

## A. DATOS DEL GRUPO

Expediente **GRUPO RD16/0022/0009**

Nombre de la Red Maternal, infant and developmental health research and network (red SAMID III)

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 Elvira Larqué Daza

Centro Universidad de Murcia

Fecha 20/06/2019

## 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>).

Dentro del Programa 1 - Interventions during pregnancy, neonatal period, and pediatric age for prevention and treatment of conditions influencing adult health, el grupo Universidad de Murcia está colaborando en los WP-4, 5 y 6.

Dentro del WP 4- sobre Post-natal risk factors for impaired neurodevelopmental outcome, el grupo Univ Murcia participa en la consecución del **Objetivo 2**, estudiando la utilidad de la medición de los ritmos circadianos para la detección temprana de alteraciones neurológicas.

Este objetivo 2 se está abordando con el proyecto financiado: 19899/GERM/15 : Influence of Chronodisruption on human and animal health (CHRONOHEALTH) (2016-2020)

En este proyecto se ha estudiado la asociación entre chronodisrupción y desarrollo neurológico a los 6, 12 y 18 meses de niños prematuros de 30-34 semanas respecto a controles sanos. Se ha desarrollado un sistema de algoritmos para evaluar con sensores de actividad que registran movimiento en las 3 direcciones del espacio cada 2 minutos y sensores de temperatura que recogen datos cada 10 minutos, la maduración de los ritmos de temperatura, actividad y sueño durante 3 días consecutivos en niños. Estas son funciones que dependen del sistema nervioso central, con lo cual pueden ser una ventana al neurodesarrollo de estos niños.

Reclutamos los sujetos en el Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia y realizamos los análisis cronobiológicos. A los tres meses de edad cronológica, los prematuros presentan un ritmo claramente más inmaduro que los controles, con una media de temperatura periférica mayor y claras diferencias en todas las variables que indican robustez del ritmo (IS, IV, RA, P1/PU), tanto de temperatura, como de actividad y sueño. La evolución de los ritmos circadianos desde un patrón infantil desorganizado con numerosos períodos ultradianos, sin claras diferencias entre el día y la noche, hasta un patrón maduro de ritmos cercanos a 24 horas se produce durante los primeros seis meses de vida. Sin embargo al corregir por edad post-menstrual, no hay grandes diferencias en la evolución de los ritmos de temperatura, actividad, y sueño entre prematuros y controles. El desarrollo psicomotor medido mediante el test de Bayley muestra mayores diferencias a los 18 meses que a edades más tempranas, obteniendo a esta edad los prematuros una puntuación más baja que los controles a nivel cognitivo y motor. Si correlacionamos los datos de los ritmos con los resultados del test de Bayley, la pendiente de maduración del índice de función circadiana (CFI) se correlaciona de forma significativa con la puntuación motora a los seis meses de todos los niños, por lo que a mayor maduración del ritmo circadiano del sueño, mejor desarrollo motor en el primer año de vida. Este parámetro puede ser de utilidad para la valoración neurológica de estos niños. Estos resultados se han publicado en la Tesis de la Dra Silvia Fuentes Hernández y en el congreso de la Asociación Española de Pediatría (AEP) 2016, y se está realizando una publicación de los resultados obtenidos.

Además, hemos trabajado en distintos algoritmos para mejorar la detección de sueño con sensores de temperatura y actividad en

niños menores de 2 años. Hemos analizado en un set de madres e hijos la fiabilidad de la medición del sueño mediante estos sensores. El porcentaje de concordancia entre el diario de sueño de los padres y el sueño registrado con los sensores de temperatura-actividad en los niños fue superior al 90% (91±8%), y solo del 15 ± 10% si se utilizaban complejos algoritmos de adultos. El ritmo de temperatura y actividad de madres e hijos está fuertemente correlacionado ( $r=0.71$ ,  $p=0.050$  and  $r=0.76$ ,  $p=0.030$  respectivamente). Los resultados del estudio entre padres e hijos se ha presentado en una comunicación oral a la UNEP publicada en *J Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2017.

Por otra parte, estamos tratando de obtener valores de referencia de temperatura, actividad y sueño a los 3 meses de edad en 200 niños de la cohorte NELA de programación fetal de asma, apoyado por un proyecto de excelencia del ISC III (PIE15/00051). Los registros en los niños de 3 meses acaba de finalizar y estamos procediendo al desarrollo de los valores de referencia.

Dentro del WP 5- sobre Post-natal risk factors for nutritional and metabolic adverse outcome, el grupo Univ Murcia participa en la consecución del **Objetivo 5**, estudiando la asociación entre nutrición y actividad física en parámetros metabólicos en niños con sobrepeso y obesidad.

Este objetivo 5 se está abordando con el proyecto coordinado financiado del MINECO: SAF2015-69265-C2-1R Búsqueda De Marcadores Precoces Del Neurodesarrollo En Hijos De Madres Con Diabetes Gestacional (GD-BRAIN)

La diabetes durante el embarazo podría contribuir a una programación de la obesidad posterior en los niños. Se están reclutando 174 hijos de madres con diabetes gestacional, con una edad de 8 años, para evaluación de los marcadores antropométricos, nutricionales y de neurodesarrollo dentro del proyecto GD-Brain. Al ser un proyecto coordinado, Univ de Murcia lleva reclutados 35 sujetos y Univ de Granada 75 sujetos (total 110 sujetos). Se ha solicitado una prórroga de 6 meses hasta Junio 2010 para poder aumentar el número de sujetos reclutados hasta 152 lo que supondría solo un 15% de pérdidas de los sujetos del estudio.

Ambos centros realizamos evaluación nutricional completa de los niños, valoración de actividad física y evaluación del desarrollo neuropsicológico, de la conducta y de la estructura y función cerebral. Los niños están siendo evaluados mediante una batería Neuropsicológica especialmente diseñada para niños menores de 7-10 años, y basada en la experiencia adquirida en el Proyecto Europeo NUTRIMENTHE (contract agreement nº: 212652) ([www.nutrimenthe.eu](http://www.nutrimenthe.eu)), aplicándola mediante la adaptación electrónica app "BENCI". Igualmente, se está evaluando el desarrollo cognitivo y motor, y el Coeficiente Intelectual mediante el test WIPPSI-III. Los padres completan además el test para la evaluación del desarrollo de la conducta Child Behavior Check List (CBCL) (Achenbach 2000) y el cuestionario *Eating Disorders Inventory* (EDI-II). Se realiza además un estudio de neuroimagen, tanto *funcional como estructural*; para el estudio estructural se utilizará *Functional Magnetic Resonance* (fMRI), *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) (conectividad) y Espectroscopia en ambos centros.

Además el grupo Universidad de Murcia está analizando el perfil de ácidos grasos en mucosa de los niños del estudio, así como el nivel de resolvinas, protectivas y prostanoides en orina de todos los niños del proyecto coordinado para evaluar su relación con el estado lipídico de los sujetos.

Murcia ha desarrollado además en este proyecto GD-Brain, un modelo animal de tratamiento de la diabetes gestacional con un nuevo fármaco agonista de la adiponectina llamada ADIPORON. Tras inducir la diabetes en ratas gestantes con estreptozocina, se procedió al tratamiento de los animales con ADIPORON vía oral desde el día 14 de gestación hasta el día 20. Se ha podido observar que la diabetes gestacional inducía en los animales un aumento de la adiposidad al nacimiento que era revertida en parte por el tratamiento con el fármaco ADIPORON. Esto podría ayudar a prevenir la obesidad en hijos de madres con diabetes gestacional. Además el ADIPORON mejoró significativamente el nivel de glucemia en las ratas madres gestantes y también tendió a mejorar en sus ratas hijas adultas de 3 meses la respuesta a una sobrecarga oral de glucosa. No obstante el ADIPORON no consiguió mejorar los niveles en plasma del ácido graso  $\omega$ -3 ácido docosahexaenoico (DHA) a los 3 meses, que seguía disminuido en los hijos adultos de animales cuyas madres habían tenido diabetes gestacional respecto a ratas controles sin diabetes gestacional. No se observó ningún efecto adverso en los animales tratados con el fármaco. Así pues el fármaco ADIPORON parece un tratamiento prometedor para prevenir la programación de obesidad en hijos de madres con diabetes gestacional. Los resultados de este estudio con animales se ha presentado recientemente en comunicaciones orales en el congreso Europeo ESPGHAN 2019 y en el Congreso de la Sociedad Española de Nutrición SEÑ 2019.

Se ha escrito un review sobre la importancia de los primeros 1000 días sobre la obesidad y alergias infantiles con otros miembros de la red (Moreno-Villares et al. *Nutr Hosp* 2019). Tenemos aceptado, pero aún en prensa, un documento sobre los factores prenatales y postnatales hasta los 2 años de vida que influyen en el desarrollo de adiposidad infantil, en la prestigiosa revista *Nature Endocrinology Reviews* 2019.

Dentro del WP 6- sobre Epigenetic, toxic and environmental risk factors for abnormal neurodevelopmental, nutritional and metabolic outcomes, el grupo Univ Murcia participa en la consecución del **Objetivo 1**, sobre validación de biomarcadores prenatales y postnatales relacionadas con el desarrollo de asma por contaminantes atmosféricos y alteraciones neurológicas a los 18 meses.

Este objetivo se está abordando con el proyecto financiado: PIE15/00051 Unraveling in utero determinants predicting lung function in infants: A step for Prenatal prevention of asthma.

Se han reclutado 600 parejas madre-hijo desde la semana 24 del embarazo en el área de salud I de la Región de Murcia. Actualmente los niños tienen entre 3-18 meses. Se están recogiendo datos sobre alergias, tabaco, evaluación nutricional y contaminantes atmosféricos.

Programa 2 - Cardiovascular risk-related prenatal factors.

El grupo Universidad de Murcia está colaborando en los WP-1, 3 y 5.

Dentro del WP 1- sobre Novel placental biomarkers in the diagnosis and prognosis of preeclampsia, el grupo Univ Murcia participa en

la consecución de los **Objetivos 3 y 4**, estudiando la transferencia placentaria de nutrientes claves que puedan afectar al desarrollo cardiovascular y neurológico. Además evaluará la activación de la cascada de la insulina en placentas con preeclampsia y su asociación con el crecimiento fetal.

El objetivo 3 se está abordando con el proyecto Europeo KBBE-2011-5-289346: Long term effects of early nutrition on later health (EARLY NUTRITION).

PI17/01215-Estudio de la microbiota fetal y materna en gestaciones con defecto del crecimiento fetal y su relación con biomarcadores de inflamación. BIOCIR

El proyecto BIOCIR liderado por la Universidad de Granada aportará al grupo de la Univ de Murcia las muestras de placenta para los análisis del transportador del ácido graso w-3 ácido docosahexaenoico (DHA) MFSD2a y la cadena de señalización de la insulina.

El proyecto Europeo Early Nutrition ha permitido conocer la transferencia de nutrientes claves como los ácidos grasos en embarazos con diabetes o con obesidad materna. Mediante estudios en embarazadas obesas con ácidos grasos marcados con isótopos estables, hemos podido conocer que la transferencia de grasa total no está aumentada en estas gestaciones, pero si la transferencia de ácidos grasos libres; además la placenta intenta contrarrestar el exceso de aporte de nutrientes con una alteración en la transferencia de los ácidos grasos esterificados, lo que conlleva a un descenso en la transferencia de DHA de la madre al feto, lo que podría afectar al neurodesarrollo de estos niños (Gázquez et al. Clin Nutr. 2019). Hemos detectado así mismo alteraciones en las lipoproteínas de las mujeres gestantes obesas (Rauschert et al. Lipids in Health and Disease 2019). Hemos colaborado en un estudio de intervención en mujeres obesas tratadas con dietas de bajo índice glucémico en el consorcio inglés UPBEAT para cuantificar las modificaciones placentarias en el transporte de grasa (Gázquez et al. BBA 2018). También hemos descrito que el tratamiento con insulina en la diabetes gestacional eleva la cadena de señalización de insulina en la placenta y aumento el transporte placentario de grasa, lo que sugiere la conveniencia de diseñar nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes gestacional que no estimulen esta vía insulínica en la placenta (Ruiz-Palacios et al. 2017).

Hemos desarrollado un modelo animal con rata y otro con cerdo para mejorar el aporte de DHA en el embarazo ya que se detectan problemas en la transferencia de DHA en mujeres obesas, con pre-eclampsia, y con diabetes gestacional. Hemos suplementado con DHA como triglicérido o como fosfolípido durante la gestación y aunque detectamos mejores niveles en plasma materno con fosfolípidos, ambos suplementos son igualmente eficaces a nivel fetal (Gázquez et al. Nutrition Research 2017; Gázquez et al. Br J Nutr 2017).

Dentro del WP 3- Novel maternal and children cardiovascular dysfunction parameters in mothers and fetuses and its relationship with angiogenic factors, el grupo Univ Murcia participa en la consecución del **Objetivo 2** estudiando la relación entre biomarcadores placentarios de MFSD2a y cadena de la insulina en el estudio BICIR con parámetros cardiovasculares de estos niños con retraso de crecimiento intrauterino.

PI17/01215-Estudio de la microbiota fetal y materna en gestaciones con defecto del crecimiento fetal y su relación con biomarcadores de inflamación. BIOCIR.

Hemos publicado una revisión sobre la importancia de mejorar los niveles de vitamina D durante el embarazo para reducir el riesgo de preeclampsia y otras patologías del embarazo (Larqué et al. Ann Nutr Metab. 2018).

Dentro del WP 5- sobre Prenatal environment and its influence on placental dysfunction and fetal heart development and cardiovascular disease later in life, el grupo Univ Murcia participa en la consecución del **Objetivo 3**, la asociación entre inflamación, marcadores de estrés oxidativo y contaminación atmosférica durante el embarazo.

CP14/00046. Mediterranean diet in pregnancy: antioxidant defense and lung function, asthma and allergy in pregnant women and the offspring: a cohort study.

PIE15/00051 Unraveling in utero determinants predicting lung function in infants: A step for Prenatal prevention of asthma.

Se han reclutado 600 parejas madre-hijo desde la semana 24 del embarazo en el área de salud I de la Región de Murcia. Estamos investigando el impacto de la contaminación atmosférica en el medio ambiente donde residen las mujeres embarazadas con el desarrollo del sistema inmunológico y con el estado de estrés oxidativo al nacimiento. Ello puede incidir en un mayor riesgo de alergias y asma a edad posteriores. Se están siguiendo a estos niños de momento hasta los 18 meses de vida, pero se pretende volver a tener un punto de medida a los 4 años de edad de los niños. También se dispone de una evaluación nutricional completa tanto de los niños como de las madres a las 20 semanas de gestación, parto, 3 meses. Se está realizando actualmente el test Bayleys para neurodesarrollo y la evaluación nutricional a los 18 meses de vida de los niños.

Expediente

**GRUPO RD16/**

**Observaciones.** (máximo 1 pág.)

Incluya otra información que pueda considerar relevante.

Actualmente para los gastos de personal hemos tenido que cofinanciar con otra partida presupuestaria para poder tener un contratado a tiempo completo, debido a la gran participación en investigación del equipo. Esta partida podría ser mejorada.

