

A. DATOS DEL GRUPO

Expediente

Nombre de la Red

RED DE SALUD MATERNO INFANTIL Y DEL DESARROLLO (SAMID)

Programa/s en el/los que participa:

PROGRAMA 1: INTERVENTIONS DURING PREGNANCY, NEONATAL PERIOD, AND PEDIATRIC AGE FOR PREVENTION AND TREATMENT OF CONDITIONS INFLUENCING ADULT HEALTH.

PROGRAMA 2: CARDIOVASCULAR RISK-RELATED PRENATAL FACTORS

Investigador principal

MAXIMO VENTO TORRES

Centro

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA LA FE

Fecha

B. MEMORIA CIENTÍFICA

Actividad científica desarrollada por el grupo en el/los programa/s de la Red. (máximo 3 pág.)

Destaque la contribución del grupo a la consecución de los objetivos de cada programa y detalle la actividad que desarrolla. (Ejemplo: captación de pacientes, desarrollo de modelos animales, biomarcadores, análisis de resultados, pruebas analíticas especializadas, etc). No incluya publicaciones, proyectos, patentes, ensayos clínicos, guías de práctica clínica, informes sanitarios, colaboraciones con empresas, etc. que de forma detallada deberán ser incluidos en la aplicación de recogida de indicadores. (<https://seguimientoayudas.isciii.es>).

PROGRAMA 1: Interventions during pregnancy, neonatal period, and pediatric age for prevention and treatment of conditions influencing adult health.

El grupo de investigación en perinatología (GIP) tiene una actividad investigadora traslacional orientada hacia la fisiología y fisiopatología perinatal, es decir, desde la concepción, pasando por la vida fetal hasta la transición fetal-neonatal y adaptación postnatal, por lo tanto nos hemos ocupado preferentemente de responder a los retos planteados por los WORKPACKAGES 1, 2 y 3.

Workpackage 1: Prenatal risk factors for abnormal neonatal and long term outcome (Coordinadora Dr. Elisa Llubá)

Dentro de este workpackage con una orientación eminentemente obstétrica, nuestro grupo ha contribuido especialmente en el

Apartado 1.1. To establish a protocol for the diagnosis and obstetrical management of conditions prompting preterm delivery including pre-eclampsia, IUGR, chorioamnionitis.

Nuestro grupo, en colaboración con otros grupos nacionales de la RED e internacionales (Department of Obstetrics; University of Helsinki Medical Center; Helsinki; Finlandia) se ha estado trabajando en la puesta a punto de biomarcadores de inflamación que nos pudieran permitir la detección precoz de Intra-amniotic Inflammation (IAA) proceso asociado a corioamnionitis pero que va incluso más allá y condiciona colonización bacteriana de la vía digestiva y respiratoria fetal causando entre otras alteraciones: parto prematuro, infección neonatal precoz, alteraciones de la microbioma postnatal y del desarrollo del pulmón. Nuestro grupo ha desarrollado y validado metodología mediante metabolómica dirigida utilizando UPLC-MS/MS para la determinación de Glutatió Sulfonamida, 3-Cloro-tirosina, 3-Nitro-tirosina en matriz de líquido amniótico. Los resultados se han validado con metodología histológica y bacteriológica estándar.

Hemos desarrollado un modelo experimental de ratona gestante (tesis doctoral de la becaria PFIS del grupo Isabel Torres-Cuevas, Premio Extraordinario de Doctorado 2019) en la que hemos utilizado los fetos para obtener muestras de tejidos (cerebro, pulmón, hígado, aparato digestivo, miocardio). Ello nos ha permitido validar marcadores de inflamación.

y estrés oxidativo en matriz tejido con variación del protocolo de procesado y preparación de la muestra para la determinación de estos biomarcadores por UPLC-MS/MS. Igualmente, hemos estudiado la expresión de genes de HIF y productos relacionados con el crecimiento vascular (VEGF y receptores). Todos estos métodos serán aplicados al estudio de tejido placentario en pacientes normales y con pre-eclampsia y diabetes insulino-dependiente gestacional.

Workpackage 2: Neonatal risk factors for impaired neurodevelopment outcome (Coordinador Dr. Máximo Vento)

Dentro de este workpackage con una orientación neonatológica, nuestro grupo se ha centrado en los siguientes estudios *Apartado 1. To analyse the changes in the redox status and oxidative stress in foetal to neonatal transition, and the oxidative damage to membrane lipids, neuronal cell membranes, nitrosative damage caused to circulating proteins and DNA that have been developed and validated in human biofluids.*

Nuestro grupo ha realizado estudios experimentales y clínicos en este sentido.

Validación clínica y experimental de marcadores de estrés y daños oxidativo y pares redox

Validación experimental. En un modelo experimental de ratona gestante que da a luz en una cámara diseñada ad hoc y que permite la regulación de la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂), con cámara de infrarrojos para detectar el nacimiento de los fetos, control de temperatura, humedad y video, se realiza el parto con ajustes de diferentes FiO₂ y luego se sacrifican los fetos a P1 o P7. En este modelo experimental se han validado biomarcadores de daño oxidativo a componentes neuronales como ácido docosa-hexanoico y ácido adrenico en tejido cerebral para lo cual se ha realizado un nuevo método de procesado de la muestra y se ha validado la técnica con estándares provistos por el grupo del Prof. Thierry Durand (Montpellier; Francia). Se han validado en tejido del SNC también marcadores de daño a proteínas y ADN. Además se ha realizado estudios de genes derivados de la activación de HIF mediante RT-PCR y cuantificación con Western blotting. Además se ha procedido a determinar en tejido nervios pares sulfuro-disulfuro (SH, S=S) determinantes del estado redox, específicamente GSH/GSSG, Cisteína-Cistina, Homocisteína/Homocistina.

Validación clínica. Además, los biomarcadores de daño oxidativo se han validado en diversos biofluidos como son líquido cefalorraquídeo, orina, sangre total, plasma, suero, y saliva. Ello nos permite en los grandes prematuros de forma indolora y no invasiva monitorizar secuencialmente los parámetros deseados. La metodología utilizada ha sido ampliamente descrita en las publicaciones del grupo y hemos utilizado UPLC-MS/MS y GC-MS/MS.

Validación experimental y clínica de marcador de duración e intensidad de la hipoxia tisular

La encefalopatía hipóxico isquémica es una de las patologías que produce mayores secuelas neurológicas a corto y largo plazo especialmente parálisis cerebral. La terapia actual es la hipotermia moderada corporal total, pero requiere de una valoración precoz del estado de afectación del paciente. El pH en cordón y el lactato se han venido utilizando pero tienen el inconveniente de que se normalizan rápidamente con la reanimación y no reflejan la duración e intensidad del metabolismo anaeróbico al que han estado sometidas las neuronas.

Validación experimental

En un modelo experimental de hipoxia-reoxigenación en cerdo neonatal en colaboración con el Prof. O D Saugstad (Pediatric Research Laboratory; University of Oslo; Noruega) hemos estudiado mediante la medición seriada de utilización de un target metabolomics utilizando Triple TOF-MS. Los resultados nos han permitido obtener un metabolic score formado por colina, 6,8-hidroxipurina e hipoxantina que predice con mayor fiabilidad que el lactato la duración e intensidad de la hipoxia y, por lo tanto, de la afectación del sistema nervioso central.

Validación clínica

En el marco de un estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego de pacientes con asfixia intraparto que evolucionó a encefalopatía hipóxico-isquémica realizamos las mediciones de metabolic score y lo hemos correlacionado con resultados clínicos, electroencefalográficos y de resonancia magnética nuclear.

Workpackage 3. Interventions in the neonatal period to enhance adequate nutrition and metabolic outcomes (Coordinador Dra. Carmen R Pallás)

3.1.1. Generalization of the use of own mother's milk or pasteurized human milk.

3.4. To study the effect of pasteurization of donor milk upon the microbiome as compared to non-pasteurized own mother's milk.

Nuestro grupo ha realizado estudios diversos sobre el efecto de la pasteurización sobre distintos componentes de la leche humana donada especialmente sistema antioxidante, pero también sobre la microbiota. Nuestro centro cuenta con un banco de leche que nos permite tener acceso a muestras biológicas. En este sentido, participamos en un estudio multicéntrico europeo financiado por la UE en el marco de la convocatoria H2020 con perfil específico relacionado con leche humana.

Workpackage 6. Epigenetic, toxic and environmental risk factors for abnormal neurodevelopmental, nutritional

and metabolic outcome. (Coordinador Dr. Oscar García-Algar)

6.1. Development of analytical methodology to describe and validate biomarkers of prenatal and postnatal exposure to substances and drug abuse, drugs of prescription, persistent organic toxics and heavy metals in different alternative matrix.

Oxígeno y epigenética

Nuestra línea de trabajo durante los últimos 25 años se basa en considerar el oxígeno como un fármaco susceptible de producir toxicidad con efectos a corto y largo plazo. Para poder evaluar las consecuencias de la carga de oxígeno en la transición fetal neonatal ("período sensible") hemos desarrollado un método de monitorización de la carga de oxígeno en la reanimación neonatal utilizando un monitor de función pulmonar con un algoritmo que nos permite correlacionar la carga de oxígeno con la metilación/de-metilación del ADN. Los estudios se hacen de forma secuencial y podemos así evaluar los cambios de metilación que son transitorios y aquellos que son más persistentes y cómo pueden influir en la patología de la infancia y adolescencia. Estamos siguiendo una cohorte de prematuros de <32 semanas <1500 g.

Sustancias tóxicas en la leche humana

El colaboración con el Departamento de Química Analítica del Centro de Estudios en Investigación y Salud Pública de la Comunidad Valenciana estamos haciendo estudios utilizando plataforma de HPLC y Gases-masas para la determinación de tóxicos en la leche humana que se dona al banco de leche del Hospital Universitario La Fe. De momento hemos estudiado metales pesados especialmente mercurio, y también bisfenoles.

sigue en Observaciones ->



Expediente

Observaciones. (máximo 1 pág.)

Incluya otra información que pueda considerar relevante.

ADENDA A WORKPACKAGE 2

Participación colegiada en estudio multicéntrico nacional.

Grupos pertenecientes a la Red SAMID concretamente RD16/0026/0001, 0002, 0004, 0007, y 0012 bajo el liderazgo como promotor del grupo RD16/0022/0001, han realizado un estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego topiramato/placebo para el tratamiento coadyuvante de la encefalopatía hipóxico isquémica con hipotermia +topiramato vs. hipotermia + placebo (financiación ISCIII EC11-244). Los resultados han sido publicados recientemente.

Participación colegiada en estudio multicéntrico europeo.

Grupos pertenecientes a la Red SAMID concretamente: RD16/0026/0001, 0002, 0004, 0007, y 0012 bajo el liderazgo como Coordinador Nacional de la Red SAMID, están realizando un ensayo clínico multicéntrico europeo aleatorizado a Alopurinol vs. Placebo financiado por la UE en su programa H2020. Se han incorporado otros grupos de la red recientemente

Participación colegiada en publicación conjunta de los grupos de la Red SAMID que versa sobre microbioma en las distintas etapas del desarrollo

Bajo la coordinación de la Dra M Dolores Mesa (Grupo RD16/0026/0015) se está realizando una publicación conjunta de todos los grupos de la RD SAMID sobre la relevancia de la microbioma en la gestación, período perinatal, infancia y adolescencia. La publicación recoge la experiencia científica de todos los grupos en este ámbito.

PROGRAMA 2: Cardiovascular Risk-Related prenatal factors.

La aportación del grupo, acerca de este programa, se ha enviado a la coordinadora, la Dra. Llurba (RD16/0022/0015)

COLABORACIONES CON OTROS GRUPOS

RELACIONES CIENTÍFICAS INTERNACIONALES

Nuestro grupo trabaja en contacto directo y colaboración con grupos de investigación de Noruega, Finlandia, Alemania, Canadá, Australia y Estados Unidos en líneas consolidadas. De alguna manera estas relaciones han favorecido que otros grupos de la red se vean favorecidos por estudios comunes e incorporación a ensayos clínicos internacionales.

ACTIVIDAD CIENTÍFICA COMÚN

Nuestro grupo ha liderado 3 ensayos clínicos multicéntricos financiados competitivamente en los que han participado los grupos RD16/0022/0014, /0015, /0004, /0011, /0008 y /0002 de la RED SAMID.

Los ensayos han sido el PRESOX sobre oxigenación en la transición fetal neonatal; el ensayo HYPOTOP que ha estudiado la utilización de topiramato junto a hipotermia corporal moderada total y finalmente, el ensayo ALBINO sobre el uso de alopurinol para neutralizar el estrés oxidativo en la asfixia intraparto. Los ensayos han sido financiados por el ISCIII y por la convocatoria H2020 de la Union Europea. Fruto de esta colaboración han sido varias publicaciones de impacto en revistas internacionales.

RELACIÓN CON OTRAS SOCIEDADES

El IP de este grupo como **Presidente de la Sociedad Española de Neonatología (SENeo)** ha buscado expandir la relación entre Red SAMID y SENeo logrando la participación de muchos centros como "afiliados" a la red en trabajos multicéntricos y la financiación conjunta de actividades científicas en el área de la salud maternal y neonatal.

El IP de este grupo como **Chairman del European Board of Neonatology (EBN)** ha promovido las relaciones internacionales de la Red SAMID con instituciones europeas y la participación activa en estudios europeos y elaboración de protocolos y guías clínicas.

El IP de este grupo es el Director Científico del IIS La Fe

