

A. DATOS DEL PROGRAMA

Expediente **RD16/0022**

Nombre de la Red **RED DE SALUD MATERNO INFANTIL Y DEL DESARROLLO - SAMID (RD16/0022)**

Nombre del programa

FACTORES PRENATALES RELACIONADOS CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR.

Coordinador del programa **ELISA LLURBA OLIVÉ**

Centro **HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU (BARCELONA)**

Fecha **JULIO, 2018**

B. MEMORIA DE DESARROLLO DEL PROGRAMA

Objetivos. (máximo 2 pág.)

1) En relación con los objetivos del programa previstos de la propuesta inicial, ¿se ha producido alguna modificación?

SI

Tipo de modificación

NO

2) En caso afirmativo señale según proceda los cambios realizados y el motivo de los mismos.

RELACIÓN DE LOS OBJETIVOS A LOS QUE SE AJUSTA EL PROGRAMA 2 DE LA RETIC RED SAMID RD16/0022

OBJECTIVE 1.

TO STUDY NOVEL PLACENTAL BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF PREECLAMPSIA (PE).

- To get insight into the preclinical research on the molecular mechanisms leading to abnormal placentation and cardiovascular dysfunction.
- To determine correlation between placental apoptosis, oxidative status, inflammation, and angiogenesis with maternal serum sFlt1/PIGF to assess severity of PE.
- To evaluate placental transfer of key nutrients that may affect cardiovascular or neurodevelopment outcomes.
- To investigate insulin signaling in placentas of PE and its associations to fetal growth
- To get insight into the pathologic relationship between placental impairment and abnormal neurodevelopment in fetuses with congenital heart disease.

OBJECTIVE 2.

TO DETERMINE THE USEFULNESS OF NOVEL PLACENTAL BIOMARKERS (sFlt1/PIGF ratio) IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF PREECLAMPSIA (PE).

- To demonstrate that the use of sFlt1/PIGF ratio for the diagnosis and classification of PE improve maternal and neonatal outcome.
- To collect evidence that the use of sFlt1/PIGF ratio decreases hospital stay compared to the classical definition.
- To elaborate a clinical score for maternal-neonatal prognosis combining prenatal maternal and fetal biomarkers.
- To establish updated guidelines and protocols for the diagnosis, classification and management of PE with the use of the sFlt1/PIGF ratio.
- To store biological samples from mother, umbilical cord, neonates and children in an ad hoc section of the Biobanks of the participating groups to be used for WP1 and WP3.

OBJECTIVE 3.

TO STUDY NOVEL MATERNAL AND CHILDREN CARDIOVASCULAR RISK BIOMARKERS AND TO EXPLORE POTENTIAL

PREVENTIVE STRATEGIES.

- a) To correlate severity of PE/IUGR with cardiovascular dysfunction parameters in mothers and fetuses and its relation with anti-angiogenic factors (sFit1, sEng).
- b) To evaluate the relationship between placental biomarkers during pregnancy and the incidence of cardiovascular injury at medium-long term in women who had had PE or intrauterine growth retardation (IUGR).
- c) To create and validate an animal model to study the extent of the impact of placental insufficiency in cardiovascular targets.
- d) To study the application of potential preventive measures (exercise, diet and aspirin) after childbirth to improve cardiovascular future maternal and offspring health.

OBJECTIVE 4

TO STUDY PRENATAL AND POSTNATAL FACTORS INVOLVED IN THE ETIOLOGY OF ADVERSE NEUROLOGIC OUTCOME IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE.

- a) To describe the neurodevelopment outcome of patients with complex CHD at 24 months of age and identify a subgroup with poorer outcome
- b) To evaluate the utility of fetal and postnatal (preoperative and postoperative) diagnostic techniques for early recognition of patients at risk for altered neurologic outcome
- c) To develop and validate predictive algorithms of poor later neurodevelopment in CHD patients

OBJECTIVE 5.

TO STUDY PRE-NATAL ENVIRONMENT AND IT'S INFLUENCE ON PLACENTAL DYSFUNCTION AND FETAL HEART DEVELOPMENT AND CARDIOVASCULAR DISEASE LATER IN LIFE

- a) To assess the association between maternal and fetal biomarkers of placental dysfunction and exposure to air pollution compounds and heavy metals (cadmium, mercury and lead) during pregnancy
- b) To assess the association between heart function and structural outcomes and exposure to air pollution compounds and heavy metals during pregnancy
- c) To assess the association between placental vascular, inflammation and oxidative stress biomarkers and exposure to air pollution compounds and heavy metals during pregnancy.
- d) To create and validate an animal model to study the extent of the impact of air pollution compounds and heavy metals in cardiovascular targets in maternal and offspring.

OBJECTIVE 6. PRENATAL EXPOSURE TO ALCOHOL AND OTHER SUBSTANCES OF ABUSE AS AN ETIOLOGIC FACTOR OF POSTNATAL CARDIOVASCULAR DELETERIOUS EFFECTS

- a) To assess the vascular placental deleterious effects of prenatal exposure to alcohol and other substances of abuse
- b) To assess the association between placental biomarkers (vascular, inflammation and oxidative stress) and prenatal exposure to alcohol and other substances of abuse
- c) To follow up children prenatally exposed to alcohol about cardiovascular risk
- d) To create and validate animal models in order to study prenatal exposure to alcohol and other substances of abuse as an etiologic factor of cardiovascular deleterious effects

Expediente

RD16/0022

WORKPACKAGE (máximo 2 pág.)

3) En relación con los WP descritos en la propuesta inicial, ¿se ha producido alguna modificación?

<input type="radio"/> SI	Tipo de modificación
<input checked="" type="radio"/> NO	

4) En caso afirmativo señale según proceda los cambios realizados y el motivo de los mismos.

DESCRIPCIÓN DE LOS WORKPACKAGES DEL PROGRAMA 2 DE LA RETIC RED SAMID RD16/0022

WP1. NOVEL PLACENTAL BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF PREECLAMPSIA (PE). OBJETIVOS.

1. To get insight into the preclinical research on the molecular mechanisms leading to abnormal placentation and cardiovascular dysfunction.
2. To determine correlation between placental apoptosis, oxidative status, inflammation, and angiogenesis with maternal serum sFlt1/PIGF to assess severity of PE.
3. To evaluate placental transfer of key nutrients that may affect cardiovascular or neurodevelopment outcomes.
4. To investigate insulin signaling in placentas of PE and its associations to fetal growth.
5. To get insight into the pathologic relationship between placental impairment and abnormal neurodevelopment in fetuses with congenital heart disease.

WP2. ANGIOGENIC AND ANTI-ANGIOGENIC FACTORS (sFlt1/PIGF ratio) FOR IMPROVING MATERNAL AND NEONATAL OUTCOME. OBJETIVOS.

To determine the usefulness of novel placental biomarkers (sFlt1/PIGF ratio) in the diagnosis and prognosis of preeclampsia (PE).

1. To demonstrate that the use of sFlt1/PIGF ratio for the diagnosis and classification of PE improve maternal and neonatal outcome.
2. To collect evidence that the use of sFlt1/PIGF ratio decreases hospital stay compared to the classical definition.
3. To elaborate a clinical score for maternal-neonatal prognosis combining prenatal maternal and fetal biomarkers.
4. To establish updated guidelines and protocols for the diagnosis, classification and management of PE with the use of the sFlt1/PIGF ratio.
5. To store biological samples from mother, umbilical cord, neonates and children in an ad hoc section of the Biobanks of the participating groups to be used for WP1 and WP3.

WP3. TO STUDY NOVEL MATERNAL AND CHILDREN CARDIOVASCULAR RISK BIOMARKERS AND TO EXPLORE POTENTIAL PREVENTIVE STRATEGIES. OBJETIVOS.

1. To correlate severity of PE/IUGR with cardiovascular dysfunction parameters in mothers and fetuses and its relation with anti-angiogenic factors (sFlt1, sEng).
2. To evaluate the relationship between placental biomarkers during pregnancy and the incidence of cardiovascular injury at medium-long term in women who had had PE or intrauterine growth retardation (IUGR).
3. To create and validate an animal model to study the extent of the impact of placental insufficiency in cardiovascular targets.
4. To study the application of potential preventive measures (exercise, diet and aspirin) after childbirth to improve cardiovascular future maternal and offspring health.

WP4. PRENATAL AND POSTNATAL FACTORS INVOLVED IN THE ETIOLOGY OF ADVERSE NEUROLOGIC OUTCOME IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE. OBJETIVOS.

1. To describe the neurodevelopment outcome of patients with complex CHD at 24 months of age and identify a subgroup with poorer outcome.
2. To evaluate the utility of fetal and postnatal (preoperative and postoperative) diagnostic techniques for early recognition of patients at risk for altered neurologic outcome.
3. To develop and validate predictive algorithms of poor later neurodevelopment in CHD patients.

WP5. PRE-NATAL ENVIRONMENT AND IT'S INFLUENCE ON PLACENTAL DYSFUNCTION AND FETAL HEART DEVELOPMENT AND CARDIOVASCULAR DISEASE LATER IN LIFE. OBJETIVOS.

1. To assess the association between maternal and fetal biomarkers of placental dysfunction and exposure to air pollution compounds and heavy metals (cadmium, mercury and lead) during pregnancy
2. To assess the association between heart function and structural outcomes and exposure to air pollution compounds and heavy metals during pregnancy
3. To assess the association between placental vascular, inflammation and oxidative stress biomarkers and exposure to air pollution compounds and heavy metals during pregnancy.

4. To create and validate an animal model to study the extent of the impact of air pollution compounds and heavy metals in cardiovascular targets in maternal and offspring.

WP6. PRENATAL EXPOSURE TO ALCOHOL AND OTHER SUBSTANCES OF ABUSE AS AN ETIOLOGIC FACTOR OF POSTNATAL CARDIOVASCULAR DELETERIOUS EFFECTS. OBJETIVOS.

1. To assess the vascular placental deleterious effects of prenatal exposure to alcohol and other substances of abuse.
2. To assess the association between placental biomarkers (vascular, inflammation and oxidative stress) and prenatal exposure to alcohol and other substances of abuse.
3. To follow up children prenatally exposed to alcohol about cardiovascular risk
4. To create and validate animals models in order to study prenatal exposure to alcohol and other substances of abuse as an etiologic factor of cardiovascular deleterious effects.

Expediente

RD16/0022

ENTREGABLES

5) En relación con los entregables y plazos previstos en la propuesta inicial, ¿se están cumpliendo los plazos establecidos?. De no ser así indique los motivos.

Todos los entregables están siguiendo los plazos previstos excepto el nº9 "Creation and validation of an animal model of PE using injection of adenovirus (Ad sFit-1) to study the extent of the impact of placental insufficiency in cardiovascular targets" cuya fecha de entrega estaba prevista para el próximo 30/09/2018.

Los motivos por los cuales dicho entregable no está siguiendo los plazos previstos es debido a la jubilación del investigador principal del proyecto que debía llevar a cabo dicha tarea. Inicialmente se quiso trasladar el proyecto a otro centro y tras meses de espera se nos comunicó que ese traslado no era posible. Por ese motivo, se realizó un cambio de investigador principal en el proyecto y que fue aprobado a fecha de 8/5/2018. Actualmente estamos preparando la documentación para pasar el comité ético del Vall Hebron Institute of Research (VHIR) y esperamos comenzar el estudio lo antes posible.

6) Indique los entregables ya finalizados e incluya un enlace web a los documentos o evidencias que lo avalen. (máximo 1 pág.)

APORTACIONES A WORKPACKAGES

WP1. (IP2 M Vento, Grupo 11)

ENTREGABLE 1 Y 2. La validación de marcadores de estrés y daño oxidativo (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vento+M>) a biomoléculas, pero especialmente de peroxidación lipídica y de evaluación del grado e intensidad de la hipoxia mediante la utilización de un score metabólico de alta precisión (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29213095?report=docsum>) permitirá identificar las vías metabólicas y patológicas implicadas en la preclampsia y el daño placentario. (Grupo 11)

ENTREGABLE 3. Acabado el reclutamiento de pacientes con CHD se está analizando la relación entre la placentación anómala y la angiogenesis cerebral. (Grupo 4)

WP2. (IP1 E Llurba, Grupo 4)

ENTREGABLES 4, 5 Y 6. Se ha iniciado el reclutamiento de pacientes en el estudio EuroPE (PI16/00375) que permitirá determinar el impacto del ratio sFit-1/PIGF como herramienta diagnóstica en la definición y clasificación de la preclampsia. (Participan grupo 1, grupo 3, grupo 4 y grupo 8).

WP3. (IP8 G Rodríguez, Grupo 2)

ENTREGABLE 7. A partir de las muestras obtenidas del estudio CALINA, se explorará los determinantes del período perinatal y de infancia temprana del sobrepeso y la obesidad, y su mediación en el riesgo cardiovascular. Además en colaboración con el grupo CB15/00043 se pensará en alguna intervención adaptada a las necesidades que pudieran surgir en nuestra población relacionadas con el riesgo cardiovascular. (Grupo 2).

ENTREGABLE 8. Se está generando un algoritmo prenatal predictivo para establecer la programación cardiovascular materna y fetal a largo plazo (Grupo 3)

WP4. (IP3 F Cabañas, Grupo 8)

ENTREGABLES 10, 11 Y 12. Ha finalizado la fase de inclusión de pacientes en el estudio CARDIO-NEURO (PI13/01449), para la evaluación de los factores pre y post-natales determinantes del desarrollo neurológico en niños con cardiopatía congénita y se está realizando el seguimiento de estos niños. Se están analizando los datos prenatales de las ecocardiografías y las RMN cerebrales fetales según los grupos de cardiopatías establecidos. (Participan grupo 3, grupo 4, grupo 8 y grupo 10).

WP5. (IP5 MD Gómez, Grupo 3).

ENTREGABLES 13 Y 14. En los próximos meses comenzará el reclutamiento de la cohorte BISC en Barcelona, la cual permitirá estudiar como el ambiente prenatal afecta a la función placentaria, al desarrollo del corazón fetal y al riesgo cardiovascular a largo plazo. Esta cohorte se generará y ser subvencionará gracias a los proyectos Air-NB (IP-Dr. J Sunyer) y FRONTIER (IP - Dr. P Davdand). (Participan grupo 3 y grupo 4).

ENTREGABLE 15. Se está trabajando en un modelo animal de efectos cardiovasculares de la exposición prenatal a tóxicos

ambientales. (Grupo 5)

WP6. (IP6 O García-Algar, Grupo 5)

ENTREGABLES 16 Y 17. Se ha reclutado una cohorte de niños expuestos prenatalmente al alcohol y se va a iniciar su seguimiento cardiovascular. (Grupo 5)

ENTREGABLE 18. Se han validado las determinaciones analíticas que permitirán describir el modelo animal de exposición prenatal a alcohol y otras sustancias de abuso (Grupo 11).

Expediente

RD16/0022

HITOS

7) En relación con los hitos y plazos previstos en la propuesta inicial, ¿se están cumpliendo los plazos establecidos?. De no ser así indique los motivos.

Se están cumpliendo los plazos establecidos y, tal y como se detalla a continuación, ya han sido publicados numerosos trabajos en los diferentes WPs del programa.

8) Indique los hitos ya alcanzados e incluya un enlace web a los documentos o evidencias que lo avalen. (máximo 1 pág.)

WP2. (IP1 E Llurba, Grupo 4)

Implantación del cociente sFit-1/PIGF para la predicción y diagnóstico de la preeclampsia en embarazos únicos: implicaciones para la práctica clínica. Stepan H; Herraiz I; Schlembach D; Verlohren S; Brennecke S; Chantraine F; Klein E; Lapaire O; Llurba E; Ramoni A; Vatish M; Wertaschnigg D; Galindo A. Prog Obstet Ginecol 2017; 60: 1-6. (Grupo 4 y 10)

Update on the diagnosis and prognosis of preeclampsia with the aid of the sFit-1/PIGF in singleton pregnancies. Herraiz I; Llurba E; Verlohren S; Galindo A; on behalf of the Spanish Group for the study of angiogenic markers in preeclampsia. Fetal Diagn Ther 2018; 43:81-9. (Grupo 4 y 10)

Actualización del diagnóstico y el pronóstico de la preeclampsia en embarazos únicos con la ayuda del cociente sFit-1/PIGF. Herraiz I; Llurba E; Verlohren S; Galindo A. Grupo español para el estudio de los marcadores angiogénicos en la preeclampsia. Prog Obstet Ginecol 2018; 61: 124-131. (Grupo 4 y 10)

Diagnòstic i maneig de la preeclàmpsia. Guies clíniques de la Secció de Medicina Maternofetal. Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia. Mazarico E, Figueras F, Llurba E, Canto MJ, Peguero A, Gómez Roig, MD. Disponible en: <http://webs.academia>. (Grupo 3 y 4)

WP4. (IP3 F Cabañas, Grupo 8)

Brain angiogenic gene-expression in congenital heart disease. Sánchez O, Ruiz-Romero A, Domínguez C, Ferrer Q, Ribera I, Rodríguez-Sureda V, Alijotas J, Arévalo S, Carreras E, Cabero L, Llurba E. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Dec 5. doi: 10.1002/uog.18977. (Grupo 4)

Longitudinal changes in fetal biometry and cerebroplacental hemodynamics in fetuses with congenital heart disease. Ruiz A, Cruz-Lemini M, Masoller N, Sanz-Cortés M, Ferrer Q, Ribera I, Martínez JM, Crispi F, Arévalo S, Gómez O, Pérez-Hoyos S, Carreras E, Gratacós E, Llurba E. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Mar;49(3):379-386. doi: 10.1002/uog.15970. (Grupo 3 y 4)

"CHD: Brain biometry by MRI" (Irene Ribera) en 17th World Congress in Fetal Medicine (<https://fetalmedicine.org/fmf-world-congress>) (Grupo 4)

Se ha presentado la tesis doctoral "Impacto de las cardiopatías congénitas en el sistema nervioso central" (Aina Ruíz Romero - 18/09/2017). (Grupo 4)

WP5. (IP5 MD Gómez, Grupo 3).

Heavy metals exposure levels and their correlation with different clinical forms of fetal growth restriction. Sabra S, Malmqvist E, Saborit A, Gratacós E and Gómez-Roig MD. PLoSOne 2017.PLoSOne. 2017 Oct 6;12 (10). (Grupo 3)

WP6. (IP6 O García-Algar, Grupo 5)

Differential correlations between maternal hair levels of tobacco and alcohol with fetal growth restriction clinical subtypes.Sabra S, Malmqvist E, Almeida L, Gratacos E, Gomez Roig MD. Alcohol. 2018 Aug;70:43-49. doi: 10.1016/j.alcohol.2018.01.001. (Grupo 3)

Expediente

RD16/0022

Impacto previsible de la actividad desarrollada. (máximo 2 pág.)

Destaque el impacto previsible del desarrollo del programa en términos de beneficios en salud, relevancia científica e interés para la sociedad tanto desde el punto de vista social como económico. Mejoras en la efectividad y eficiencia de procesos preventivos, diagnósticos, terapéuticos o rehabilitadores.

Impacto en determinantes de salud (comportamiento, sanitarios, sociales, culturales y medio ambiente).

El programa 2 de la RETIC RED SAMID (RD16/0022) abarca un período continuado del ser humano que va desde la época de la concepción y fetal, es decir la vida intrauterina, pasando por la transición fetal-neonatal y período neonatal para adentrarse en la infancia y adolescencia. El aspecto multifacético de nuestro programa requiere por consiguiente el concurso multidisciplinar de especialidades médicas, pero también biológicas, farmacológicas, analíticas, etc.

Impacto previsible del desarrollo del programa

El enfoque de este programa es, al más alto nivel, reunir los mejores investigadores en el área materno-infantil de España para ayudar a facilitar la implementación de soluciones óptimas al servicio de la salud de nuestra población. Este programa lo definimos como sistémico e integrado tanto en términos del equipo, en cuanto las soluciones específicas ofrecidas y también en términos de beneficios a más largo plazo para la salud materna e infantil.

El objetivo principal del programa es la de proporcionar evidencia de nuevas estrategias de predicción y de prevención para evitar resultados adversos en madres y niños con preeclampsia, restricción intrauterina, cardiopatía congénita y riesgo cardiovascular desde una perspectiva de fusión de las condiciones materna y fetal a través de la función placentaria.

Aunque el PE, IUGR y CHD no son comunes, el proyecto se centra en una enfermedad prevalente como el riesgo de enfermedad cardiovascular de origen prenatal que afecta a 3 de cada 10 adultos y se encuentra en una de las líneas prioritarias de investigación AES.

A nivel científico el programa dará respuesta a los siguientes puntos:

IMPACTO DE LOS ASPECTOS PRENATALES (FETALES Y GESTACIONALES)

1. Experimental

1.1. El desarrollo de un modelo experimental de PE (rata) va a permitir la validación de los biomarcadores más eficaces para la detección del riesgo cardiovascular a largo plazo en pacientes afectas de PE y a su progenie. Asimismo podrán ser testadas diferentes medidas preventivas para evitar la aparición de este tipo de lesiones. (Grupo 4).

1.2. El desarrollo de modelos experimentales para estudiar el impacto de los componentes de la polución atmosférica y los metales pesados permitirá conocer los biomarcadores placentarios de daño debido a la exposición prenatal de estos factores y como queda afectada la salud cardiovascular de estos niños (Grupo 5)

1.3. El desarrollo de modelos experimentales para estudiar las implicaciones del alcohol y otras sustancias de abuso (rata y pez zebra) permitirá analizar como se ve afectada la programación cardiovascular materna y fetal (Grupos 5 y 11).

2. Clínico

2.1. La caracterización de los mecanismos patogénicos que provocan la aparición de una insuficiencia placentaria permitirá elaborar futuras hipótesis con el objetivo de prevenir la manifestación de este tipo de patologías y diseñar las intervenciones terapéuticas pertinentes.

2.2. La incorporación del ratio sFlt-1/PIGF en el diagnóstico y manejo de la PE permitirá cambiar las prácticas habituales en clínica y así mejorar la salud materna y neonatal (Grupos 1, 3, 4 y 8).

2.3. El análisis de la relación que se establezca entre los biomarcadores prenatales durante episodios de PE/RCIU y el riesgo cardiovascular materno y fetal a largo plazo nos permitirá elaborar un algoritmo predictivo prenatal para este tipo de patologías (Grupo 4).

2.4. Desarrollo de nuevos protocolos clínicos y de Doppler para el diagnóstico y seguimiento en PE.

2.5. La investigación sobre el efecto de la polución atmosférica y los metales pesados durante la gestación sobre la función placentaria y en la etapa perinatal permitirán implementar medidas de Salud Pública que disminuyan la exposición a estos factores ambientales (Grupo 3, 4 y 5).

2.6. Validación de métodos y matrices para el estudio de estrés y daño oxidativo durante la gestación. (Grupo 11 y 13).

IMPACTO DE ASPECTOS POSTNATALES

1. Clínico

1.1. Finalizada la inclusión de pacientes con cardiopatía congénita (CC), se procederá a la evaluación de los factores pre y post-natales determinantes del desarrollo neurológico en niños con CC permitiendo así desarrollar soluciones individualizadas mediante la generación de verdaderos algoritmos individualizados (Grupo 3, 4, 8 y 10).

1.2. La investigación de la patología cardiovascular en RCIU ha permitido demostrar que los recién nacidos con RCIU tienen signos de disfunción sistólica y diastólica, hallazgo realmente importante en la prevención de la salud de estos niños durante la infancia y la vida adulta (Grupo 3).

1.3. Identificar la relevancia de alteraciones importantes en las vías metabólicas de señalización de la placenta humana en embarazos con RCIU, y su relación con la microbiota y estado cardiovascular de la madre, puede contribuir a entender los mecanismos relacionados con el RCIU en estos embarazos (BIOCIR) (Grupos 3, 12 y 13)

1.4. Se ha abierto una línea novedosa de investigación sobre la microbiota humana con estudios comparativos del desarrollo de la misma en prematuros alimentados con leche materna propia, leche de donante pasteurizada o fórmula que permitirán evaluar como la microbiota se ve afectada según el tipo de alimentación recibida por el neonato y como se ve afectada la salud del sujeto a largo plazo (Grupo 11).

1.5. La investigación sobre el efecto de la polución atmosférica y los metales pesados a largo plazo tras una exposición prenatal permitirá implementar medidas de Salud Pública que disminuyan la exposición a estos factores ambientales (Grupo 3, 4 y 5).

1.6. El análisis de los resultados obtenidos de la cohorte de niños expuestos prenatalmente al alcohol permitirá elaborar guías clínicas sobre prevención, diagnóstico y seguimiento de estos niños para evitar la aparición de efectos cardiovasculares deletéreos en la etapa post-natal.

A nivel social y económico, el programa responde de la forma siguiente a los retos planteados:

- La aplicación de soluciones clínicas tiene como objetivo reducir la carga de morbilidad en la sociedad, al permitir intervenciones tempranas en el período inicial del desarrollo y, en consecuencia, reducir la carga emocional, social y económica que producen.
- Generará soluciones de medicina personalizada para tratar individualmente a los pacientes y no poblaciones de riesgo, maximizando así la eficiencia del sistema reduciendo sustancialmente el costo económico.
- Los resultados promoverán la investigación en nuevas intervenciones preventivas dirigidas a prevenir la programación cardiovascular durante la vida fetal o reducir su impacto en el neurodesarrollo. Esto creará soluciones clínicas pioneras a nivel internacional para ser aplicadas en una etapa más temprana de nuestro sistema sanitario, y por tanto beneficiarán directamente a nuestra población.
- Dada, la existencia de vinculación y experiencia con la generación de protección intelectual y promoción de spin-off, los resultados del proyecto serán de gran interés para la industria por su alto potencial para dar aplicaciones comercializables. Se espera la obtención de patentes y la generación de spin-off.

Impacto en determinantes de salud (comportamiento, sanitarios, sociales, culturales y de medio ambiente)

- Los resultados de la actividad desarrollada por el programa van a tener un gran impacto ya que los indicadores de salud materno-infantil son uno de los más importantes en relación a la calidad de vida y salud de un país. Los esfuerzos encaminados a mejorar la salud materno-infantil son los que tienen mayor impacto en la salud ya que revierten en personas jóvenes (madres), en sus familias y en la de sus hijos. La mejora de la salud infantil es uno de las mejores inversiones que puede hacer un planificador sanitario.
- Los resultados de estudios de este programa van a ser determinantes, ya que se trata de aspectos con un gran impacto como son las enfermedades derivadas de la insuficiencia placentaria y las cardiopatías congénitas, que en conjunto afectan a 3/10 embarazos-niños y que tienen unas graves consecuencias para la vida de estas personas. Así, nuestro principal objetivo es avanzar en predicción y prevención, medicina personalizada y disminución del impacto de la enfermedad.
- Además, sabemos que estas entidades son determinantes en la salud del adulto, ya que la programación fetal tiene una gran efecto sobre el riesgo cardiovascular y en el desarrollo psiconeurológico, y que, es en la etapa pre y neonatal, cuando puede ser revertido. Por lo tanto, nuestros esfuerzos se centran en aprovechar esta "ventana de oportunidad" para mejorar la salud de la población.
- Finalmente, uno de los aspectos más nuevos del programa es el estudio del efecto de la contaminación en la salud materno-infantil que tendrá un gran impacto en salud pública y en la sociedad y probablemente se traducirán en recomendaciones y políticas medio-ambientales.

Expediente

RD16/0022

Contribución de los grupos del programa al desarrollo de los objetivos y trabajo desempeñado en los diferentes WP. (máximo 1 pág.)

En caso de existir algún procedimiento para valorar la contribución de los grupos, descríballo brevemente. En el supuesto de que algún grupo no esté realizando las actividades comprometidas o su contribución sea inferior a lo esperado, exponga las causas, medidas adoptadas, la respuesta del mismo y la solución que considere más adecuada.

Todos los grupos están contribuyendo de forma entusiasta al desarrollo de los objetivos del programa y esperamos que esta breve descripción del trabajo realizado hasta la fecha refleje dicha contribución.

WP1. NOVEL PLACENTAL BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF PREECLAMPSIA (PE).

El grupo 4 (Llurba) ha iniciado el proyecto nacional EuroPE (PI17/00375) que permitirá demostrar si el uso del ratio sFlt-1/PlGF en el diagnóstico de la PE mejora además su pronóstico. En este estudio colaboran los grupos 1 (López de Heredia), 3 (Gómez) y 8 (Cabañas). Los grupos 3 (Gómez), 12 (Mesa) lideran el estudio BIOCIR (PI17/01215) en el cual se estudia la microbiota en niños con retraso de crecimiento intrauterino (RCIU). En este proyecto colabora el grupo 13 (Larqué), evaluando la cascada de señales de la insulina y de transportadores de ácidos grasos en la placenta de estos embarazos para dilucidar el papel de las placentas en el trastorno del desarrollo de estos niños. El grupo 11 (Vento) utilizará los marcadores de estrés y daño oxidativo que ya tiene validados en su laboratorio (anteriormente indicado) para dilucidar como estos marcadores pueden ser evaluados en función de la severidad de la PE.

WP2. ANGIOGENIC AND ANTI-ANGIOGENIC FACTORS (sFlt-1/PlGF) FOR IMPROVING MATERNAL AND NEONATAL OUTCOME.

El grupo 4 (Llurba) evaluará el impacto de la implementación de los factores angiogénicos en la predicción y el manejo de la PE para una mejora de la evolución perinatal. En estos momentos el estudio EuroPE está en fase de reclutamiento y colaboran los grupos 1 (López de Heredia), 3 (Gómez) y 8 (Cabañas). Las determinaciones de estrés oxidativo de las pacientes incluidas en este proyecto serán determinadas por el grupo 11 (Vento). Los grupos 4, 8 y 10 (Pallás) han elaborado un documento de consenso para el uso clínico de los marcadores angiogénicos en la revista *Progresos* (citada como hito del programa). Los grupos 3, 5 y 8 han publicado numerosos artículos indicando la mejora de la salud maternal y fetal tras la implantación del ratio como herramienta de diagnóstico.

WP3. TO STUDY NOVEL MATERNAL AND CHILDREN CARDIOVASCULAR RISK BIOMARKERS AND TO EXPLORE POTENTIAL PREVENTIVE STRATEGIES.

El grupo 2 (Rodríguez) en muestras de su estudio CALINA explorará los determinantes del período perinatal y la infancia temprana del sobrepeso y la obesidad, y su mediación en el riesgo cardiovascular. Colaborará con el grupo CB15/00043 en la validación de intervenciones adaptadas a las necesidades que pudieran surgir en dicha población relacionadas con el riesgo cardiovascular. El grupo 4 (Llurba) ha finalizado el reclutamiento de pacientes con riesgo cardiovascular tras haber sufrido PE/RCIU (PI17/01197) y se está procediendo a analizar los resultados obtenidos de los marcadores bioquímicos y ecocardiográficos obtenidos. Asimismo, ha solicitado los permisos pertinentes para poner a punto un modelo de PE en rata para valorar el impacto de distintas medidas preventivas post-parto a la hora de evitar la enfermedad cardiovascular a largo plazo. La validación de factores de riesgo cardiovascular y afectación de la hipoxia tisular en el metabolismo energético celular llevado a cabo por el grupo 11 (Vento) permitirán explorar potenciales estrategias preventivas del riesgo cardiovascular. El grupo 13 (Larqué) evaluará la relación entre los biomarcadores placentarios durante el embarazo y la incidencia de daño cardiovascular en niños con RCIU (PI17/01215).

WP4. PRENATAL AND POSTNATAL FACTORS INVOLVED IN THE ETIOLOGY OF ADVERSE NEUROLOGIC OUTCOME IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE.

Se ha terminado la fase de inclusión de pacientes en el estudio CARDIO-NEURO (PI13/01449) para la evaluación de los factores pre y post-natales determinantes del desarrollo neurológico en niños con cardiopatías congénitas, cuyo investigador principal es el grupo 4 (Llurba) y en el cual han colaborado el grupo 3 (Gómez), grupo 8 (Cabañas) y grupo 10 (Pallás). El desarrollo de marcadores específicos de daño a sustancia blanca como los di-homo-isoprostanos, realizado por el grupo 11 (Vento), permitirá evaluar de forma no invasiva el daño neurológico de forma precoz en pacientes con cardiopatías congénitas susceptibles de stroke, infartos o hemorragias intracraneales. El grupo 6 (López-Herce) ha publicado una editorial sobre los resultados de los niños con parada cardíaca en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos Cardiológicas (PMID: 28976463).

(Continúa en observaciones)



Expediente

RD16/0022

Observaciones. (máximo 1 pág.)

Incluya otra información que pueda considerar relevante.

WP5. PRE-NATAL ENVIRONMENT AND IT'S INFLUENCE ON PLACENTAL DYSFUNCTION AND FETAL HEART DEVELOPMENT AND CARDIOVASCULAR DISEASE LATER IN LIFE.

En los próximos meses se iniciará el reclutamiento de la cohorte BSiC que permitirá estudiar como el ambiente prenatal afecta a la función placentaria, al desarrollo del corazón fetal y al riesgo cardiovascular a largo plazo. Este estudio se llevará a cabo gracias a los proyectos Air-NB y FRONTIER de ISGlobal en los cuales colaboran el grupo 3 (Gómez) y el grupo 4 (Llurba). El grupo 3 además colabora en el proyecto "Air pollution, oxidative stress and placental function and fetal growth: a focus on mechanisms (Airplasm)" (PI15/01179). El grupo 12 (Mesa) evaluará la relación entre los biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo y el riesgo cardiovascular en niños del proyecto BIOCIR. El grupo 13 (Larqué) está evaluando distintos parámetros de estrés oxidativo en sangre materna de la semana 24 y en sangre de cordón en 600 parejas madre-hijo de la cohorte NELA (PI15/00051) de programación fetal de asma. Se evaluará su relación con distintos componentes del volátiloma y la contaminación atmosférica en estas familias. Los biomarcadores de estrés y daño oxidativo validados por el grupo 11 (Vento) serán utilizados para evaluar los riesgos producidos por la polución atmosférica y los metales pesados. El grupo 5 (García-Algar) está poniendo en marcha una plataforma analítica propia para la determinación de biomarcadores de daño tras la exposición prenatal a contaminantes y tóxicos. Además el grupo 6 esta trabajando en un modelo animal de efectos cardiovasculares de la exposición prenatal a tóxicos ambientales.

WP6. PRENATAL EXPOSURE TO ALCOHOL AND OTHER SUBSTANCES OF ABUSE AS AN ETIOLOGIC FACTOR OF POSTNATAL CARDIOVASCULAR DELETERIOUS EFFECTS.

Se ha reclutado una cohorte de niños expuestos prenatalmente al alcohol y se va a iniciar su seguimiento cardiovascular. Participan grupo 3 (Gómez), grupo 4 (Llurba), grupo 5 (García-Algar), grupo 8 (Cabañas) y grupo 10 (Pallás). El grupo 3 está finalizando el estudio "Valoración de la exposición prenatal a sustancias de abuso y tóxicos ambientales en fetos con retraso de crecimiento intrauterino y su influencia en la patología placentaria". Los biomarcadores de estrés y daño oxidativo validados por el grupo 11 (Vento) serán utilizados para evaluar los riesgos producidos por la exposición al alcohol y otras sustancias de abuso en la aparición de riesgo cardiovascular postnatal.

