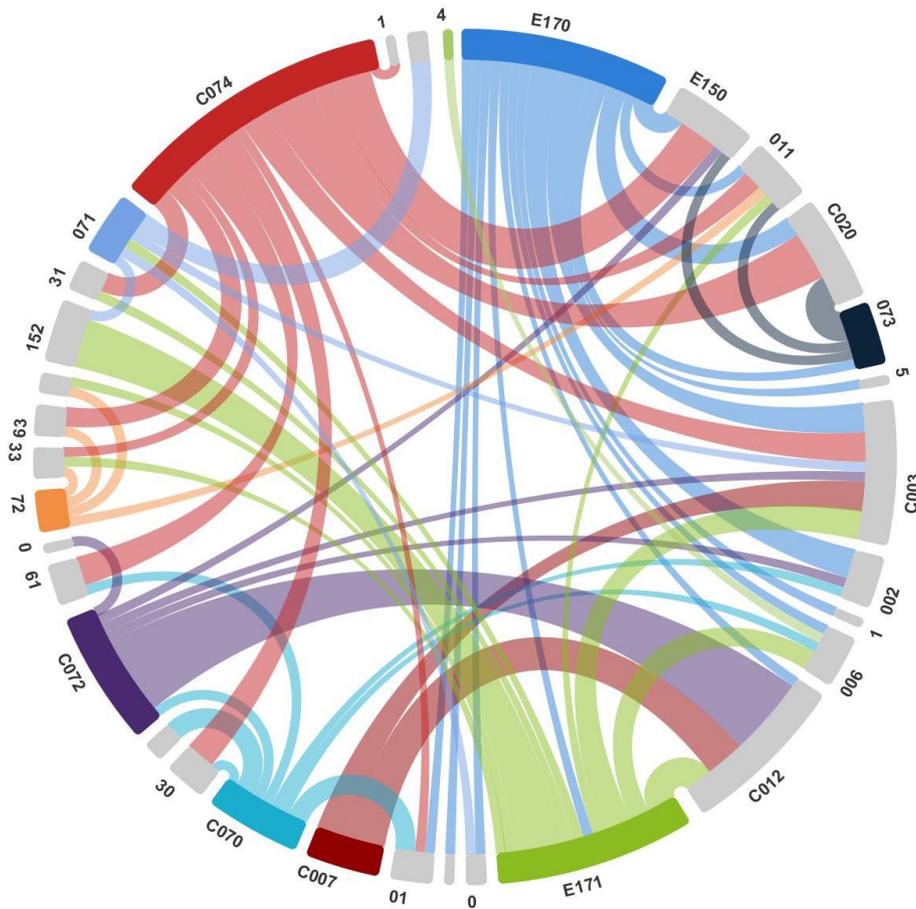
- Optimización de la gestión de datos y del conocimiento biomédico.
- Creación de modelos de normalización, de representación semántica de datos y de conocimiento.
- Integración de información genética y médica con fines de investigación traslacional.
- Creación de modelos de interoperabilidad semántica entre sistemas de información sanitarios.

7. Grupo de Investigación en Radiología

- Protección radiológica de los trabajadores profesionalmente expuestos y de los pacientes sometidos a exploraciones radiológicas.
- Métodos diagnósticos para la evaluación de las estenosis uretrales en el varón.
- Método para la realización de artrografías.
- Evaluación con elastografía de la fibrosis hepática.
- Infiltración ecoguiada de plasma rico en plaquetas de roturas parciales del tendón supraespinoso.
- Detección precoz del cáncer de mama.
- Manejo diagnóstico y terapéutico de procesos mamarios benignos.
- Mecanismos biológicos de sensibilización y radioprotección celular.

Interacciones entre los grupos del Área y con otras Áreas

Como se puede observar en el gráfico, en los últimos 5 años existe una intensa interacción entre los grupos que conforman el Área 7, que se manifiesta por ejemplo al tener publicaciones conjuntas. De forma similar hay una intensa colaboración de diferentes grupos de nuestra área con otros integrados en otras áreas del IMIB. En el siguiente esquema se muestran las interacciones de los grupos de investigación del Área 7, representadas por el número de publicaciones conjuntas con otros grupos durante los últimos 5 años:



E170: Tecnologías de Modelado, Procesamiento y Gestión del Conocimiento
C073: Biología Molecular de Sistemas
C007: Biología de la Reproducción
C070: Biomembranas y Señalización Celular
C072: Fisiología Reproductiva y Reproducción Asistida
E171: Grupo de Investigación en Radiología
C071: Bioquímica y Biotecnología Enzimática
E172: Radiofarmacia
C074: Investigación en Ginecología, Reproducción y Medicina Materno-fetal

Previsión de desarrollo

1. Biología de la reproducción

* En especies animales (principalmente porcino)

- Mejorar la aplicación y la eficiencia productiva del semen criopreservado así como de la transferencia con embriones vitrificados, producidos in vivo e in vitro.

- Mejorar los rendimientos de la separación de espermatozoides X e Y por citometría y establecer protocolos eficientes de criopreservación y de inseminación.
- Identificar marcadores de fertilidad en el plasma seminal.
- Desarrollo de la transferencia de embriones para la difusión de genética con mínimo riesgo de transmisión de enfermedades.
- Mecanismos celulares de envejecimiento testicular y de regresión o recrudescencia en reproducción estacional

2. Biomembranas y señalización celular

- Cristalizar alguna de las isoenzimas de la proteína quinasa C para estudiarla mediante difracción de rayos X. Identificar qué residuos aminoacídicos están implicados en la interacción de los dominios C1 con la membrana.
- Identificar la forma de reconocimiento selectivo de determinadas biomembranas subcelulares, en función de sus composiciones lipídicas y proteicas.
- Profundizar en las interacciones moleculares y su implicación en el mecanismo de acción de lípidos bioactivos implicados en señalización celular, acción antioxidante y anticancerígenos.
- Diseñar nuevas formas farmacéuticas basadas en vesículas lipídicas para encapsulamiento de fármacos mejorando su eficiencia.

3. Bioquímica y Biotecnología enzimática

- Caracterizar sirtuinas y enzimas relacionadas en bacterias. Envejecimiento.
- Generar nuevas enzimas industriales que permitan establecer procedimientos biotecnológicos para la obtención de sintones de fármacos o sus principios activos.
- Identificar compuestos bioactivos presentes en plantas usadas en medicina tradicional y diseño racional de nuevas estructuras.
- Identificar motivos estructurales especialmente significativos en propiedades bioactivas de compuestos naturales.
- Caracterizar enzimas clave en la biosíntesis de compuestos bioactivos de plantas.
- Producción biotecnológica de compuestos naturales bioactivos.
- Diseñar nuevos fármacos utilizando procesos de micro y nanoencapsulación.
- Estudiar mecanismos de acción de compuestos bioactivos *in vivo* en el organismo modelo *C. elegans*.

4. Fisiología reproductiva y Reproducción Asistida

- Desarrollo de herramientas para el diagnóstico de la capacidad de implantación embrionaria y de la capacidad fecundante del semen en la especie humana y de un protocolo de tratamiento asociado
- Purificación de oviductina (OVGP1) a partir de la extracción de fluido oviductal de trompas humanas, obtención de OVGP1 recombinante y validación del papel de OVGP1 en el éxito de la fecundación in vitro humana.
- Mejora de las técnicas de generación de cerdos y otros animales transgénicos para su utilización como modelos de enfermedad humana.
- Identificación de marcas epigenéticas alteradas por las ARTs y desarrollo de mejoras en las técnicas para evitar dichas alteraciones.

5. Biología Molecular de Sistemas

- Aplicación de tecnologías -ómicas en problemas de interés biosanitario.
- Aplicación de la simulación matemática de seres vivos en problemas de interés biosanitario.

6. Tecnologías de Modelado, Procesamiento y Gestión del Conocimiento

- Mejorar la interoperabilidad semántica de los sistemas de información biosanitarios.
- Desarrollar métodos de análisis de datos ómicos con fines biosanitarios.
- Mejorar los recursos semánticos usados para codificación y clasificación de información biosanitaria.
- Optimizar el uso de las tecnologías del lenguaje en el ámbito biosanitario.

7. Grupo de investigación en Radiología

- Determinación de la dosis por técnicas citogenéticas en los trabajadores profesionalmente expuestos y de los pacientes sometidos a exploraciones radiológicas. Valoración del efecto genético inducido por dosis bajas de radiación ionizante.
- Búsqueda de sustancias fitoquímicas de aplicación médica con capacidad radioprotectora/radiosensibilizante.
- Establecer nuevos protocolos diagnósticos.
- Optimizar tratamientos percutáneos guiados por imagen.
- Desarrollar nuevos métodos diagnósticos.
- Efecto Bystander inducido por la radiación ionizante.

8.1. Biología de la Reproducción

Código y nombre del grupo:

C007 – Biología de la Reproducción

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Emilio Arsenio Martínez García
- Catedrático de la Universidad de Murcia, departamento de Medicina y Cirugía Animal. Investigador Principal del grupo de Biología de la Reproducción del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Universidad de Murcia.Facultad de Veterinaria. Departamento: Medicina y Cirugía Animal.
 - Teléfono: 868 884 734
 - E-mail: emilio@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

1.- Nuevas técnicas de inseminación artificial: hemos desarrollado y patentado una sonda y un procedimiento eficaz para la inseminación intrauterina profunda sin sedación de la hembra. Esta tecnología permite reducir unas 20 veces el número de espermatozoides necesario por dosis de inseminación. Además mejora la fertilidad de los espermatozoides criopreservados y de los separados por citometría en poblaciones X o Y.

2.- Criopreservación espermática: hemos investigado los cambios que sufren los espermatozoides sometidos al proceso de congelación y descongelación, así como demostrado la importancia del individuo como factor principal en la congelabilidad espermática. También hemos mejorado los protocolos de criopreservación existentes gracias a complementar la composición de los diluyentes de congelación y modificar el proceso de descongelación. Por último, hemos mejorado sustancialmente la eficiencia del semen criopreservado en los programas de inseminación artificial.

3.- Congelación y transferencia no quirúrgica de embriones: hemos evaluado los cambios que experimentan los embriones cuando se les somete a la congelación lenta y a la vitrificación.

Hemos desarrollado un protocolo de vitrificación que permite conservar los embriones *sine die* garantizando una supervivencia a la descongelación superior al 90%. También hemos desarrollado y patentado una sonda y un procedimiento para la transferencia no quirúrgica de embriones sin necesidad de sedar o anestesiarse a las hembras.

4.- Separación espermática en poblaciones X e Y por citometría de flujo: Hemos puesto a punto para porcino y cérvidos un procedimiento, basado en la citometría de flujo, que permite separar espermatozoides en poblaciones x y/o Y obteniendo rendimientos con una pureza del 90% y un número de espermatozoides separados de más de 15 millones por hora. Asimismo, mediante el diseño de nuevos medios de conservación logramos mantener la viabilidad y capacidad fecundante de los espermatozoides durante 10 horas tras la separación espermática. También hemos puesto a punto un sistema de inseminación mínimamente invasivo mediante laparoscópica que permite obtener tasas del 80% de partos con dosis de inseminación de 0'3 millones de espermatozoides. Finalmente hemos comprobado que el proceso de separación no es citotóxico ni genotóxico cuando se aplican técnicas de evaluación espermática o técnicas que evalúan el nivel de intercambio de cromátidas hermanas o roturas cromosómicas.

5.- Proteínas del plasma seminal y su aplicación en las tecnologías espermáticas: hemos cuantificado y determinado diferencias entre animales en la composición proteica del plasma seminal. También hemos evaluado las propiedades de las PSPs para con las tecnologías espermáticas, principalmente criopreservación y separación en poblaciones X e Y.

6.- Producción in vitro de embriones: hemos desarrollado procedimientos de fecundación y cultivo de embriones in vitro que permiten alcanzar tasas del 40% en formación de blastocistos. También hemos desarrollado un procedimiento basado en la fecundación in vitro que permite de manera sencilla evaluar el potencial fértil de un semental.

7.- Biología de la reproducción: glucoconjugados, proliferación y apoptosis: hemos evaluado el empleo de las lectinas en el diagnóstico de la capacitación espermática y realizado estudios sobre el envejecimiento testicular. También hemos descrito el patrón morfológico de la atresia folicular.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	2	4,37
INTEGRACIÓN MORFOFUNCIONAL DE CÉLULAS Y TEJIDOS (ÁREA 1)	7	12,46

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Nacionales:

- Laboratorio de Proteómica Estructural del Instituto de Biomedicina de Valencia-CSIC. Colaboración en la identificación y purificación de proteínas del plasma seminal.
- Centro de Tecnología Animal-Instituto Valenciano de Investigaciones Agrarias (CITA-IVIA). Colaboración en el desarrollo de nuevos diluyentes para la congelación espermática.
- Centro de Biotecnología Animal, SERIDA, Gijón. Colaboración en la producción in vitro de embriones, con especial referencia al efecto de fluorocromos y luz violeta sobre el desarrollo embrionario.
- Centro de investigación porcina del Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León, Segovia. Colaboración en el desarrollo de nuevos diluyentes para la congelación espermática.
- Grupo de Investigación Biología y Fisiología de la reproducción de la Universidad de Zaragoza. Colaboración en la determinación de las propiedades antioxidantes del plasma seminal.
- Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la Universidad Autónoma de Barcelona. Colaboración en cambios de las proteínas de superficie en espermatozoides congelados y descongelados.
- Instituto de Biotecnología y Biomedicina, Universidad Autónoma de Barcelona

Extranjeros:

- Unit of Reproductive and Developmental Medicine of the University of Sheffield (Inglaterra). Colaboración en estudios de la expresión génica de los embriones durante su tránsito en el tracto reproductivo hasta la implantación.

- Unit of Animal Reproduction of Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala (Suecia). Colaboración en criopreservación espermática y vitrificación embrionaria.
- Department of Clinical and Experimental Medicine of Linköping University (Suecia). Colaboración en criopreservación espermática y respuesta inmunológica del tracto reproductivo durante la inseminación y la transferencia de embriones.
- Department of Animal Science of University of Sydney (Australia). Colaboración en separación de espermatozoides en poblaciones X y/o Y mediante citometría de flujo.
- Sexing Technologies, Navasota, TX, (Estados Unidos). Colaboración en separación de espermatozoides en poblaciones X y/o Y mediante citometría de flujo.
- Department of Molecular Biomedical Sciences of North Caroline State University (USA). Colaboración en transgénesis y clonación.
- Instituto Salk, California (USA). Colaboración en complementación de blastocistos interespecies.
- Universidad de California-Davis. Colaboración en complementación de blastocistos interespecies.
- Universidad de Lisboa. Colaboración en explantes endometriales bajo diferentes condiciones experimentales.
- Institute of Biomedical Sciences Abel Salazar (ICBAS), University of Porto. Sertoli Cell Biology.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

En especies animales, principalmente porcino

- 1.- Nuevas técnicas de inseminación artificial.
- 2.- Criopreservación espermática.
- 3.- Congelación y transferencia no quirúrgica de embriones.
- 4.- Proteínas del plasma seminal y su aplicación en las tecnologías espermáticas.
- 5.- Producción in vitro de embriones.
- 6.- Transferencia no quirúrgica de embriones frescos y conservados.
- 8.- Biología de la reproducción: glucoconjugados, proliferación y apoptosis.
- 9.- Marcadores de fertilidad en el plasma seminal

10.- Respuesta inmune materna a la presencia de embriones alogénicos: evaluación del transcriptoma, proteoma y respuesta celular inmune durante el periodo peri-implantacional.

En la especie humana

Regulación de los fenómenos de proliferación y apoptosis testicular en condiciones normales y patológicas

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Similares a las desarrolladas hasta ahora.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

En especies animales

- 1.- Mejorar la aplicación y la eficiencia productiva del semen criopreservado en la especie porcina.
- 2.- Mejorar la eficiencia productiva de la transferencia de embriones en la especie porcina.
- 3.- Identificar marcadores de fertilidad en el plasma seminal.
- 4.- Desarrollar protocolos eficientes para la vitrificación de embriones de porcino producidos *in vitro*.
- 5.- Identificar el efecto del plasma seminal sobre la transcriptómica de embriones y tracto reproductivo de la cerda
- 6.- Incrementar la monospermia en la producción *in vitro* de embriones.
- 7.- Mejorar las condiciones del cultivo *in vitro* de embriones.
- 8.- Optimizar los protocolos de superovulación.
- 9.- Evaluar los cambios moleculares entre gestaciones alogénicas y semialogénicas.
- 10.- Estudiar el efecto de las vesículas extracelulares sobre los procesos reproductivos.
- 11.- Implementar nuevos sistemas para la vitrificación de embriones.
- 12.- Evaluar la interrelación del estrés gestacional, la funcionalidad placentaria y la homogeneidad de la camada.

8.2. Biomembranas y Señalización Celular

Código y nombre del grupo:

C070 – Biomembranas y Señalización Celular

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Juan Carmelo Gómez Fernández
- Catedrático de la Universidad de Murcia. Investigador Principal del grupo de Biomembranas y Señalización celular del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Universidad de Murcia. Facultad de Veterinaria
 - Teléfono: 868 884 314
 - E-mail: jcgomez@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

1. Estructura y función de las proteínas quinasas C. Estudio de la estructura de alta resolución de estas proteínas y de su activación por lípidos tanto in vitro como en células.
2. Estudio de la interacción con biomembranas modelo de lípidos bioactivos, como alfa-tocoferol, Coenzima Q, curcumina, capsaicina, ceramidas y esfingosina.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
CARDIOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	1	3,37
NUTRICIÓN (ÁREA 3)	1	3,37
FARMACOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR (ÁREA 4)	2	9,49
FISIOLOGÍA REPRODUCTIVA Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA (ÁREA 7)	2	5,95
INTEGRACIÓN MORFOFUNCIONAL DE CÉLULAS Y TEJIDOS (ÁREA 1)	2	8,23
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	1	6,13
ONCOLOGÍA CLÍNICA Y TRASLACIONAL (ÁREA 6)	1	6,13

HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL (ÁREA 1)	1	4,72
--	---	------

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Se mantiene colaboración principalmente con los siguientes grupos:

En España:

- Grupo de Nuria Verdaguer e Ignacio Fita (IRB-CSIC) Barcelona, para estudios de difracción de rayos X de proteínas quinasas C.
- Grupo de Félix Goñi, UPV-CSIC, Lejona, Vizcaya. Estudios de difracción de rayos X de membranas que incluyen lípidos bioactivos.
- Grupo de Faustino Mollinedo, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid. Utilización de lípidos anticancerígenos en membranas y su interacción con estructuras de membrana tipo raft.

Grupos de fuera de España:

- Grupo de Maria Manconi (Cagliari, Italy). Se diseñan nuevos tipos de vesículas lipídicas para tratamiento de piel y articulaciones.
- Grupo de S. Zhang, Univ. De Virginia (USA). Diseño de compuestos híbridos entre colesterol y curcumulina para tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Se profundizará en las líneas ya reseñadas:

- Respecto a la línea que versa sobre las proteínas quinasas C, se tratará de cristalizar alguna de las isoenzimas para estudiarla mediante difracción de rayos X. Igualmente se expandirán los estudios in vivo para identificar la forma de reconocimiento selectivo de determinadas biomembranas subcelulares, en función de sus composiciones lipídicas y proteicas.
- En lo que se refiere a la línea de estudio de lípidos bioactivos, se tratará de profundizar en las interacciones moleculares y su implicación en el mecanismo de acción de estos lípidos mediante el uso de técnicas biofísicas avanzadas de RMN, FT-IR y difracción de rayos X.
- Se diseñarán nuevas vesículas lipídicas para tratamiento de artritis experimental.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Proseguirá la colaboración con los grupos de Interacciones Moleculares en Biomembranas y con Farmacología Molecular (grupo C040).

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Estudio de alta resolución de la interacción de proteínas quinasas C con membranas, a través de dominios C1.
- Papel de ácidos grasos libres en la activación de isoenzimas de proteínas quinasas C en células modelo de cáncer de mama.
- Implicación de proteínas quinasas C en el desarrollo neuronal mediante uso de células PC12.
- Incorporación a la mitocondria de proteínas quinasas C en cardiomiocitos en situaciones de anoxia u apoptosis.
- Localización en la membrana de vitamina E, y su asociación preferencial con ácidos grasos poliinsaturados.
- Localización en membranas de ceramidas y esfingosina.
- Alteración de biomembranas por incorporación de capsaicina.
- Interacción con membranas de curcumina y sus conjugados con colesterol.
- Diseño de vesículas lipídicas para tratamiento de artritis experimental.

8.3. Bioquímica y Biotecnología Enzimática

Código y nombre del grupo:

C071 – Bioquímica y Biotecnología Enzimática

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Francisco García Carmona
- Catedrático de la Universidad de Murcia. Investigador Principal del grupo de Bioquímica y Biotecnología enzimática del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Universidad de Murcia. Facultad de Biología. Departamento: Bioquímica y Biología Molecular A.
 - Teléfono: 868 883 913
 - E-mail: gcarmona@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Caracterización molecular de las enzimas médicas y biotecnológicas relacionadas con sirtuinas y envejecimiento. Su screening, clonación y expresión en bacterias y su cristalización. Generación de nuevas enzimas/proteínas con aplicación industrial mediante evolución dirigida y metagenómica: Acetil xilan esterases, carboxylesterases, sorbitol dehydrogenases, epimerases, sialic acid aldolases.
- Síntesis de ácido sálico por vía enzimática (Epimerasa, sialic acid aldolases, sialic acid sintetasa).
- Determinación de relaciones estructura actividad (SAR) en propiedades bioactivas y quimiofísicas de compuestos naturales.
- Semisíntesis, purificación y caracterización de compuestos bioactivos naturales y análogos.
- Caracterización de rutas metabólicas implicadas en la producción y modificación de compuestos bioactivos naturales.
- Encapsulación de compuestos bioactivos. Diseño de nuevos métodos de micro y nanoencapsulación que permitan estabilizar ingredientes bioactivos de gran interés en diversos sectores empresariales. A modo de ejemplo nuestro grupo ha encapsulado diferentes tipos de estilbenos con alta capacidad antioxidante y antimicrobiana de potencial uso en el desarrollo de nuevos fármacos.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
METALOFÁRMACOS ANTITUMORALES NO CONVENCIONALES (ÁREA 1)	1	6,57
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN RADIOLOGÍA (ÁREA 7)	1	4,38
FISIOTERAPIA Y DISCAPACIDAD (ÁREA 5)	1	4,38

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- En el campo de la metagenómica tenemos colaboraciones con dos grupos internacionales: uno en United Kingdom con el Prof. Peter Golyshin de la Bangor University; y otro en Japón, con el Prof. Hideto Takami del Extremobiosphere Research Center, que nos proporcionan librerías metagenómicas de ambientes extremos donde encontrar nuevas variantes enzimáticas, para su uso en biomedicina (sirtuinas y nicotinamidasas) y biotecnología (aldolasas, esterasas, etc.).
- Otra colaboración relacionada con la anterior es la determinación de la estructura de las proteínas (enzimas) obtenidas mediante evolución dirigida y metagenómica mediante cristalización, con el Prof. V. Rubio at Biomedicine Institute of Valencia (Spain).
- También hemos colaborado estrechamente con el grupo de Seguridad Alimentaria de la Universidad Miguel Hernández de Orihuela dirigido por el Dr. Angel Carbonell Barrachina.
- Colaboración con el grupo de Materiales Poliméricos de la Universidad de Turín (Italia) dirigido por el Prof. Francesco Trotta, para trabajar en mejoras en procesos de encapsulación mediante la creación de nanoesponjas.
- Colaboración con el Instituto de Biología de la Universidad Federal de Pelotas (Brasil) en la determinación de compuestos bioactivos presentes en plantas utilizadas en la medicina tradicional sudamericana.
- Colaboración con el grupo de Ciencias de Plantas de la Universidad de Cambridge (Reino Unido) dirigido por el Prof. Samuel Brockington en la elucidación de los mecanismos de formación de la unidad estructural de compuestos bioactivos de plantas.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Caracterización molecular de las enzimas médicas y biotecnológicas relacionadas con sirtuinas y envejecimiento. Su screening, clonación y expresión en bacterias y su cristalización.
- Producción y caracterización de enzimas clave en la síntesis de compuestos bioactivos naturales y análogos.
- Producción biotecnológica de compuestos bioactivos.
- Caracterización y encapsulación de compuestos bioactivos para su uso en la industria farmacéutica, alimentaria, y cosmética.
- Caracterización de mecanismos de acción de fármacos y compuestos y bioactivos *in vivo* en el modelo animal *C. elegans*.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Se caracterizarán sirtuinas, poli-ADPr-polimerasas, macrodominios y otras enzimas relacionadas por su posible relación con el envejecimiento y enfermedades metabólicas.
- La generación de nuevas enzimas industriales permitirá establecer procedimientos biotecnológicos para la obtención de sintones de fármacos o sus principios activos.
- Identificación de compuestos bioactivos presentes en plantas usadas en medicina tradicional.
- Identificación de motivos estructurales especialmente significativos en propiedades bioactivas de compuestos naturales.
- Caracterización de enzimas clave en la biosíntesis de compuestos naturales bioactivos de plantas.
- Aplicación del modelo animal *C. elegans* para estudios *in vivo* relacionados con enfermedades y mecanismos de acción de fármacos y compuestos bioactivos.
- Producción biotecnológica de compuestos naturales bioactivos.
- Potenciar el avance científico en el desarrollo de nuevos productos relacionados con el sector biomédico. Concretamente se avanzará en el diseño de nuevos fármacos cuyos principios bioactivos se verán altamente protegidos por procesos de micro y nanoencapsulación para que sean efectivos en el tejido diana donde realizarán su función.

8.4. Fisiología Reproductiva y Reproducción Asistida

Código y nombre del grupo:

C072 – Fisiología Reproductiva y Reproducción Asistida

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Pilar Coy Fuster
- Catedrática de la Universidad de Murcia, departamento de Fisiología. Investigadora Principal del grupo de Fisiología Reproductiva y Reproducción asistida del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Universidad de Murcia. Facultad de Veterinaria. Departamento Fisiología
 - Teléfono: 868 884 789
 - E-mail: pcoy@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Hemos descrito diferentes mecanismos fisiológicos que intervienen en el proceso de fecundación y los hemos reproducido en condiciones *in vitro* determinando su efecto beneficioso para incrementar el éxito de la fecundación *in vitro* (FIV). Entre ellos destaca la descripción del mecanismo de endurecimiento pre-fecundación de la zona pelúcida mediado por OVGP1 y GAGs en 9 especies de mamíferos incluyendo la humana y el mecanismo de activación del sistema plasminógeno-plasmina durante la interacción entre gametos.
- Hemos desarrollado un método para la recogida de fluido de trompa uterina y de útero en diferentes especies, incluida la especie humana, y diferentes técnicas para su análisis.
- Hemos producido cerdos transgénicos mediante transferencia de ADN mediada por espermatozoides y asociada a ICSI de para su utilización como modelos de enfermedad humana.
- Hemos descrito ampliamente en diferentes especies las alteraciones que sufren las células espermáticas durante la congelación y hemos desarrollado diferentes protocolos para paliar o disminuir estos daños.
- Hemos obtenido descendencia viva tras la producción *in vitro* de embriones porcinos y bovinos y actualmente estos animales están siendo mantenidos para su estudio como modelos de enfermedades humanas a largo plazo.

- Hemos aplicado técnicas de edición genética en cerdos para su utilización como modelos de enfermedad humana.
- Hemos aplicado técnicas para detectar biomarcadores de fertilidad en espermatozoides y plasma seminal.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
CARDIOLOGIA CLINICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	1	6,05
INTEGRACIÓN MORFOFUNCIONAL DE CÉLULAS Y TEJIDOS (ÁREA 1)	11	35,22
BIOMEMBRANAS Y SEÑALIZACIÓN CELULAR (ÁREA 7)	2	5,95
CONTROL MOLECULAR DE LA PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN (ÁREA 1)	1	4,00

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

El grupo FRRA mantiene colaboraciones con otros grupos de investigación a distintos niveles. Entre ellos, destacamos los siguientes:

- Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA). Desde hace varios años colaboramos estrechamente con el Dr. Alfonso Gutiérrez-Adán, el Dr. Dimitrios Rizos, el Dr. Julián Santiago, el Dr. Pablo Bermejo, y el Dr. Raúl Sánchez, del Departamento de Reproducción Animal del INIA, en las diferentes líneas de investigación que desarrollamos.
- The Babraham Institute, Cambridge, UK. Desde 2014 colaboramos estrechamente con el Dr. Gavin Kelsey en el campo de los estudios epigenéticos en gametos y embriones, con varias publicaciones conjuntas.
- Universidad de Oxford, con la que colaboramos desde hace años a través del Dr. John Parrington para el diseño de sondas de ARN para los genes PLCzeta y TPC1 relacionados con la señalización de calcio. Hemos publicado varios trabajos con él.
- Universidad de Missouri, Columbia, MO, USA. Colaboramos desde el año 2019 con la Dra. Rocío Melisa Rivera, experta en síndromes epigenéticos derivados del uso de las tecnologías de reproducción asistida, con la que hemos publicado recientemente el primero de una serie de artículos.
- Universidad de Dakota del Norte, ND, USA. Colaboramos desde 2017 con el profesor Lawrence Reynolds, que visitó nuestro departamento durante 3 meses como investigador Fullbright, y con el que hemos solicitado diferentes proyectos, firmado un convenio de

colaboración con su Universidad, co-tutorizado a alumnos de Máster y Doctorado, y publicado varios trabajos.

- Universidad de Northwestern, Chicago, IL, USA 2017. Colaboramos con la Dra. Francesca Duncan, que también nos visitó como investigadora Fullbright y que ha recibido en su laboratorio a miembros de nuestro grupo, además de tener varias publicaciones conjuntas y un convenio de colaboración para enviar a alumnos de Máster a realizar prácticas con ella.
- Consorcio Internacional REP-BIOTECH, con el que pusimos en marcha el programa de doctorado conjunto "European Joint Doctorate in Biology and Technology of Reproductive Health, financiado por la Unión Europea dentro del programa Horizonte 2020, acciones de excelencia Marie-Sklodowska Curie Innovative Training Networks (ITN). En el marco de este programa 16 alumnos han realizado su doctorado y numerosas actividades formativas, participando en congresos internacionales, publicando sus trabajos y realizando actividades de comunicación con el público en general. Toda la información está disponible en la página www.rep-biotech.com. Las entidades participantes en este consorcio son empresas como IVIRMA GLOBAL (IVI-Murcia, ES), CRV BV (NL) y ALLICE (FR); Universidades como Ghent University (BE), University College Dublin (IR), University of Bonn (GE), University of Teramo (IT), Harvard University (HSPH-HMS, USA), Okayama University OU, JP) y Mount Sinai School of Medicine (New York, USA); y centros de investigación como Institute National de la Reserche Agronomique (INRA, FR), National Institute for Research and Tech in Agricult and Food (INIA, ES), y Minimal Invasive Surgery Centre Jesús Usón (CCMIJU, ES). El objetivo de este programa ha consistido en contribuir a la mejora de la salud reproductiva y la fertilidad en Europa, tanto en la especie humana como en los animales de abasto, mediante el desarrollo de estrategias y estudios comunes entre los diferentes grupos de trabajo implicados. En 2021 solicitamos una nueva ITN que fue evaluada con un 90% pero no resultó financiada, por lo que en 2022 volveremos a participar en la convocatoria.
- IIS Biodonostia. Colaboramos con el Dr. Adolfo López de Munáin Arregui, del grupo de Neurociencias, en la generación de modelos porcinos de enfermedades neuromusculares.
- Centro Nacional Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). Colaboración con el Dr. Andrés Vicente en modelos porcinos de la enfermedad de Hutchinson-Gilford.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Identificación de biomarcadores para la valoración de las modificaciones epigenéticas y de expresión génica asociadas al Síndrome del ternero gigante (LOS) y al síndrome BeckwithWiedemann en la especie humana.
- Estudio de la salud a largo plazo en animales de las especies porcina y bovina derivados de las técnicas de reproducción asistida.
- Desarrollo de protocolos de fecundación in vitro y cultivo de embriones más fisiológicos que los utilizados actualmente para mejorar la calidad y la salud en la edad adulta de los recién nacidos resultantes.

- Optimización del proceso de obtención de embriones porcinos con modificaciones genéticas específicas para que puedan ser empleados en el estudio de las enfermedades humanas y en el desarrollo de nuevas terapias para los pacientes.
- Desarrollo de tecnologías basadas en el uso de nanopartículas para favorecer la manipulación de gametos y embriones.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Vamos a seguir colaborando con todos los grupos referidos en el apartado ***“Relación y colaboración con otros grupos regionales de investigación”*** porque las líneas de trabajo descritas siguen activas, como hemos explicado.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Las previsiones para los próximos años se centran en la transferencia a la sociedad de los resultados de investigación obtenidos por el grupo en la última década. Para ello, hemos creado una empresa de base tecnológica destinada a prestar formación y servicios de control de calidad en laboratorios de reproducción asistida y a la venta de medios de cultivo con aditivos naturales, según una de las patentes del grupo. Además, tenemos otras dos futuras empresas en fase de creación. La primera está destinada a la generación de cerdos modificados genéticamente como modelos para el estudio de enfermedades humanas y la segunda al uso de nanopartículas como medios facilitadores del proceso de manipulación de ovocitos y embriones. Además, se espera seguir generando conocimiento fundamental que nos permita conocer mejor el ambiente fisiológico del aparato reproductor, las moléculas implicadas en la interacción entre los gametos durante la fecundación y primeras etapas del desarrollo embrionario, y las alteraciones epigenéticas derivadas de las técnicas de reproducción asistida, que sin duda resultará de utilidad práctica en un futuro inmediato. Finalmente, hemos creado un santuario de lechones y terneros nacidos mediante reproducción asistida que nos van a permitir evaluar a largo plazo el impacto de estas técnicas en la salud humana y animal.

8.5. Biología Molecular de Sistemas

Código y nombre del grupo:

C073 – Biología Molecular de Sistemas

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Manuel Cánovas Díaz
- Profesor Emérito de la Universidad de Murcia, departamento de Bioquímica y Biología Molecular "B" e Inmunología. Investigador Principal del grupo de Biología Molecular de Sistemas.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Universidad de Murcia. Facultad de Química Departamento de Bioquímica y Biología Molecular B e Inmunología
 - Teléfono: 868 887 393
 - E-mail: mcanovas@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

1. **Biología sintética** para la reprogramación de las vías metabólicas por Ingeniería genética, dirigida a la optimización bioprocesos de síntesis de compuestos biológicos de interés empleando *E. coli* como factoría celular.
2. **Dinámica de la acetilación de proteínas en bacterias:** En la última década, se ha confirmado la influencia de la modificación postraducciona de proteínas por acetilación de lisinas sobre procesos vitales de las bacterias, tanto a nivel transcripcional como traduccional. Esta regulación tiene efectos sobre el metabolismo central, la quimiotaxis, la respuesta al estrés y la virulencia bacteriana, afectando, de esta manera, a la plasticidad fenotípica de la bacteria. Por lo tanto, para llevar a cabo una reprogramación adecuada de los circuitos metabólicos en *E. coli*, se debe profundizar en el efecto de esta modificación sobre el control dinámico de la señalización intracelular ante cambios del entorno, incluido la fuente de carbono y nitrógeno. Además, dado que mecanismos reguladores similares operan en mitocondrias de células humanas, los resultados de esta

línea son de gran importancia biomédica porque pueden revelar aspectos moleculares relevantes de enfermedades humanas vinculadas a la reprogramación del acetiloma mitocondrial en escenarios de restricción calórica. En esta línea, recientemente, se ha postulado el efecto potencial de esta regulación sobre las capacidades metabólicas de las bacterias que puede alterar la composición y función del microbioma intestinal humano.

3. **Análisis del Volatiloma.** Análisis de compuestos volátiles del exhalado humano dirigido a la búsqueda de biomarcadores como indicadores biológicos de enfermedades respiratorias como asma, rinitis etc. Es una técnica no invasiva, ideal para pediatría con un alto potencial clínico.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
TECNOLOGÍAS DE MODELADO, PROCESAMIENTO Y GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO (ÁREA 7)	1	4,38
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	3	12,74
TERAPIAS MOLECULARES Y BIOMARCADORES DE TUMORES SÓLIDOS (ÁREA 1)	2	8,36
METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD (ÁREA 5)	2	8,36
NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA (ÁREA 3)	1	3,98
NUTRICIÓN (ÁREA 3)	1	3,98
INMUNIDAD INNATA EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD (ÁREA 6)	1	3,49
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	1	2,73

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Grupo de Tecnología Bioquímica (GBT) del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Biología de la Universidad de La Laguna (ULL). IP Néstor Torres Darías.
- Grupo de Enfermedades Alérgicas a Fármacos y Alérgenos del Instituto del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). IP Maria Jose Torres Jaén

Grupos extranjeros con los que el grupo colabora

- Grupo del Prof. S. Busby de la Universidad de Birmingham, UK. Mecanismos moleculares que controlan la expresión génica en bacterias.
- Grupo del Prof. A.J. Wolfe de la Universidad de Loyola, Chicago, EE. UU. Acetilación de proteínas bacterianas y el microbioma urinario.
- Grupo del Prof. G. Truan y la Dra. S. Castaño-Cerezo del Laboratory Engineering Systems Biologiques et des Procédés- Institut National des Sciences Appliquées (LISBP/INSA, Toulouse). Biología sintética de células procariotas y eucariotas.
- Grupo del Dr. J. Vera, Systems Biology and Bioinformatics Group, Department of Computer Science, University of Rostock). Modelado de sistemas biológicos.
- Grupo del Dr. P. Sinues, Department of Biomedical Engineering. University Children's Hospital Basel. University of Basel (Switzerland). Principal investigator of the Research Network Zurich Exhalomics.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Ingeniería celular y/o metabólica
 - Control del metabolismo central a nivel de la regulación post-traduccional.
 - Desarrollo de métodos analíticos automatizados
 - Optimización e integración de procesos.
 - Modelado de bioprocesos para la obtención de productos por biotransformaciones y biosíntesis *de novo*.
- Ingeniería proteica
 - Diseño y producción de proteínas de interés biomédico, biotecnológico y/o investigación.
- Biomedicina.
 - Determinación de biomarcadores de enfermedades mediante análisis metabolómico, tanto dirigido como no dirigido, de compuestos orgánicos volátiles (VOCs) exhalados

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Aplicación de tecnologías -ómicas en problemas de interés biosanitario. Volatiloma.

Esta línea se inició vinculada al proyecto NELA aplicada a la cohorte prospectiva de nacimiento del mismo nombre, para la determinación de biomarcadores en el aliento de

niños, analizados de forma prospectiva, desde los 3 meses hasta los 7 años. El estudio NELA agrupa a profesionales de diversas disciplinas científicas que pertenecen al Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, la Universidad de Murcia y el Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca. La interacción entre profesionales de diversas disciplinas permitirá una investigación global del origen del asma con un especial énfasis en el papel de la alimentación durante el embarazo y los primeros años de vida en combinación con otros factores como el crecimiento del niño durante la etapa intrauterina, la exposición a contaminantes ambientales en estas etapas, el desarrollo del sistema inmune del niño, el microbioma de madres y niños y factores epigenéticos.

En general, la determinación de los componentes existentes en el aire exhalado es una metodología novedosa en estudios clínicos de pacientes, tanto en niños autónomos (mayores de 5 años) como adultos. Permite la observación de procesos bioquímicos en tiempo real en nuestro cuerpo, de forma que representa una técnica no invasiva y sin ningún riesgo para el paciente, permitiendo entender su estado y predecir problemas futuros. En humanos se han detectado más de 500 compuestos volátiles exhalados tanto de origen metabólico (interno) como absorbidos de entornos contaminados (externo) e incluso procedentes del conjunto de microorganismos existentes en el tracto intestinal (microbioma) o pulmonar. En este sentido, un estudio en función del tiempo (cuantitativo y cualitativo) puede aportar información relevante para determinar cuáles de estos metabolitos, pueden servir de biomarcadores de una enfermedad por su importancia clínica.

La toma de muestra de aliento exhalado en niños no autónomos de 3 meses se realiza al mismo tiempo que el estudio de su función pulmonar. Esta técnica se realiza de modo off-line, ya que el aliento se recolecta en bolsas especiales y posteriormente se traspara a tubos de matriz absorbentes que retiene los volátiles. Finalmente, en el laboratorio, los compuestos se identifican por GC-MS acoplada a desorción térmica (TD) que permite la preconcentración de los analitos exhalados.

El estudio del volatiloma en niños durante su infancia no solo permitirá generar biomarcadores sino entender el conjunto de rutas metabólicas implicadas tanto en niños sanos como en aquellos predispuestos al asma y otras enfermedades respiratorias. No

obstante, por sí solo, el establecimiento de biomarcadores exhalados es una aproximación novedosa no invasiva, que con la integración con resultados de otros grupos de investigación incluidos en el proyecto NELA, puede ayudar a entender mejor el funcionamiento de nuestro cuerpo como “un sistema completo”, tanto en el estado saludable como en una posible enfermedad, y además entender la influencia del entorno en que se encuentra el niño y la implicación de los hábitos maternos y familiares en su desarrollo.

- *Aplicación de la Biología sintética para la síntesis de productos biológicos empleando E. coli como hospedador.*

La Biología Sintética es la evolución natural de la Biotecnología para el rediseño de los sistemas biológicos con el fin de aumentar sus capacidades y cualidades metabólicas. Nuestro grupo aplica estos principios para el desarrollo de bioprocesos optimizados para la síntesis de biofármacos de interés.

Paralelamente, llevamos a cabo el estudio de la dinámica de la acetilación de proteínas para mejorar nuestra comprensión sobre su efecto en la señalización intracelular de un aspecto crucial de la regulación fina de las células. Los conocimientos adquiridos sobre estos aspectos son relevantes para la fisiología microbiana, las aplicaciones biotecnológicas y la comprensión de las interacciones entre el huésped y el patógeno. Además, dado que mecanismos reguladores similares están operando en eucariotas superiores, los resultados del proyecto son de gran importancia biomédica.

Para este propósito empleamos técnicas ómicas aplicadas al análisis de la acetilación de proteínas, el efecto sobre su función y la integración en el control celular con el fin de dilucidar el impacto sobre los fenotipos celulares. Este conocimiento fundamental se usará en la modificación de redes nativas de acetilación de proteínas para obtener microfactorías celulares más robustas de producción de biofármacos, tales como proteínas recombinantes o metabolitos de interés a partir de subproductos baratos (glicerol y/o acetato) y así desarrollar bioindustrias sostenibles, competitivas y favorables al desarrollo de una bioeconomía que propiciará un impacto socioeconómico y ambiental. Nuestro grupo tiene una gran experiencia en la transferencia de resultados para el desarrollo de bioprocesos con empresas regionales y nacionales.

8.6. Tecnologías de Modelado, Procesamiento y Gestión del Conocimiento

Código y nombre del grupo:

E170 – Tecnologías de Modelado, Procesamiento y Gestión del Conocimiento

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Rodrigo Martínez Béjar
- Catedrático de la Universidad de Murcia, departamento de Ingeniería de la computación e Inteligencia artificial. Investigador Principal del grupo de Tecnologías de Modelado, Procesamiento y Gestión del Conocimiento del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Departamento de Ingeniería de la Información y las Comunicaciones, Facultad de Informática, Universidad de Murcia
 - Teléfono: 868 884 634
 - E-mail: rodrigo@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

La actividad investigadora de nuestro grupo está centrada en el desarrollo de métodos computacionales para aplicación a datos biosanitarios y biomédicos, desde las perspectivas de Informática Médica y Bioinformática. Investigamos y desarrollamos técnicas que permitan optimizar la gestión de los datos y el conocimiento biomédico mediante el uso de tecnologías inteligentes, incluyendo semántica, aprendizaje computacional y tecnologías del lenguaje, que sirvan como base para el desarrollo de sistemas inteligentes para el soporte a los procesos asistenciales, de investigación biosanitaria y de interoperabilidad entre sistemas de información biosanitaria. También hemos desarrollado métodos para el análisis de datos ómicos. Por tanto trabajamos en cómo representar, normalizar, codificar datos y conocimiento, cómo extraer e integrar conocimiento y datos de diversas fuentes heterogéneas como textos, bases de datos, sistemas de información hospitalarios, y cómo acceder de manera integrada, a los subconjuntos de información de interés para un problema determinado, así como ser capaces de representar y publicar datos, información y conocimiento de manera que pueda ser fácilmente compartible, comprensible y reutilizable por otros sistemas informáticos.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	2	10,88
TERAPIAS MOLECULARES Y BIOMARCADORES DE TUMORES SÓLIDOS (ÁREA 1)	1	4,38
METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD (ÁREA 5)	2	10,88
BIOLOGÍA MOLECULAR DE SISTEMAS (ÁREA 7)	1	4,38
CUIDADOS ENFERMEROS AVANZADOS (ÁREA 5)	1	2,39
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	2	16,78
CARDIOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 2)	3	42,70
PATOLOGÍA MOLECULAR Y FARMACOGENÉTICA (ÁREA 1)	1	5,54
HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL (ÁREA 1)	1	5,61
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	1	3,27

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Grupo de Mar Marcos en la Universitat Jaume I para la combinación de tecnologías semánticas y guías clínicas para enlazar tecnologías de historia clínica electrónica y sistemas de ayuda la decisión.
- Grupo de Mark Wilkinson (Centro de Biotecnología y Genómica de Plantas) para la aplicación de tecnologías semánticas para datos biomédicos.
- Grupo de Stefan Schulz en Medical University Graz (Austria) para el desarrollo de infraestructura ontológica para la interoperabilidad semántica en salud.
- Grupo de Robert Stevens en la Universidad de Manchester (Reino Unido) para el desarrollo de tecnología ontológica para la gestión de conocimiento biomédico.
- Grupo MELODI del IRIT (dirigido por Nathalie Aussenac-Gilles) para el procesamiento semántico de textos en lenguaje natural.
- Grupo de Ronald Cornet (Universidad de Amsterdam, Holanda) para el desarrollo de tecnología para el enriquecimiento y aseguramiento de la calidad de recursos semánticos.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Modelos de normalización y representación semántica de datos para el soporte a la investigación biosanitaria.
- Modelos de conocimiento para dar soporte a los procesos de investigación biosanitaria

- Algoritmos y herramientas basados en tecnologías semánticas para la explotación de datos y conocimiento biomédicos.
- Soluciones basadas en la nube y en la semántica para la gestión de grandes volúmenes de datos.
- Modelos semánticos para el procesamiento de textos en lenguaje natural.
- Soporte a la decisión en procesos biosanitarios basado en tecnologías semánticas.
- Modelos de integración y publicación de información genética, genómica y médica con fines de investigación traslacional.
- Modelos de interoperabilidad semántica entre sistemas de información sanitarios.
- Métodos y modelos de análisis de datos ómicos y clínicos basados en tecnologías semánticas y de inteligencia artificial.
- Métodos computacionales para extracción de evidencia a partir de datos reales.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Nuestro trabajo se realiza habitualmente con una perspectiva generalista y transversal, por lo que el desarrollo de nuestras líneas de investigación debe poder facilitar la investigación de cualquier grupo regional que requiera:

- Extracción de información y explotación secundaria de la historia clínica electrónica de pacientes: toma de decisiones, cribado y selección de pacientes, Sistemas de recomendación.
- Realizar estudios clínicos e investigaciones que requieran una comprensión común de información genética, genómica y médica.
- Aplicar técnicas de análisis de datos ómicos.
- Gestionar información y conocimiento biomédico.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Interoperabilidad de datos y modelos clínicos, lo que facilitaría el intercambio efectivo y significativo de datos entre los laboratorios, plataformas y unidades de investigación básica y clínica del IMIB, hospitales de distintas ciudades, regiones, países, etc.
- Métodos de soporte a decisión más efectivos para los clínicos y asistenciales por el hecho de poder explotar de forma efectiva y con fines secundarios la información de la historia clínica electrónica y por el hecho de ser capaces de integrar información de distinto carácter y distintas fuentes.

- Facilitar estudiar y establecer nuevas correlaciones entre los resultados básicos y los datos clínicos, en busca de mecanismos operantes en las enfermedades; y el análisis de resultados de terapias de base empírica y/o científica.
- Se facilitaría del mismo modo la generación de conjuntos de pacientes relevantes para un determinado estudio y seguimiento de su evolución clínica; así como, si es el caso, de los resultados obtenidos en los experimentos paralelos en modelos celulares y moleculares de la enfermedad del paciente.
- Generación de evidencia a partir de datos reales que pueda orientar la toma de decisiones en el ámbito biosanitario.

8.7. Grupo de Investigación en Radiología

Código y nombre del grupo:

E171 – Grupo de Investigación en Radiología

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Miguel Alcaraz Baños
- Profesor Titular de la Universidad de Murcia, departamento de Dermatología, Estomatología, Radiología y Medicina Física. Investigador líder del grupo de Investigación en Radiología del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Departamento de Dermatología, Estomatología, Radiología y Medicina Física, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia
 - Teléfono: 868 883 601
 - E-mail: mab@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Mecanismos biológicos de sensibilización y radioprotección celular
- Radioprotección de los trabajadores profesionalmente expuestos.
- Nuevos métodos diagnósticos para la evaluación de las estenosis uretrales en el varón.
- Nuevo método para la realización de artrografías.
- Evaluación con elastografía de la mama y de la fibrosis hepática.
- Infiltración ecoguiada de plasma rico en plaquetas de roturas parciales del tendón supraespinoso.
- Detección precoz del cáncer de mama.
- Manejo diagnóstico y terapéutico de procesos mamarios benignos.

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB en los últimos 5 años

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
INMUNOLOGÍA E INMUNOTOLERANCIA EN TRASPLANTES Y ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA (ÁREA 6)	4	29,90
INTEGRACIÓN MORFOFUNCIONAL DE CÉLULAS Y TEJIDOS (ÁREA 1)	2	4,34
TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO / TERAPIA CELULAR (ÁREA 6)	4	34,16
HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA CLÍNICO-EXPERIMENTAL (ÁREA 1)	1	3,20
NUTRICIÓN (ÁREA 3)	1	3,20
MEDICINA LEGAL Y FORENSE. LEGISLACION SANITARIA (ÁREA 5)	1	3,20
BASES CLÍNICAS, TECNOLÓGICAS, CELULARES Y MOLECULARES EN MEDICINA DIGESTIVA (ÁREA 3)	1	3,20
NUTRICION Y BROMATOLOGIA (ÁREA 3)	3	6,57
CIRUGÍA DIGESTIVA, ENDOCRINA Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS ABDOMINALES (ÁREA 3)	7	14,80
TERAPIAS MOLECULARES Y BIOMARCADORES DE TUMORES SÓLIDOS (ÁREA 1)	3	26,28
OBESIDAD Y METABOLISMO (ÁREA 3)	1	3,28
FISIOTERAPIA Y DISCAPACIDAD (ÁREA 5)	6	18,44
INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA (ÁREA 2)	1	19,10
NEUROCIENCIA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL (ÁREA 4)	1	6,31
BIOQUÍMICA Y BIOTECNOLOGIA ENZIMÁTICA (ÁREA 7)	1	4,38
ODONTOLOGÍA (ÁREA 3)	1	1,98

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Laboratorio de Radiobiología de la Universidad de Málaga
- Departamento de Radiología de la Facultad de Medicina del País Vasco
- Servicio de Radioprotección del Hospital La Fé de Valencia
- Applied Radiation Biology Centre, Radiological and Medical Sciences Research Institute, Ghana Atomic Energy Commission, Legon-Accra GE-257-0465, Ghana
- School of Life Sciences, Sambalpur University, Jyoti Vihar, Burla-768019, India
- Algal Biotechnology and Molecular Systematic Laboratory, Post Graduate Department of Botany, Berhampur University, Bhanja Bihar, Berhampur-760007, Odisha, India.
- Department of Botany, Maharaja Sriram Chandra Bhanja Deo University, Baripada-757003, Odisha, India
- Department of Biochemistry, All India Institute of Medical Sciences, Ansari Nagar, New Delhi-110029, India

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Efecto Bystander inducido por la radiación ionizante.
- Mecanismos biológicos de radiosensibilización y radioprotección celular.
- Mecanismos de radiosensibilización del melanoma.
- Modalidades de imagen, inteligencia artificial y radiómica.
- Investigar en modelos experimentales la fibrosis hepática.
- Investigar en modelos experimentales el tratamiento percutáneo intratumoral guiado por imagen.
- Técnicas de citogenética

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Es prioridad de nuestro grupo mantener las colaboraciones actuales y el ampliar nuestra colaboración con otros grupos del IMIB.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Establecer nuevos protocolos diagnósticos.
- Optimizar tratamientos percutáneos guiados por imagen.
- Desarrollar nuevos métodos diagnósticos.
- Efecto Bystander de la radiación ionizante.
- Determinación de la capacidad radioprotectora/radiosensibilizante de sustancias fitoquímicas.

8.8. Grupo de Radiofarmacia

Código y nombre del grupo:

E172 – Grupo de Radiofarmacia

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: M^a Teresa Martínez Martínez
- Jefa de Sección de Radiofarmacia del HCUVA. Investigadora líder del grupo de Radiofarmacia del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca.
 - Teléfono: 968 369 478
 - E-mail: mteresa.martinez5@carm.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

En estos años nos hemos centrado en el desarrollo y optimización de técnicas de radiomarcaje de nanopartículas de fibroína de seda para estudios de biodistribución mediante técnicas de imagen molecular.

Se ha profundizado en las técnicas de marcaje con radioisótopos habituales en clínica (In-111, Tc-99m, Ga-68) como paso previo al estudio de la biodistribución de las nanopartículas en un organismo vivo en el contexto de su aplicación como sistemas de liberación de medicamentos. Los resultados de estos estudios se han ido presentando en congresos nacionales e internacionales como 34th Congress of the European Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, con **“Optimization of the Radiolabeling of Silk Fibroin Nanoparticles with Tc-99m by a direct method”** (<https://doi.org/10.1007/s00259-021-05547-1>), el 32nd European Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging con el trabajo **“68Ga-DTPA-FITC-Silk Fibroin Nanoparticles, a Promising Agent for Positron Emission Tomography and Fluorescence Dual Modal Imaging”** (), el <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04486-237> Congreso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, con la **“Optimización del método de marcaje de nanopartículas de fibroína de seda con indio-111”** (Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2018;37(Supl 1):111) o el 19th European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals, con **“Radiolabelling of DTPA-silk fibroin nanoparticles with 111In for nanoparticle biodistribution studies”** (EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry 2018, 3(Suppl 1):PP05). Fruto de estos estudios son las publicaciones **“Fluorescent DTPA-Silk Fibroin Nanoparticles Radiolabeled with 111In: A Dual Tool for Biodistribution**

and Stability Studies" en ACS Biomaterials, Science and Engineering (<https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c00247>) en la que el estudio de biodistribución indica la idoneidad de las nanopartículas para vehiculización terapéutica en administración intraarticular (rodilla), y **"The Effect of Sterilization on the Characteristics of Silk Fibroin Nanoparticles"** publicada recientemente en Polymers (<https://doi.org/10.3390/polym14030498>), en la que describimos el efecto de diferentes métodos de esterilización en las características de las nanopartículas de fibroína de seda, profundizando así en el conocimiento sobre este biomaterial de cara a su futura aplicación en biomedicina.

Por otra parte, seguimos trabajando en el estudio del daño cromosómico inducido por las radiaciones ionizantes asociadas a los radiofármacos diagnósticos autólogos (Chromosome aberrations during in-vitro labeling of red blood cells with 99mTc: a study with cytokinesis block micronucleus assay in human peripheral blood lymphocytes. doi: 10.1097/MNM.0000000000001286) (Quantification of the chromosomal radiation damage induced by labelling of leukocytes with [18F]FDG. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2015.05.002). Este estudio nos permite conocer mejor la radiobiología del marcaje celular y aplicar dichos conocimientos a las técnicas de marcaje para aplicaciones en **"in vivo cell tracking"** (Intraarticular and intravenous administration of 99mTc-HMPAO-labeled human mesenchymal stem cells (99mTc-AHMSCS). In vivo imaging and biodistribution. doi:10.1016/j.nucmedbio.2016.12.003).

Relación y colaboración con otros grupos del IMIB

En la siguiente tabla se presenta el número de publicaciones en común que han tenido los investigadores del grupo con otros grupos de la misma área y de otras áreas (hay que tener en cuenta que pueden aparecer distintos grupos que participen en un mismo artículo):

GRUPOS IMIB CON COLABORACIÓN	Nº Publicaciones	Impacto
ODONTOLOGÍA (ÁREA 3)	1	5,01

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

Actualmente hemos solicitado un Proyecto de Investigación al "Frontiers for the Future Programme" financiado por la "Science Foundation Ireland (SFI)" para realizar el estudio de la eficacia de fármacos antitumorales de Platino encapsulados en nanopartículas de fibroína de seda, en el que participamos junto al GI de la Dra. Andrea Erlexeben (Universidad Nacional de Irlanda en Galway, NUIG) y con el GI del Prof. Juan Antonio Marchal Corrales (Universidad de Granada, UGR).

Estamos en fase de redacción del acuerdo de colaboración con el GI de la Dra. Claudia Rifici (Universidad de Messina, UME) para el estudio de la eficacia de las nanopartículas de seda cargadas con antitumorales en un modelo de cáncer canino que han desarrollado en Italia.

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

1. Radiofarmacia y Nanomedicina
 - Desarrollo de nanoformulaciones para aplicación en terapias antineoplásicas, antiinflamatorias, antibacterianas y antivirales.
 - Desarrollo de métodos de marcaje radiactivo de nanopartículas para estudios de biodistribución SPECT y PET.
 - Estudios de estabilidad de marcaje y toxicidad in vitro.
 - Estudios de hemocompatibilidad
2. Citotoxicidad inducida por radiaciones ionizantes
 - Caracterización de los efectos genotóxicos inducidos en el medio biológico según tipo de radiación ionizante, mecanismo de localización y dosis. Estudios cuantitativos.
 - Caracterización de compuestos con efecto radioprotector frente al daño cromosómico inducido por radiaciones ionizantes.
 - Desarrollo de métodos de marcaje radiactivo para aplicaciones biomédicas.
 - Desarrollo de método de marcaje radiactivo de biomoléculas para SPECT y PET.
 - Estudios de biodistribución
 - Estudio de estabilidad y de toxicidad in vitro
 - Cell tracking
3. Síntesis de radiotrazadores PET para investigación básica y clínica.
 - Síntesis de moléculas marcadas con F-18 para estudios PET: F-18 FDG, F-18FDOPA, F-18-FCH
 - Síntesis de moléculas marcadas con Ga-68 para estudios PET: Ga-68 DOTATOC, Ga-68 –PSMA (EC)
4. Participación en ensayos clínicos con radiofármacos.
 - Actualmente colaboramos en los ensayos clínicos:
 - GEM-BELMA: Estudio abierto, multicéntrico, de fase III con belantamab mafodotin en combinación con carfilzomib para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída, refractarios a lenalidomida. (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-002125-15/ES>)
 - GEM-IBERDARAX: Estudio multicéntrico, abierto, de fase II, para evaluar el tratamiento con iberdomida-dexametasona solas o en combinación con los tratamientos estándar para pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no elegibles para trasplante.

- PSMAddition: Estudio de fase III, prospectivo, aleatorizado, abierto e internacional en el que se compara 177Lu-PSMA-617 en combinación con el tratamiento de referencia con el tratamiento de referencia en monoterapia en pacientes varones adultos con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas

-PSMAfore: Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto en el que se compara 177Lu-PSMA-617 frente a un cambio de terapia dirigida al receptor de andrógenos en el tratamiento de hombres con cáncer de próstata metastásico progresivo resistente a la castración que no hayan recibido taxanos.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

En los próximos años esperamos poder ampliar la red de colaboraciones regionales tanto para seguir trabajando en la biodistribución de las nanopartículas en diferentes modelos de administración (parenteral, intraperitoneal y oral) como en el desarrollo de nuevas metodologías de marcaje radioisotópico de biomoléculas con interés biomédico.

Entre los grupos que hemos identificado como posible interés de colaboración destacaríamos:

- GI Molecular inflammation Group. Colaboración con el grupo del Dr Pelegrín con quien podríamos verificar el mecanismo por el cual las nanopartículas de seda reducen la inflamación observada en estudios previos.
- GI Terapias moleculares y biomarcadores de tumores sólidos del IMIB. Colaboración con el Dr Noguera en diseño e implantación de protocolos para estudios de hemocompatibilidad de sistemas de nanovectorización.
- GI Farmacología Experimental del IMIB. Colaboración con la Dra Almela para estudiar cinéticas de biodistribución de nanopartículas en modelo animal.
- GI Obesidad y metabolismo del IMIB. Colaboración con el Dr Ramos, con quien podemos estudiar el efecto de la encapsulación de diferentes moléculas bioactivas con baja biodisponibilidad para el tratamiento de patologías relacionadas con el síndrome metabólico.
- GI Regeneración y Reparación de Tejidos: Ortobiología, Biomateriales e Ingeniería de Tejidos, dirigido por el Luis Meseguer Olmo (UCAM), para el estudio con nanopartículas cargadas con antiinflamatorios y antibióticos aplicadas en traumatología.
- GI Odontología del IMIB. Colaboración con el grupo de la Dra Pia López Jornet en el estudio de nanopartículas y antioxidantes en cáncer y precáncer oral.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Por una parte, en los próximos años esperamos poder estandarizar y optimizar métodos de marcaje de nanopartículas para estudios de biodistribución con técnicas SPECT y PET.

Por otra parte, esperamos compartir esta metodología con otros grupos de investigación que estén interesados en estudios de biodistribución de fármacos, biomoléculas o sistemas de liberación nanoparticulados.

8.9. Grupo de Investigación en Física Médica

Código y nombre del grupo:

E173 – Grupo de Investigación en Física Médica

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Antonio Francisco González López
- Jefe de Sección de Radiofísica hospitalaria del HCUVA. Investigador líder del grupo de Investigación en Física Médica del IMIB.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca.
 - E-mail: antonio.gonzalez7@carm.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

1. Determinación de la resolución espacial de los equipos de radiología digital.

Desarrollo de nuevos métodos de cálculo de la función de transferencia de modulación (MTF) utilizando patrones periódicos de barras y patrones periódicos de barras en estrella.

Investigación sobre nuevos factores que limitan y describen la incertidumbre en la determinación de la MTF mediante los nuevos métodos y los tradicionales. Limitaciones en el uso de armónicos de orden superior y error de sobremuestreo.

Estudio de la incertidumbre asociada a los diferentes métodos discretos de cálculo de la MTF y comparación de su exactitud y precisión.

Cálculo de las incertidumbres en la determinación de la MTF en sistemas de imagen no estacionarios.

Diseño de maniqués para el cálculo de la MTF en radiología digital, mamografía y CT. Construcción y evaluación de prototipos.

2. Determinación de la densidad espectral del ruido (NPS) en los equipos de radiología digital.

Comparación de la incertidumbre en la determinación del NPS de los diferentes métodos usados en radiología digital.

Desarrollo de un nuevo método para la minimización de efectos de baja frecuencia (*detrending*) en imágenes uniformes de radiodiagnóstico.

Estudio de los factores que determinan la incertidumbre de los estimadores del NPS: soporte de la función de dispersión, sesgo y consistencia del estimador.

Combinaciones convexas de estimadores. Desarrollo de un nuevo estimador del NPS. Estudio de las propiedades estadísticas del nuevo estimador: sesgo y consistencia.

3. Métricas de calidad de imagen y detectabilidad de equipos de imagen médica.

Determinación de las funciones MTF, NPS, NEQ y DQE en imagen radiológica.

Desarrollo de nuevos métodos para medir la detectabilidad de un sistema de imagen que explotan la descomposición de las imágenes y los objetos en el dominio wavelet o descomponen en residuos de alta frecuencia las funciones de dispersión de línea que caracterizan la respuesta espacial de los equipos.

4. Procesamiento de imagen médica.

Caracterización estadística de la imagen de radioterapia. Momentos de primer y segundo orden en los dominios espacial y wavelet.

Reducción de ruido de la imagen de radioterapia en el dominio wavelet. Comparación entre los diferentes métodos y comparación con otros métodos que no operan en el dominio wavelet.

Desarrollo de un método nuevo para la reducción de ruido en el dominio wavelet usando el estimador de Stein y modificando las funciones de contracción de coeficientes.

Restauración de la imagen de radioterapia en el dominio wavelet. Desarrollo de procedimientos específicos para la mejora del contraste o mejora de la resolución.

Cálculo de la densidad espectral de la imagen médica en el dominio wavelet y factores que la condicionan.

5. Dosimetría de haces de fotones en el rango de MeV (radioterapia) con película radiográfica y radiocrómicas.

Efectos de la cuantización de la lectura en la incertidumbre en dosimetría con película. Intervalo de cuantización óptimo.

Efectos combinados del ruido y la saturación de la película como dosímetro. Rango útil de densidades ópticas.

Comparación de diferentes métodos de estimación de la dosis con película radiocrómica: Monocanal y multicanal.

Estudio de las dependencias estadísticas entre los diferentes canales en dosimetría multicanal para el desarrollo de un nuevo método de estimación de dosis: Multicanal simplificado.

Estudio de métodos convencionales de corrección de la inhomogeneidad de la respuesta de la película radiocrómica como detector de la radiación y su impacto en la verificación de los tratamientos con radioterapia.

Desarrollo de nuevos métodos de corrección de la inhomogeneidad de la respuesta de la película radiocrómica como detector de la radiación. Optimización de los procedimientos.

Descripción estadística de las incertidumbres de la dosimetría con película radiocrómica y de sus diferentes fases mediante técnicas de Montecarlo.

Análisis de los diferentes factores que contribuyen a la incertidumbre en la dosimetría con película radiocrómica mediante métodos experimentales.

6. Dosimetría de campos de radiación en radioterapia.

Simulaciones simplificadas Montecarlo de campos de radiación pequeños en aceleradores de electrones.

Desarrollo de un nuevo método de medida de campos pequeños con película radiocrómica.

Desarrollo de un nuevo método para la medida puntual de la dosis usando película radiocrómica y eualización espacial de su respuesta.

Caracterización de matrices de dosis de fuentes de braquiterapia usando película radiográfica.

Modelado de la fuente de radiación dispersa en aceleradores lineales.

7. Control de calidad en física médica.

Desarrollo de métodos para la determinación de la posición del isocentro y de su indeterminación.

Uso del procesado morfológico para la automatización de la verificación del posicionamiento de las fuentes de braquiterapia.

8. Planificación, cálculo y simulación de tratamientos en radioterapia.

Desarrollo de un método para la cuantificación de la incertidumbre en el contorno de estructuras.

Medida de núcleos de deposición de dosis usando película radiocrómica.

9. Análisis del espectro de radiación en salas de rayos X para optimizar la protección radiológica de trabajadores y público.

Estudio de las cargas de trabajo anual en diferentes salas y descomposición de las cargas de trabajo en histogramas de energía pico y espectros.

Simulaciones Montecarlo de los espectros de energía en salas de rayos X.

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

A lo largo de estos últimos años hemos establecido colaboraciones con investigadores de los Hospitales y Universidades:

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia
Hospital Universitari Sant Joan de Reus
Centro de Protonterapia – Quirónsalud, Madrid
Hospital Universitario Quirónsalud Madrid
Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz
Hospital General Universitario de Valencia
Hospital IMED Elche
Universidad de Valencia
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid
Hospital Infanta Luisa, Sevilla

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Las líneas de investigación futura son una continuación de las líneas de investigación desarrolladas durante estos últimos años. En ese sentido, cualquiera de las líneas mencionadas en el primer punto de este documento sigue abierta. A grandes rasgos, estas líneas de investigación se resumen en:

1. Línea de investigación: Métricas de la calidad de imagen, estudio de los métodos actuales de evaluación de la calidad de imagen de los sistemas de imagen médica y desarrollo de nuevos métodos. Parámetros físicos que describen la calidad de la imagen y estudio de la detectabilidad. Desarrollo de métodos de
2. Línea de investigación: Procesamiento de la imagen médica. Mejora del ruido y contraste restauración de detalles de alta frecuencia.
3. Línea de investigación: Dosimetría y cálculo de dosis en radioterapia. Dosimetría con película y modelos de cálculo.

4. Línea de investigación: Dosis en radiodiagnóstico. Protección radiológica de los pacientes y del personal profesionalmente expuesto.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Como en otros años, nuestra previsión es trabajar con los investigadores del grupo

Tratamiento de Datos y Aprendizaje Máquina de la Universidad Politécnica de Cartagena.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

La investigación en la descripción de la calidad de imagen de los sistemas de imagen médica debe aportar una mejor caracterización de dichos sistemas. De esta forma deberá ser más fiable la comparación entre los distintos equipos del mercado y la determinación de cada equipo particular de su aptitud para una determinada tarea diagnóstica. En concreto, desarrollar nuevos maniqués y procedimientos para la medida de calidad de imagen podrán ayudar a mejorar la optimización dosis-calidad de imagen en las exploraciones médica que usan radiaciones ionizantes.

El procesamiento de la imagen médica para su realce y la recuperación de sus características perdidas durante su proceso de formación (restauración de la imagen) permitirá obtener más información diagnóstica o terapéutica de la imagen. En concreto, mejorar la calidad de imagen en radioterapia permitirá realizar un posicionamiento del paciente más exacto.

La utilización de potentes herramientas de cálculo de dosis y de dosimetría permitirá conocer con mayor exactitud la dosis de radiación suministrada a los pacientes. De esta manera, se podrán poner en marcha mecanismos para que los tratamientos sean más eficaces y las exploraciones diagnósticas más seguras. En concreto, poner en marcha procedimientos de cálculo y/o medida para la determinación de la dosis de radiación fuera de las condiciones de equilibrio establecidas en los protocolos dosimétricos permitirá aumentar la precisión en el cálculo de varias técnicas de radioterapia.

8.10. Grupo de Investigación en Ginecología, Reproducción y Medicina Materno-fetal

Código y nombre del grupo:

C074 – Grupo de Investigación en Ginecología, Reproducción y Medicina Materno-fetal

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Anibal Nieto Díaz
- Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia del HCUVA. Catedrático de la Universidad de Murcia, departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Investigador Principal del grupo de Investigación en Ginecología, Reproducción y Medicina Materno-fetal.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca. Servicio de Ginecología y Obstetricia.
 - Teléfono: 968 369 717
 - E-mail: anibal.nieto@um.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

- Prevención de parto pretérmino en gemelos (Estudio EVENTS).
- Prevención de preeclampsia a término (Estudio STATIN).
- Estudio de función cardiaca en mujeres con diabetes gestacional y preeclampsia.
- Estudio sobre la mejora del perfil glucémico en mujeres con diabetes gestacional: ácido ursodexosicólico versus placebo (Estudio GUARDS).
- Estudio estrés oxidativo y alteración del metabolismo en pacientes que han sufrido COVID en la gestación.
- Suplementación con l-arginina en gestante con CIR
- Distancia ano-genital y SOP
- Distancia ano-genital y Endometriosis

- Diagnóstico molecular de Sarcomas uterinos
- Suelo pélvico
- Endometriosis
- Cáncer de ovario
- Factores relacionados con la etiopatogenia del asma desde el inicio temprano de la vida.
Estudio NELA

Relación y colaboración con otros grupos de investigación fuera de la Región de Murcia

- Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos “José Mataix Verdú”, Universidad de Granada.
- Harris Birthright Research Center (HBRC). King’s College Hospital. London.
- Universidad del Valle, Cali, Colombia

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

- Estudio de prevención de preeclampsia en la gestación gemelar (ASPRE-T).
- Estudio de función cardiaca materna y fetal ante determinadas patologías obstétricas: restricción del crecimiento fetal, amenaza de parto pretérmino.
- Endometriosis
- Cáncer de ovario
- Cáncer de endometrio
- Cáncer de mama

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Nuestra idea es colaborar al máximo con distintos grupos regionales por definir.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Los posibles avances generados de nuestros estudios, pueden cambiar la práctica clínica del manejo de ciertas patologías en el embarazo como son la preeclampsia y la diabetes gestacional.

Los estudios sobre prevención de preeclampsia se han multiplicado en los últimos años gracias al cribado precoz realizado a las 12 semanas. En el 2017 publicamos que la preeclampsia pretérmino puede prevenirse mediante la administración de aspirina 150 mg cada 24 horas hasta la semana 36, sin tener ningún efecto sobre la preeclampsia a término. Lo que pretendemos en los próximos años es prevenir la preeclampsia en la gestación gemelar.

Por otro lado, a lo largo del 2022 se publicarán los resultados sobre el estudio GUARDS para la mejora del control glucémico en mujeres diagnosticadas de diabetes gestacional. Es un ensayo clínico con ácido ursodesoxicólico versus placebo.

Un estudio sobre función cardíaca materna y preeclampsia nos muestra que realmente los factores de riesgo como el IMC y el mal control de la tensión arterial, son los que están relacionados con el aumento del riesgo cardiovascular en pacientes que han sido diagnosticadas de preeclampsia.

Dentro de la Ginecología oncológica estamos desarrollando líneas de investigación que nos ayudarán al avance en aspectos diagnósticos y pronósticos futuros que nos ayudarán a un mejor manejo práctico de los cánceres.

8.11. Farmacocinética Clínica y Farmacoterapia Aplicada

Código y nombre del grupo:

E174 – Farmacocinética Clínica y Farmacoterapia Aplicada

Responsable del grupo:

- Nombre y apellidos: Carles Iniesta Navalón
- Doctor en Farmacia. Adjunto en el Hospital Universitario Reina Sofía, servicio farmacia hospitalaria. Investigador líder del grupo de Farmacocinética Clínica y Farmacoterapia Aplicada.
- Datos de contacto:
 - Dirección: Hospital Universitario Reina Sofía.
 - E-mail: carles.iniesta@carm.es

Descripción de las líneas de investigación desarrolladas en los últimos años

Línea 1. Monitorización Farmacocinética de fármacos biológicos en Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La introducción de la terapia biológica ha supuesto un avance en el manejo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Esta terapia ha demostrado ser eficaz y segura tanto en inducción como en mantenimiento en los ensayos clínicos aleatorizados, sin embargo, no todos los pacientes responden al tratamiento. Alrededor un 20-40% de los pacientes tratados con anti-TNF (infliximab y adalimumab) presentan un fracaso primario, y de los pacientes respondedores alrededor del 30-40% se observa una pérdida de respuesta a lo largo del tiempo. La falta de respuesta puede ser debida a causas farmacodinámicas (debido a un fenotipo de la enfermedad no mediada por el receptor del fármaco) o bien, a causas farmacocinéticas (aumento del aclaramiento de fármaco por la aparición de inmunogenicidad, elevada carga inflamatoria...etc).

La monitorización farmacocinética (TDM) es una herramienta que ha sido reconocida como una estrategia importante para optimizar la terapia biológica y formar parte de las decisiones clínicas. En los últimos años se han publicado numerosos estudios que ponen de manifiesto la utilidad de la TDM para el manejo de pacientes con EII, sin embargo hay controversia sobre su aplicación en diferentes situaciones, como por ejemplo: al inicio de tratamiento durante la fase de inducción o en pacientes que alcanzan remisión en fase de mantenimiento). Por otro lado, observamos que la mayoría de trabajos publicados sobre TDM en este grupo de población se basan en la utilización de algoritmos de decisión, que aunque pueden ser útiles en algunos casos, presentan algunos inconvenientes (carecen de poder predictivo, no consideran la variabilidad interindividual,

necesitan estar en estado estacionario y no tienen en cuenta covariables). En contrapartida, el ajuste posológico mediante la estimación de parámetros farmacocinéticos individuales permite personalizar la pauta posológica en un paciente concreto.

El objetivo general de esta línea de investigación es estudiar el comportamiento farmacocinético de los anticuerpos monoclonales en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, así como identificar qué factores pueden afectar a cualquier etapa del proceso ADME con el objetivo de diseñar estrategias de individualización posológica. Mediante el estudio del comportamiento farmacocinético de estas moléculas se puede desarrollar modelos pK poblaciones, cuya finalidad es establecer regímenes posológicos individualizados.

En los tres últimos años se han llevado a cabo dos proyectos de investigación relacionados con esta línea:

- *Optimización farmacocinética de fármacos biológicos en enfermedad inflamatoria intestinal (FFIS18_PIV_70)*
- *Estudio PK/PD de ustekinumab y vedolizumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (FFIS20_PIV_08_PIV_08)*

Línea 2. Uso Seguro del Medicamento

En la actualidad, los avances en la terapéutica y la mejora en la atención sanitaria proporcionada, han supuesto el envejecimiento progresivo de la población, con el consiguiente aumento del número de pacientes con enfermedades crónicas y por tanto, de la complejidad de los tratamientos prescritos. Es sabido que estos factores están íntimamente asociados a la aparición de errores de medicación y efectos adversos. El objetivo de esta línea de investigación es comprobar la efectividad de estrategias dirigidas a optimizar la terapia farmacológica en los pacientes con tratamientos crónicos polimedicados, incluyendo el desarrollo de herramientas que lo permitan.

2.1. Continuidad asistencial

Particularmente hemos trabajado en la búsqueda de mecanismos para garantizar la conciliación de la medicación en las transiciones asistenciales entre niveles y/o profesionales sanitarios. El cómo y cuándo llevar a cabo estas estrategias de optimización de la medicación crónica es el punto más crítico de un proceso, de entrada, ya complejo. La fragmentación entre los diferentes niveles asistenciales de los servicios sanitarios dificulta gran parte de las veces la óptima atención a las pacientes. De hecho, existe evidencia, de que la mala comunicación entre profesionales sanitarios, así como la

descoordinación entre los distintos niveles asistenciales, son responsables de casi la mitad de todos los errores de medicación y de hasta un 20% de los efectos adversos asociados a medicamentos, siendo muchos de ellos prevenibles. Como consecuencia, todos los puntos de transición asistencial (ingreso hospitalario, traslados y alta), son especialmente vulnerables y objeto de nuestra investigación.

2.2. Seguridad de la farmacoterapia en paciente ingresado

Otro aspecto relacionado con la seguridad en el uso del medicamento en el que hemos trabajado es el manejo de la farmacoterapia en pacientes que presentan situaciones clínicas que suponen mayor riesgo de error o de daño asociado al error, así como los que son tratados con medicamentos considerados de Alto Riesgo. Como ejemplo hemos analizado la efectividad de distintas intervenciones en pacientes con enfermedad renal crónica (en la que el tratamiento farmacológico es uno de los factores intervinientes), pacientes diabéticos (donde el adecuado control de la glucemia se ha asociado a mejores resultados clínicos) o pacientes anticoagulados.

2.3. Seguridad y Eficacia de la Innovación Terapéutica en vida real

La comercialización de novedades terapéuticas de gran calado es necesario valorar la seguridad en los pacientes reales, bajo las condiciones de prescripción y seguimiento que existen en la práctica clínica fuera del exhaustivo control de los ensayos y en plazos superiores los que permite un ensayo clínico. Además, muchas veces los resultados de los mismos no son concluyentes y adolecen de una elevada variabilidad cuando se trata de "vida real" por lo que es necesario llevarlos a cabo en cada contexto sanitario.

Aunque hemos trabajado en menor medida, es esta una línea que consideramos prioritaria. En los últimos años hemos llevado a cabo un proyecto para analizar la irrupción de los nuevos anti coagulantes orales en el arsenal terapéutico disponible y la seguridad de su uso en un área de salud desde la perspectiva de los Servicios de Urgencias, que ha dado lugar a la realización de una tesis doctoral.

En los últimos años se han llevado a cabo varios proyectos de investigación relacionados con esta línea, entre otros:

- *Efectividad de una intervención farmacéutica para la continuidad asistencial entre niveles (FFIS18_PIV_26)*
- *Impacto en la calidad y seguridad de la prescripción médica tras la implantación de un sistema de prescripción electrónica (FFIS18_PIV_27)*

Identificación de las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Línea 1. Monitorización Farmacocinética de fármacos biológicos en Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Consideramos que la dirección que debemos seguir en esta línea de investigación está dirigida a la individualización posológica para mejorar la respuesta y seguridad de los tratamientos. Para ello nos planteamos como posibles líneas:

- Identificar fuentes de variabilidad en la evolución de concentraciones séricas de fármacos biológicos para el tratamiento de la EI.
- Diseño y validación de modelos farmacocinéticos poblacionales de nuevos fármacos biológicos.
- Utilidad de la TDM proactiva de ustekinumab en EI.
- Aplicar este conocimiento de las técnicas de modelización para el desarrollo de estrategias dirigida a la individualización posológica de antimicrobianos en paciente crítico.

Línea 2. Uso Seguro del Medicamento

- La línea de trabajo irá por el desarrollo de estrategias para la optimización del flujo de información sobre los tratamientos entre los distintos profesionales sanitarios que intervienen en el proceso farmacoterapéutico del paciente. Utilizaremos la metodología LEAN-Healthcare para identificar ineficiencias y oportunidades de mejora. En la transición asistencial ingreso y alta hospitalaria queremos trabajar en el desarrollo de TICs que permitan la colaboración entre profesionales médicos y farmacéuticos de distintos niveles asistenciales
- Actualmente queremos trabajar en la adecuada utilización de antibióticos en el Hospital mediante el conocimiento de la práctica habitual (estudios observacionales) y la comprobación de la efectividad de intervenciones de mejora, siguiendo las directrices del grupo PROA. En concreto de manera inmediata comenzaremos un proyecto para el "DESETIQUETADO DE PACIENTES ALÉRGICOS A BETA-LACTÁMICOS" en colaboración con el Servicio de Alergias
- En la línea de estudios de utilización de medicamentos innovadores, actualmente nos encontramos diseñando un estudio de la utilización de los ISGLT-2 en Insuficiencia cardíaca, recién incorporados y con grandes expectativas, aunque desde nuestro punto de vista, basada en Ensayos Clínicos con un sesgo importante de selección que habrá que comprobar el paciente cardiópata real y en condiciones de prescripción habitual.

Previsión de futuras colaboraciones con grupos regionales de investigación en los próximos años

Actualmente trabajamos en colaboración con el grupo de investigación de la UMU *INVESTIGACIÓN APLICADA EN SERVICIOS DE SALUD (E008-14)*, cuyo investigador principales el Profesor Juan José Gascón Cánovas. A corto plazo, está previsto colaborar con el grupo de investigación del Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, *PRÁCTICA SEGURA EN EL USO DE MEDICAMENTOS (TEC01)*.

Previsión de posibles avances generados por las líneas de investigación a desarrollar en los próximos años

Línea 1. Monitorización Farmacocinética de fármacos biológicos en Enfermedad Inflamatoria Intestinal

- Identificar fuentes de variabilidad farmacocinética de fármacos biológicos responsables de una mala respuesta al tratamiento, con el fin de diseñar estrategias de dosificación y seguimiento TDM personalizado.
- Diseñar modelos farmacocinéticos que permitan predecir la evolución de concentraciones séricas de fármacos de fármacos biológicos en el tiempo.

Línea 2. Uso Seguro del Medicamento

- Mejora de la comunicación sobre el tratamiento de pacientes crónicos polimedicados entre profesionales que intervienen y niveles asistenciales
- Mayor adecuación del uso de antibióticos hospitalarios a las recomendaciones PROA
- Mejora del manejo clínico de pacientes vulnerables con tratamientos de alto riesgo
- Conocimiento de resultados en salud de novedades terapéuticas introducidas en el mercado en patologías de elevada prevalencia.

9. PROYECTO CIENTÍFICO COMPARTIDO DE INVESTIGACION DEL IMIB

El programa científico diseñado por cada área y línea de investigación demuestra un importante grado de colaboración científica, fortaleciendo dentro del seno del IMIB las sinergias e interacciones que complementan metodológica- e intelectualmente el proyecto de cada grupo; todo ello con el fin de conseguir de la manera más eficiente y eficaz los objetivos y la misión que nos planteamos para nuestro Instituto.

Las colaboraciones internas de las áreas de investigación son evidentes. Los grupos que conforman las líneas de investigación demuestran interacciones de tipo metodológico y sinergias en el desarrollo de las hipótesis experimentales entre grupos clínicos y básicos, para la consecución de resultados trasladables a la clínica y la salud. La labor científica de cada grupo en los últimos años muestra las alianzas y colaboraciones realizadas, representando el argumento para la incorporación de cada grupo en el área de investigación correspondiente.

El diagrama de colaboraciones entre los grupos de áreas diferentes del IMIB se ha obtenido representando el número de publicaciones con autorías de personal investigador de distintas áreas en los últimos 4 años (2019-2022, ambos inclusive). El tamaño de cada área es proporcional al número de artículos con autores de distintas áreas fruto de las colaboraciones establecidas (Figura 1). La anchura de las barras representa la densidad de artículos en colaboración entre los grupos que componen las áreas conectadas (mayor anchura implica mayor densidad de artículos colaborando). La línea de investigación predominante en estas colaboraciones, aunque no exclusiva, es la hemostasia y trombosis entre las áreas 1 y 2, el trasplante hematopoyético entre las áreas 1 y 6, los tumores del sistema nervioso central entre las áreas 3, 4 y 6, y el trasplante de órganos entre las áreas 3 y 6.

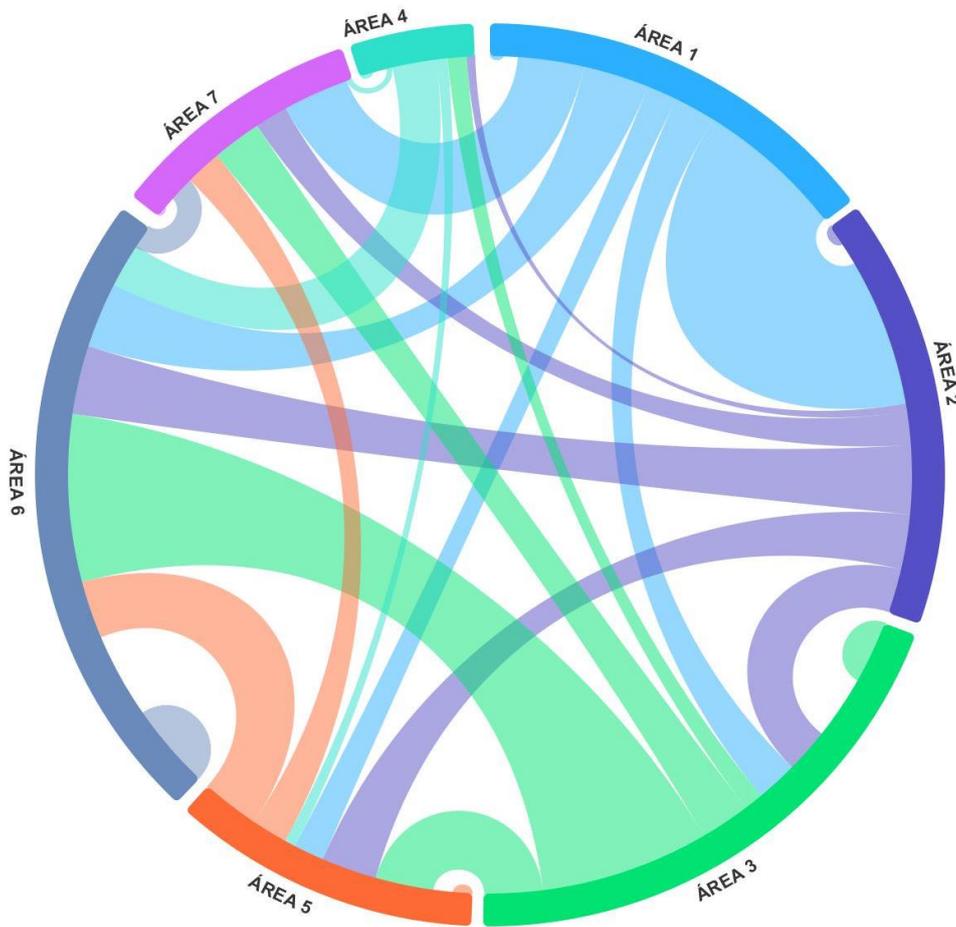
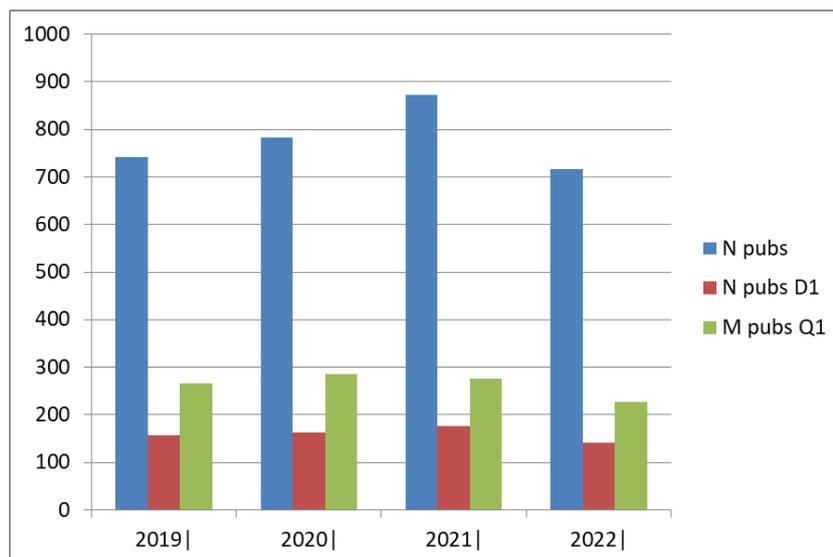


Figura 1: Diagrama de las colaboraciones científicas entre las áreas del IMIB (2019-2022).

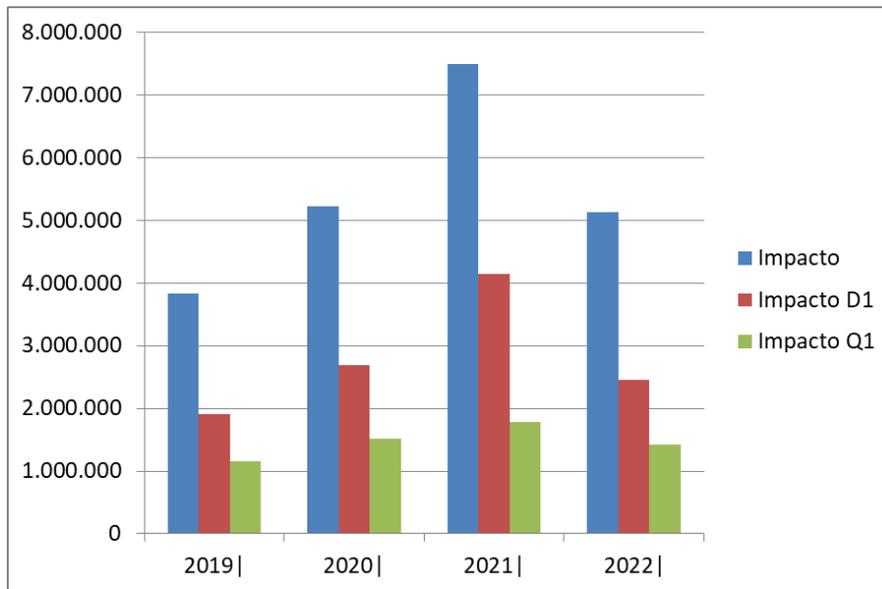
En concreto, la mayor densidad de colaboraciones entre áreas de investigación se articula alrededor de los trasplantes (hetopoyéticos entre áreas 1 y 6; y de órganos sólidos del aparato digestivo entre áreas 6 y 3). En paralelo a esta intensa interacción científica se puede observar un interés por los mecanismos inmunitarios del rechazo y la tolerancia, la inmunoterapia y la inflamación (estudio del inflamosoma). Otra gran densidad de colaboraciones se articula alrededor de los cánceres; el estudio de los mecanismos celulares y moleculares en la oncología hematológica, el cáncer colo-rectal y el cáncer de mama sustentan la mayor parte de las interacciones comunes entre los grupos de las áreas 1, 3 y 6; a las que se les suma el área 4 en el estudio de los cánceres del sistema nervioso central (sobre todo glioblastoma multiforme). También es de destacar la línea de hemostasia y trombosis que sustenta la mayoría de

colaboraciones entre los grupos del las área 1 y 2. En un inicio, los grupos del área 7 colaboraban de manera casi exclusiva con los grupos del área 1, y como se puede observar, en un periodo de 5 años los grupos del área 7 colaboran con todas las áreas, resaltando las colaboraciones con las áreas 1 y 3. Por último, la línea de epidemiología (dentro del área 5), por su carácter transversal se imbrica con las líneas de investigación clínica más significativas del IMIB, sobretodo por sus registros y trabajos en cáncer, metabolismo, salud mental y enfermedades infecciosas. En relación con estas líneas que podemos considerar como principales, el estudio de la inflamación tiene derivados de colaboración en procesos metabólicos, endocrinos y respiratorios; así como neurodegenerativos, sobre los que se centran otros grupos del IMIB. Las líneas de envejecimiento cerebral, mecanismos cerebrales de la adicción y bases neurobiológicas de la conducta están también representadas en el área 4.

La red de colaboraciones entre grupos del IMIB, tanto intra- como inter-área es el tejido sobre el que se sustenta el proyecto científico compartido de nuestro Instituto de Investigación Sanitaria, que busca una investigación con mayor trascendencia científica que nos lleve a un liderazgo internacional significativo; así como un retorno eficiente de los resultados al Sistema Sanitario de nuestra región y país. En los últimos años hemos conseguido los objetivos del anterior plan científico compartido del IMIB, en concreto, hemos experimentado un incremento progresivo de la cantidad y calidad de la producción científica liderada por los grupos del instituto:

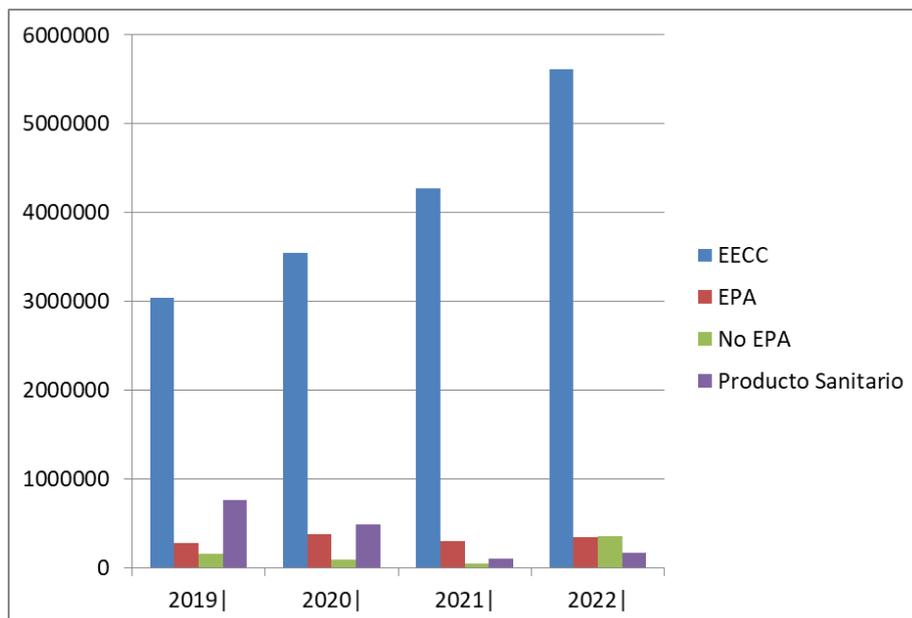


Producción científica IMIB (2019-2022)



Factor Impacto IMIB (2019-2022).

También hemos cumplido el objetivo de fomentar la transferencia a la sociedad los resultados de nuestras investigaciones, ya que durante los últimos 5 años (2019-2023) se han solicitado 15 patentes y marcas, 6 solicitudes de PCT, se han realizado 5 registros de propiedad intelectual, 1 modelo de utilidad y 1 Spin-Off. Además, hemos conseguido aumentar la facturación en ensayos clínicos, superando en 2022 los 5M€:



Facturación Estudios Clínicos (2019-2022).

Esto ha permitido a los grupos por una parte ser más competitivos y por otra irse colocando en la vanguardia de la investigación clínica aplicada, formando profesionales del sistema de Salud cada vez más preparados técnica e intelectualmente. Los resultados de la investigación del IMIB retornan por tanto en una mayor calidad asistencial y un aprovechamiento eficaz de los recursos, contibuyendo con 23 guias clínicas publicadas en los últimos 5 años.

Otro objetivo del plan de trabajo del IMIB que se ha conseguido es asentar las plataformas de apoyo común a la investigación, lo que ha permitido abordar los mecanismos moleculares (genómica, trascríptomica, epigenómica y proteómica) y celulares (proliferación, diferenciación, muerte celular, etc.) que subyacen a los problemas derivados de la actividad clínica; así como la búsqueda del conocimiento de los procesos biológicos que los explican, para un mejor diagnóstico y tratamiento de enfermedades digestivas, oncológicas y neurales. Prueba de ello son las publicaciones científicas lideradas en colaboración por los grupos del IMIB en revistas de alto impacto (factor impacto >10) en los últimos 5 años, entre las que destacamos:

REFERENCIA	FI	AÑO
Rivera-Caravaca JM, Esteve-Pastor MA, Marín F, Valdés M, Vicente V, Roldán V, Lip GYH. A Propensity Score Matched Comparison of Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Taking Vitamin K Antagonists: Comparing the "Real-World" vs Clinical Trials. Mayo Clin Proc. 2018 Aug;93(8):1065-1073. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.01.028. Epub 2018 May 2. PubMed PMID: 29730090.	11,10	2018
Lozano-Rivas, N; Linares, LF; Marras-Fernandez-Cid, C; Garcia-Hernandez, AM; Alguero, MDC; Iniesta, F; Sanchez-Salinas, D; Lopez-Lucas, MD; Rodriguez-Valiente, M; Cabanas, V; Garcia-Bernal, D; Molina, MDM; Lopez, S; Ramirez-Tovar, F; Sara, JER; Garcia, B; Blanquer, M; Fernandez-Delgado, JAO; Espinosa, M; Zamarro, J; Becerra-Ratia, J; Peris, JL; Lopez-Exposito, I; Bafalliu, JA; Ruiz-Espejo, F; Domenech, E; Morales-Cano, MD; Arrabal, PM; Soler, G; Vera, A; Guzman-Aroca, F; Moraleda, JM; Sackstein, R. CLINICAL TRIAL OF INTRAVENOUS INFUSION OF FUCOSYLATED BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELLS IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS. ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES. 2018; 77:1625-1625. 10.1136/annrheumdis-2018-eular.4728	14,29	2018
Pérez-Martínez MT, Lacunza-Ruiz J, García de Lara J, Noguera-Velasco JA, Lax A, Hernández-Vicente Á, Asensio-López MC, Januzzi JL Jr, Ibañez B, Pascual-Figal DA. Noncardiac Production of Soluble ST2 in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2018 Sep 18;72(12):1429-1430. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.062. PubMed PMID: 30213338.	18,639	2018
Lax, AMAM; Lopez-Herrera, P; Oltra-Rodríguez, L; Garcia-Carrillo, N; Saura-Guillen, E; Sanchez-Perez, MCA; Hernandez-Vicente, A; Veas-Porlan, M; Pascual-Figal, DA; Lopez, MCA. Empagliflozin ameliorates post-infarction cardiac remodeling through overexpression of GTP enzyme cyclohydrolase 1. EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE. 2019; 21:321-321.	11,627	2019

Lopez, MCA; Oltra-Rodriguez, L; Garcia-Carrillo, N; Saura-Guillen, E; Sanchez-Perez, MCA; Hernandez-Vicente, A; Martinez-Herrera, M; Lopez-Herrera, P; Pascual-Figal, DA; Lax, AMAM. Pharmacological mitochondrial stabilization to prevents adverse cardiac remodeling following MI using empagliflozin. EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE. 2019; 21:321-321.	11,627	2019
Lopez, MCA; Lopez-Herrera, P; Oltra-Rodriguez, L; Garcia-Carrillo, N; Saura-Guillen, E; Hernandez-Vicente, A; Sanchez-Perez, MCA; Fernandez-Villa, N; Pascual-Figal, DA; Lax, AMAM. Empagliflozin modulates GTP enzyme cyclohydrolase 1 in chronic heart failure. EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE. 2019; 21:320-320.	11,627	2019
Tyrkalska SD, Pérez-Oliva AB, Rodríguez-Ruiz L, Martínez-Morcillo FJ, Alcaraz-Pérez F, Martínez-Navarro FJ, Lachaud C, Ahmed N, Schroeder T, Pardo-Sánchez I, Candel S, López-Muñoz A, Choudhuri A, Rossmann MP, Zon LI, Cayuela ML, García-Moreno D, Mulero V. Inflammasome Regulates Hematopoiesis through Cleavage of the Master Erythroid Transcription Factor GATA1. Immunity. 2019 Jul 16;51(1):50-63.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2019.05.005. Epub 2019 Jun 4. PubMed PMID: 31174991; PubMed Central PMCID: PMC6886364.	43,474	2019
Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, Martínez-Martínez R, Moraleda JM, Jarque I, Bargay J, Gironella M, de Arriba F, Palomera L, González-Montes Y, Martí JM, Krsnik I, Arguiñano JM, González ME, González AP, Casado LF, López-Anglada L, Paiva B, Mateos MV, San Miguel JF, Lahuerta JJ, Bladé J. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. Blood. 2019 Oct 17;134(16):1337-1345. doi: 10.1182/blood.2019000241. PubMed PMID: 31484647; PubMed Central PMCID: PMC6888142.	17,794	2019
Mastroiacovo D, Dentali F, di Micco P, Maestre A, Jiménez D, Soler S, Sahuquillo JC, Verhamme P, Fidalgo Á, López-Sáez JB, Skride A, Monreal M; RIETE Investigators; Coordinator of the RIETE Registry: Manuel Monreal (Spain). RIETE Steering Committee Members; Members of the RIETE Group are as follows. Spain. Rate and duration of hospitalisation for acute pulmonary embolism in the real-world clinical practice of different countries: analysis from the RIETE registry. Eur Respir J. 2019 Feb 21;53(2). pii: 1801677. doi: 10.1183/13993003.01677-2018. Print 2019 Feb. PubMed PMID: 30578388.	12,339	2019
Rivera-Caravaca JM, Marín F, Vilchez JA, Gálvez J, Esteve-Pastor MA, Vicente V, Lip GYH, Roldán V. Refining Stroke and Bleeding Prediction in Atrial Fibrillation by Adding Consecutive Biomarkers to Clinical Risk Scores. Stroke. 2019 Jun;50(6):1372-1379. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024305. Epub 2019 May 14. PubMed PMID: 31084333.	10,17	2019
de la Morena-Barrio ME, Salloum-Asfar S, Esteban J, de la Morena-Barrio B, Altisent C, Martín-Fernández L, Gueguen P, Padilla J, Miñano A, Parra R, Vicente V, Vidal F, Bauduer F, Carbonell P, Corral J. Archeogenetics of F11 p.Cys38Arg: a 5400-year-old mutation identified in different southwestern European countries. Blood. 2019 Jun 13;133(24):2618-2622. doi: 10.1182/blood.2019000055. Epub 2019 May 1. PubMed PMID: 31043424.	25,476	2019
Robles-Campos R, Navarro-Barrios Á, Martínez-Caceres C, Revilla-Nuin B, Brusadin R, López-López V, López-Conesa A, Caballero-Planes A, de la Peña-Moral J, Parrilla-Paricio P. The Contribution of the Deportalized Lobe to Liver	12,969	2020

Regeneration in Tourniquet-ALPPS. Ann Surg. 2020 Mar;271(3):e94-e96. doi: 10.1097/SLA.0000000000003668. PubMed PMID: 31714308.		
Rodríguez-Ruiz L, Lozano-Gil JM, Lachaud C, Mesa-Del-Castillo P, Cayuela ML, García-Moreno D, Pérez-Oliva AB, Mulero V. Zebrafish Models to Study Inflammation-Mediated Regulation of Hematopoiesis. Trends Immunol. 2020 Dec;41(12):1116-1127. doi: 10.1016/j.it.2020.10.006. Epub 2020 Nov 5. Review. PubMed PMID: 33162327.	16,687	2020
Perez-Garcia, JM; Llombart-Cussac, A; Holgado, E; Curigliano, G; Miranda, EL; Alonso-Romero, JL; Bermejo, B; Calvo, L; Caranana, V; Sanchez, SD; Cortes, MG; Vazquez, RM; Prat, A; Borrego, MR; Sampayo, M; Segui, MA; Soberino, J; Malfettone, A; Schmid, P; Cortes, J. A phase II study of pembrolizumab and eribulin in patients with HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes (KELLY study). CANCER RESEARCH. 2020; 80(4). 10.1158/1538-7445.SABCS19-P3-09-03	12,701	2020
Todo, FR; Stradella, A; Garcia-Saenz, JA; De Las Heras, BB; Romero, JLA; Barnadas, A; Peron, YI; Alba, E; Lopez-Tarruella, S; Henaó-Carrasco, F; Carrasco, E; Caballero, R; Del Campo, M. Unraveling trastuzumab emtansine resistance in HER2-positive advanced breast cancer: GEICAM KATIA study. ANNALS OF ONCOLOGY. 2020; 31:S391-S391. 10.1016/j.annonc.2020.08.456	32,976	2020
García-Peñarrubia P, Ruiz-Alcaraz AJ, Martínez-Esparza M, Marín P, Machado-Linde F. Hypothetical roadmap towards endometriosis: prenatal endocrine-disrupting chemical pollutant exposure, anogenital distance, gut-genital microbiota and subclinical infections. Hum Reprod Update. 2020 Feb 28;26(2):214-246. doi: 10.1093/humupd/dmz044. Review. PubMed PMID: 32108227.	15,61	2020
Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Vicente V, Lip GYH, Marín F. Particulate Matter and Temperature: Increased Risk of Adverse Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. Mayo Clin Proc. 2020 Nov;95(11):2360-2369. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.046. PubMed PMID: 33153628.	11,104	2020
Martinez-Garcia, J; Boix, AP; Henarejos, PS; Lucas, MDJ; Saura, AS; Luengo, M; Vicente, RC; Ortiz, MJM; Balsalobre, J; Barrio, PDLMD; Garre, EG; Garcia, E; Marin, G; Torralba, EG; de la Pena, FA; Collado, D; Lopez, A; Quiros, T; Sanchez, DA; Romero, JLA. Trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer after pertuzumab and trastuzumab: TDM1RM Study. ANNALS OF ONCOLOGY. 2020; 31:S358-S358. 10.1016/j.annonc.2020.08.393	32,976	2020
Alvarez-Lopez, I; Gonzalez, E; Manso, LM; Alonso, JL; Cruz-Hernandez, JJ; Ballerini, VC; Gallegos, I; Varela, MQ; Illaramendi, JJ; Vicente, E; Garcia, ALB; de la Pena, FA; Perello, A; Vidal, J; Cussac, AL. Role of early circulating tumour cell (CTC) monitoring for prediction of clinical outcome in patients with HER-2 negative metastatic breast cancer receiving first-line treatment with bevacizumab and paclitaxel. ANNALS OF ONCOLOGY. 2020; 31:S29-S29. 10.1016/j.annonc.2020.03.173	32,976	2020
Chirlaque López MD, Cabrerizo M, Guzmán Herrador BR, Masa-Calles J, Alarcón-Linares ME, Allende A, Aznar Cano E, Barranco Boada MI, Cantero Gudino E, Fernández-Balbuena S, Fernández Dueñas A, Fernández-García MD, García Hernández L, García Ortúzar V, López-Perea N, Martínez-Salcedo E, Moreno-Docón A, Ordobás Gavín M, Rodero	21,286	2021

Garduño I, Sierra Moros MJ, Simón Soria F, Limia Sánchez A, Suárez Rodríguez B. An imported case of vaccine-derived poliovirus type 2, Spain in the context of the ongoing polio Public Health Emergency of International Concern, September 2021. <i>Euro Surveill.</i> 2021 Dec;26(50). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101068. PubMed PMID: 34915974; PubMed Central PMCID: PMC8728495.		
Colorado-Yohar SM, Castillo-González AC, Sánchez-Meca J, Rubio-Aparicio M, Sánchez-Rodríguez D, Salamanca-Fernández E, Ardanaz E, Amiano P, Fernández MF, Mendiola J, Navarro-Mateu F, Chirlaque MD. Concentrations of bisphenol-A in adults from the general population: A systematic review and meta-analysis. <i>Sci Total Environ.</i> 2021 Jun 25;775:145755. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.145755. Epub 2021 Feb 11. Review. PubMed PMID: 34132197.	10,753	2021
Rubio CP, Franco-Martínez L, Resalt CS, Torres-Cantero A, Martínez-Morata I, Bernal E, Alcaraz MJ, Vicente-Romero MR, Martínez-Subiela S, Tvarijonavičute A, Cerón JJ. Evaluation of sample treatments in a safe and straightforward procedure for the detection of SARS-CoV-2 in saliva. <i>Int J Infect Dis.</i> 2021 Jul;108:413-418. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.053. Epub 2021 May 24. PubMed PMID: 34044144; PubMed Central PMCID: PMC8142814.	12,074	2021
García de Gadiana-Romualdo L, Martínez Martínez M, Rodríguez Mulero MD, Esteban-Torrella P, Hernández Olivo M, Alcaraz García MJ, Campos-Rodríguez V, Sancho-Rodríguez N, Galindo Martínez M, Alcaraz A, Ros Braquehais MS, Báguena Perez-Crespo C, Ramos Arenas V, Tomás Jiménez C, Consuegra-Sánchez L, Conesa-Hernandez A, Piñera-Salmerón P, Bernal-Morell E. Circulating MR-proADM levels, as an indicator of endothelial dysfunction, for early risk stratification of mid-term mortality in COVID-19 patients. <i>Int J Infect Dis.</i> 2021 Oct;111:211-218. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.058. Epub 2021 Aug 28. PubMed PMID: 34461254; PubMed Central PMCID: PMC8400460.	12,074	2021
Tapia-Abellán A, Angosto-Bazarrá D, Alarcón-Vila C, Baños MC, Hafner-Bratkovič I, Oliva B, Pelegrín P. Sensing low intracellular potassium by NLRP3 results in a stable open structure that promotes inflammasome activation. <i>Sci Adv.</i> 2021 Sep 17;7(38):eabf4468. doi: 10.1126/sciadv.abf4468. Epub 2021 Sep 15. PubMed PMID: 34524838; PubMed Central PMCID: PMC8443177.	14,957	2021
Orenes-Piñero E, Baño F, Navas-Carrillo D, Moreno-Docón A, Marín JM, Misiego R, Ramírez P. Evidences of SARS-CoV-2 virus air transmission indoors using several untouched surfaces: A pilot study. <i>Sci Total Environ.</i> 2021 Jan 10;751:142317. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.142317. Epub 2020 Sep 8. PubMed PMID: 33182011; PubMed Central PMCID: PMC7836800.	10,753	2021
Sánchez-Del-Campo L, Martí-Díaz R, Montenegro MF, González-Guerrero R, Hernández-Caselles T, Martínez-Barba E, Piñero-Madrona A, Cabezas-Herrera J, Goding CR, Rodríguez-López JN. MITF induces escape from innate immunity in melanoma. <i>J Exp Clin Cancer Res.</i> 2021 Mar 31;40(1):117. doi: 10.1186/s13046-021-01916-8. PubMed PMID: 33789714; PubMed Central PMCID: PMC8015040.	12,658	2021
Madrid-Valero JJ, Rubio-Aparicio M, Gregory AM, Sánchez-Meca J, Ordoñana JR. The heritability of insomnia: Systematic review and meta-analysis of twin studies. <i>Sleep Med Rev.</i> 2021 Aug;58:101437. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101437. Epub 2021 Jan 21. Review. PubMed PMID: 33556853.	11,401	2021

Arroyo AB, Fernández-Pérez MP, Del Monte A, Águila S, Méndez R, Hernández-Antolín R, García-Barber N, de Los Reyes-García AM, González-Jiménez P, Arcas MI, Vicente V, Menéndez R, Andrés V, González-Conejero R, Martínez C. miR-146a is a pivotal regulator of neutrophil extracellular trap formation promoting thrombosis. <i>Haematologica</i> . 2021 Jun 1;106(6):1636-1646. doi: 10.3324/haematol.2019.240226. PubMed PMID: 32586906; PubMed Central PMCID: PMC8168495.	11,047	2021
García-Castillo J, Alcaraz-Pérez F, Martínez-Balsalobre E, García-Moreno D, Rossmann MP, Fernández-Lajarín M, Bernabé-García M, Pérez-Oliva AB, Rodríguez-Cortez VC, Bueno C, Adatto I, Agarwal S, Menéndez P, Zon LI, Mulero V, Cayuela ML. Telomerase RNA recruits RNA polymerase II to target gene promoters to enhance myelopoiesis. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 2021 Aug 10;118(32). pii: e2015528118. doi: 10.1073/pnas.2015528118. PubMed PMID: 34353901; PubMed Central PMCID: PMC8364177.	12,779	2021
Monino-García M, Ballesta M, Huerta JM, Correa-Rodríguez JF, Cabrera-Castro N, Llorens N, Chirlaque-Lopez MD. The Adolescent Problem Gambling Prevalence Associated with Leisure-Time Activities and Risky Behaviors in Southern Spain. <i>Int J Ment Health Addict</i> . 2022 Nov 18:1-15. doi: 10.1007/s11469-022-00950-7. Online ahead of print. PubMed PMID: 36440256; PubMed Central PMCID: PMC9676736.	11,555	2022
Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Fernandez MS, Arribas F, Masjuan J, Barrios V, Cosin-Sales J, Freixa-Pamias R, Recalde E, Perez-Cabeza AI, Rodriguez JMV, Priu CR, Sanchez MA, Lip GYH, Marin F. Predicting performance of the HAS-BLED and ORBIT bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation treated with Rivaroxaban: Observations from the prospective EMIR Registry. <i>Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother</i> . 2022 Nov 1:pvac060. doi: 10.1093/ehjcvp/pvac060. Online ahead of print. PubMed PMID: 36318457.	11,177	2022
Orenes-Piñero E, Navas-Carrillo D, Moreno-Docón A, Ortega-García JA, Torres-Cantero AM, García-Vázquez E, Ramírez P. Confirmation of SARS-CoV-2 airborne dissemination indoors using "COVID-19 traps". <i>J Infect</i> . 2022 Mar;84(3):343-350. doi: 10.1016/j.jinf.2021.12.017. Epub 2021 Dec 22. PubMed PMID: 34953900; PubMed Central PMCID: PMC8694655.	28,2	2022
Cuenca-Guardiola J, de la Morena-Barrio B, García JL, Sanchis-Juan A, Corral J, Fernández-Breis JT. Improvement of large copy number variant detection by whole genome nanopore sequencing. <i>J Adv Res</i> . 2022 Oct 30. pii: S2090-1232(22)00241-7. doi: 10.1016/j.jare.2022.10.012. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 36323370.	10,7	2022
Lucas-Ruiz F, Mateo SV, Jover-Aguilar M, Alconchel F, Martinez-Alarcon L, de Torre-Minguela C, Vidal-Correoso D, Villalba-Lopez F, Lopez-Lopez V, Rios-Zambudio A, Pons JA, Ramirez P, Pelegrin P, Baroja-Mazo A. Danger signals released during cold ischemia storage activate NLRP3 inflammasome in myeloid cells and influence early allograft function in liver transplantation. <i>EBioMedicine</i> . 2022 Dec 19;87:104419. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104419. Online ahead of print. PubMed PMID: 36543018; PubMed Central PMCID: PMC9794897.	11,1	2022
Sanchez Barrueco A, Mateos-Moreno MV, Martinez-Beneyto Y, Garcia-Vazquez E, Campos Gonzalez A, Zapardiel Ferrero J, Bogoya Castano A, Alcala Rueda I, Villacampa Auba JM, Cenjor Espanol C, Moreno-Parrado L, Ausina-Marquez V, Garcia-Esteban S, Artacho A, Lopez-Labrador FX, Mira A, Ferrer MD. Effect of oral antiseptics in reducing SARS-CoV-2	19,568	2022

infectivity: evidence from a randomized double-blind clinical trial. <i>Emerg Microbes Infect.</i> 2022 Dec;11(1):1833-1842. doi: 10.1080/22221751.2022.2098059. PubMed PMID: 35796097; PubMed Central PMCID: PMC9336498.		
Martínez-Montoro JI, Martínez-Sánchez MA, Balaguer-Román A, Gil-Martínez J, Mesa-López MJ, Egea-Valenzuela J, Ruiz-Alcaraz AJ, Queipo-Ortuño MI, Ferrer M, Fernández-García JC, Ramos-Molina B. Dietary modulation of gut microbiota in patients with colorectal cancer undergoing surgery: A review. <i>Int J Surg.</i> 2022 Jul 5;104:106751. doi: 10.1016/j.ijssu.2022.106751. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 35803517.	15,3	2022
Tyrkalska SD, Martinez-Lopez A, Arroyo AB, Martinez-Morcillo FJ, Candel S, Garcia-Moreno D, Mesa-Del-Castillo P, Cayuela ML, Mulero V. Differential proinflammatory activities of Spike proteins of SARS-CoV-2 variants of concern. <i>Sci Adv.</i> 2022 Sep 16;8(37):eabo0732. doi: 10.1126/sciadv.abo0732. Epub 2022 Sep 16. PubMed PMID: 36112681; PubMed Central PMCID: PMC9481140.	13,6	2022

Las colaboraciones internacionales son muy abundantes, predominando las europeas, donde aparecen representados casi todos los países de la UE, y fuera de la UE son fundamentalmente con los Estados Unidos de América. En concreto durante el periodo 2019-2023 los grupos del IMIB participaron y siguen participando en **12 Acciones Europeas de Cooperación en Ciencia y Tecnología (COST Actions)**, en concreto: CA17116, CA17130, CA17103 CA19105, CA19101, CA19137, CA20101, CA20121, CA20137, CA20117, CA21130, CA21140 (actualmente en marcha). Además, investigadores de IMIB participan y lideran dos *European Reference Network* (ERN) “*European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart* (ERN GUARD-Heart)” y en “*European Reference Network on rare bone diseases* (ERN BOND)”.

En los últimos 5 años, los investigadores del Instituto han realizado más de 50 estancias de al menos 2 meses en otros centros de investigación. Además para cumplir con el objetivo del plan científico compartido anterior, encaminado a incrementar la internacionalización de nuestros grupos de investigación y la visibilidad internacional del Instituto, hemos implementado una serie de 5 seminarios internacionales donde hemos invitado a ponentes extranjeros a conocer nuestro Instituto, impartir seminarios, tener reuniones con distintos Investigadores Principales del IMIB y establecer mesas redondas con los investigadores en formación del Instituto. En concreto:

- Dr. John Parrington. Department of Pharmacology, University of Oxford, and Worcester College, Oxford. UK. Title: Kickstarting life: The molecular mechanisms of egg activation.

- Dr. Antonio Francisco Ambrósio. University of Coimbra Faculty of Medicine/Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR). Title: Alzheimer' s disease: The retina as a window or mirror of the brain?
- Dra. Adriana Di Polo. University of Mntreal. Neuronal and vascular deficits in optic neuropathies: new insights.
- Dra. Raquel Espín Palazón. Iowa State University. Optimization of CUT&RUN in zebrafish to decode blood development.
- Dra. Raquel Espín Palazón. Iowa State University. Deconstructing inflammatory dynamics during hematopoietic stem cell development.

La monitorización del presente Proyecto Científico Compartido se realizará en base a una serie de indicadores que garanticen el cumplimiento e implementación del mismo. Se realizarán informes anuales de seguimiento, así como el informe final que valorará la ejecución del Proyecto Compartido a través de los siguientes indicadores:

1. Número de proyectos y redes colaborativas internacionales en los que participen grupos IMIB.
2. Número de ofertas de empleo del IMIB publicadas.
3. Número de nuevos investigadores captados (Miguel Servet, Sara Borrell, Rio Hortega, Juan Rodés, Ramón y Cajal, Juan de la Cierva, Saavedra Fajardo, etc.) en convocatorias nacionales y regionales.
4. Número de investigadores intensificados.
5. Colaboración intra-instituto:
 - 5.1. Número de proyectos de investigación competitivos obtenidos, cuantía, porcentaje de concesiones y porcentaje de proyectos conjuntos presentados entre personal investigador de distintos grupos.
 - 5.2. Número de artículos científicos publicados por los investigadores IMIB, así como su factor de impacto y la posición de las revistas en el JCR.
 - 5.3. Número de publicaciones conjuntas por dos o más grupos IMIB.
 - 5.4. Porcentaje de colaboración internacional.
6. Número de ensayos clínicos activos.

7. Número de guías clínicas con participación de personal investigador del Instituto o que citen trabajos de investigaciones del IMIB.
8. Número de patentes, patentes licenciadas, publicaciones del IMIB citada en una patente, ingresos por explotación de patentes, registros de propiedad intelectual, productos sanitarios o dispositivos licenciados, y número de empresas de base tecnológica creadas.
Nº de patentes:
Patentes licenciadas:
Publicaciones del IMIB citadas en patentes:
Ingresos por explotación de patentes:
Registro de propiedad intelectual:
Productos sanitarios o dispositivos licenciados:
Nº de EBT creadas:
9. Se registrará el seguimiento y revisión de los planes estratégico, de calidad y formación del IMIB por parte de los Comités Científicos Interno y Externo.
10. Liderazgo en publicaciones.
11. Porcentaje de publicaciones Open Acces del instituto.

Por último, los Órganos de Dirección del IMIB están comprometidos a promover la integración de la dimensión de género en todos los contenidos de investigación e innovación que desarrolla el Instituto y por tanto se aplicarán al presente Proyecto Científico Compartido. Actualmente el IMIB está constituido por 1270 personas, de las cuales 838 son personal investigador, siendo el 53% mujeres. No obstante, necesitamos seguir trabajando para promover más la integración de género en el Instituto y en concreto en el año 2020 se ha elaborado un plan de igualdad y se ha asignado una comisión de igualdad, con la que se pretende:

- Corregir desigualdades, desequilibrios o discriminaciones respecto a la presencia de mujeres y hombres en los distintos comités, comisiones y grupos de trabajo del Instituto. En la actualidad hemos conseguido una paridad en el comité científico interno cuenta con el 41% de mujeres, el comité científico externo que actualmente cuenta con el 57% de mujeres, la comisión de calidad que actualmente cuenta con el 45% de mujeres, la

comisión de formación que actualmente cuenta con el 78% de mujeres, la comisión de innovación que cuenta con el 67% de mujeres, la comisión de Ensayos Clínicos que actualmente cuenta con el 40% de mujeres.

- Facilitar una adecuada gestión de los recursos humanos atendiendo tanto a las necesidades del personal como a las de la actividad del Instituto.
- Introducir mecanismos para que la igualdad de oportunidades entre mujeres y hombres se incluya como principio básico del Instituto.
- Emplear un lenguaje inclusivo en todas las comunicaciones e informes del Instituto.
- Fomentar la creación de una organización de mujeres científicas en el IMIB, que proporcione más visibilidad y efectividad a las medidas de integración de género en el Instituto.