

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

Intervenciones durante el embarazo, período neonatal y edad pediátrica para la prevención y tratamiento de las enfermedades de la edad adulta.

Coordinador del programa **MAXIMO VENTO TORRES**

Centro **INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA LA FE**

Fecha: **15 DE JUNIO DE 2020**

B. MEMORIA CIENTÍFICA

Objetivos. (máximo 6 páginas)

Describe los objetivos principales del programa, de los programas del trabajo y el grado de consecución de los mismos. Para cada uno incluya los resultados alcanzados (entregables e hitos) y su impacto.

Incluya hiperenlaces a memorias, documentos o informes que acrediten la evidencia de los resultados obtenidos.

OBJECTIVE 1

To study biomarkers of Intrauterine Growth Retardation, preeclampsia and chorioamnionitis capable of predicting postnatal developmental disorders related to neurocognitive development and nutritional and metabolic status.

ACHIEVABLE RESULTS

- To establish updated guidelines and protocols for the diagnosis, obstetrical management, and postnatal management of preeclampsia, chorioamnionitis and intrauterine growth retarded (IUGR) neonates.
- To study in IUGR neonates the correlation between epidemiological, environmental, socioeconomic, maternal, and fetal hemodynamic factors with neonatal neurocognitive, neurosensorial, nutritional and during infancy.
- To store biological samples from mothers, umbilical cord, newborn and children in an *ad hoc* section of the Biobanks of the participating groups to study the biology of chorioamnionitis, preeclampsia and IUGR.

OBJECTIVE 2

To study the efficacy of clinical indicators and biomarkers to early predicting neurocognitive and developmental outcomes and identify risk factors for neurologic sequelae in children after acute neurologic injuries, and to analyze the effectiveness of diagnostic methods and prevention strategies.

ACHIEVABLE RESULTS

- To establish clinical and biomarkers useful to predict the neurologic evolution of acute neurologic injuries
- To evaluate the efficacy of diagnostic, prevention and treatment measures in acute neurologic injuries.
- To develop a Biological Resources Center cohort of acute neurologic injuries
- To develop a pediatric experimental animal educational program

OBJECTIVE 3

To study neonatal risk factors for adverse nutritional and metabolic outcomes and possible preventive nutritional strategies.

ACHIEVABLE RESULTS

- To enhance the use of human milk in the NICU using own mother's milk and donated human milk through milk banking.
- To analyze the quality characteristics of donated human milk after processing (pasteurization)
- To optimize individual fortification
- To study evolving microbiome in preterm infants under different clinical circumstances

OBJECTIVE 4

To study pre-and-postnatal environmental factors associated with neurologic, nutritional, and metabolic conditions in the perinatal and childhood periods.

ACHIEVABLE RESULTS

- To determine the prevalence and the exposure of the newborn infant to specific environmental toxics and abuse substances and the exposure.

DESCRIPCIÓN DE LOS WORKPACKAGES DEL PROGRAMA 1 DE LA RETIC RED SAMID RD16/0022

WORKPACKAGE 1: PRENATAL RISK FACTORS FOR ABNORMAL NEONATAL AND LONGTERM OUTCOME. OBJETIVOS.

Responsable Dra. E Llurbá (HOSPITAL SANT PAU; GRUPO RD16/0022/0015)

- 1.1 To establish a protocol for the diagnosis and obstetrical management of conditions prompting preterm delivery including preeclampsia, IUGR, chorioamnionitis.
- 1.2 To study the interrelation between epidemiological, toxic, environmental, socio-economic variables and maternal risk factors leading to impairment of neurodevelopment.
- 1.3 To study the relationship between Doppler hemodynamic compromise of umbilical blood flow and alteration of neurodevelopment.
- 1.4 To study the interrelation between perinatal complications, postnatal adaptation and neurodevelopment.
- 1.5 To develop a fetal model of IUGR, to study factor affective fetal growth and test possible preventive and therapeutic strategies.

WORKPACKAGE 2: NEONATAL RISK FACTORS FOR IMPAIRED NEURODEVELOPMENT OUTCOME.OBJETIVOS

Responsable: Dr. M Vento (HOSPITAL LA FE; GRUPO RD16/0022/0001)

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 inflammation caused to DNA using validated techniques of UPLC-MS/MS that have been developed and validated in human biofluids.
2. To study the damage to DNA and repair. 3. Metabolic changes due to fetal to neonatal transition, oxygen supplementation, hypoxia, hyperoxia, etc. or factors changing Redox status (inflammation, infection, ventilation, etc.).
4. To study neonatal risk factor for brain injury and adverse neurodevelopment in relation to: cerebral oxygenation, transient cardiovascular instability and hypoxic-ischemic encephalopathy. 5. To developed and integrated data acquisition e-system to validate the development of algorithms to be use of early biomarkers of brain and cardiovascular dysfunction.
6. To enhance the effectiveness of hypothermia in the treatment of hypoxic ischemic encephalopathy with the use of additional therapies such as topiramate or allopurinol. 7. Development of animal models of neonatal hypoxic-ischemic brain injury.

WORKPACKAGE 3: INTERVENTIONS IN THE NEONATAL PERIOD TO ENHANCE ADEQUATE NUTRITION AND METABOLIC OUTCOMES. OBJETIVOS. Responsable: Dra. CR Pallás (HOSPITAL 12 DE OCTUBRE; GRUPO RD16/0022/0011)

- 3.1. Improve neurodevelopment of premature infants by improving nutritional approach which includes:
 - 3.1.1. Generalization of the use of own mother's milk or human donor pasteurized milk; 3.1.2. Individualizing fortification
 - 3.1.3. Enhancing the DHA as supplement of the breast milk.
- 3.2 To study the changes experienced by the fresh and pasteurized human milk throughout the technical process.
- 3.3 To study the effect of nutritional status at discharge on body composition and glucose intolerance, and on later neurodevelopment.
- 3.4. To study the effect of pasteurization of donor milk upon the microbiome as compared with non-pasteurized own mothers milk.
- 3.5. To study the quality and composition of different probiotics to assess which one promotes better colonization of the gastrointestinal tract and intestinal development, growth and neurodevelopment.
- 3.6.To learn the effect of protein content of the diet on protein synthesis and overall synthesis of certain proteins such as albumin in critical pediatric patient in the Pediatric Intensive Care Unit.

WORKPACKAGE 4: POST-NEONATAL RISK FACTORS FOR IMPAIRED NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME.OBJETIVOS.

Responsable: Dr. JL López-Herce (Hospital Gregorio Marañón; Grupo RD16/0022/0007)

- 4.1 To identify populations and postnatal risk factors for major neurodevelopmental impairment and neurological disorders in childhood: cardiac arrest, heart surgery, traumatic brain injury, stroke and poisoning.
- 4.2. To study the usefulness of methods for early detection of risk factors and neurological disorders: Neuroimaging methods: ultrasound, CT, MRI, PET, Monitoring of cerebral blood flow, Saturation brain using near-infrared spectroscopy (NIRS) ECG, Biochemical biomarkers.
- 4.3. To study the efficacy of prevention and treatment methods to reduce neurological disorders./Oxygenation: to analyze the influence of the fraction of inspired oxygen during cardiopulmonary resuscitation and treatment of hypoxic-ischemic alterations in the development and prevention of acute neurological injury.
- 4.4 To develop animal models of diagnosis, prevention and treatment of neurological diseases that occur in pediatric animal models of hypoxic neurological injury, ischemic neurologic injury and cardiac arrest.

WORKPACKAGE 5: POST-NEONATAL RISK FACTORS FOR NUTRITIONAL AND METABOLIC ADVERSE OUTCOME.

OBJECTIVES. Responsable: Dra. MD Mesa (Universidad de Granada; RD16/0022/0003)

- 5.1 To investigate subclinical cardiovascular disease in children 8-10 years old, with perinatal developmental factors (IUGR or extreme low birth weight) that potentially influences the future risk of this disease.
- 5.2. To define non-invasive approaches to identify children with early changes in cardiovascular physiology that potentially affect future cardiovascular outcome, emphasizing their potential applications in childhood.
- 5.3 To evaluate the biological effects of early and realistic interventions in the selected population, analyzing potential changes in the defined biomarkers.
- 5.4 To investigate the influence of genetic variants on the development of obesity and yo evaluate the association between those genetic variants and food habits, physical activity and biomarkers of inflammation, cardiovascular diseases risk and oxidative stress.

WORKPACKAGE 6: EPIGENETIC, TOXIC AND ENVIRONMENTAL RISK FACTORS FOR ABNORMAL

NEURODEVELOPMENTAL, NUTRITIONAL AND METABOLIC OUTCOME. OBJECTIVES. Responsable: Dr. O García-Algar (Hospital Clínico; RD16/0022/0002)

- 6.1. Development of analytical methodology to describe and validate biomarkers of prenatal and postnatal exposure to substances and drugs of abuse, drugs of prescription, persistent organic toxics and heavy metals in different alternative matrix.
- 6.2 To study the prevalence of prenatal and postnatal exposure these several substances on prospective and retrospective cohorts of newborn infants born in different regions of Spain, and to perform follow-up of the cohorts of prenatally exposed newborns.
- 6.3 To develop animal models of prenatal exposure to xenobiotics, mainly alcohol to define biomarkers of different substances (parent

substances and metabolites) to which foetus, newborn, child and adolescent can be exposed

APORTACIONES A WORKPACKAGES

WORKPACKAGE 1 (IP E Llurbá, Grupo 15)

Se han mantenido los estudios programados e implementado los protocolos a los que se hizo referencia en el informe anual previo (2018-19).

Grupo 13: (i) Estudios SUPERKIDS sobre el desarrollo psicomotor, composición corporal, crecimiento y riesgo de sobrepeso en pacientes de riesgo de parto prematuro; (ii) Riesgo cardiovascular de factores hemodinámicos cardiológicos en ecografía fetal.

Grupo 14: (i) Continuación del ensayo clínico sobre perfil pro-angiogénico y anti-inflamatorio en CIR con heparina bpm. (ii) ampliación de los estudios del parénquima placentario; (d) NOS y neurodesarrollo; (iii) impacto sobre el crecimiento fetal y el resultado perinatal del trabajo de parto pretérmino (+ grupo 3); (f) incorporación del ratio sFlt1/PlGF en la pre-eclampsia. (iii) Desarrollo de parámetros de referencia Doppler fetal.

Grupo 15: Guía clínica actualizada para el manejo de embarazo de alto riesgo por RCIU, PE o hipoxia fetal.

Grupo 2: Estudio de prevalencia de exposición prenatal a alcohol y sustancias de abuso.

Grupo 4: Participación en ensayos clínicos sobre pre-eclampsia y CIR.

Grupo 6: Estudios experimentales sobre la enfermedad pulmonar y neurológica neonatal incluyendo estudios de estado redox y tratamiento con antioxidantes, atresia esofágica, espectro del síndrome alcohólico-fetal (FIS PI15/01179) en colaboración con los grupos 1 y 10. y que preconiza el uso de epigallocatequina o apocinina para moderar las alteraciones fetales por el alcohol.

Grupo 1: Estudios de tóxicos ambientales (parabenos, ftalatos, bisfenoles) sobre la leche humana en gestante y lactante.

Proyecto global del RD16/0022 sobre: "Toxicidad ambiental y sus consecuencias sobre gestante, lactante, infancia". En este estudio en fase de publicación colaboran todos los grupos de la red SAMID.

WORKPACKAGE 2 (IP M Vento; Grupo 1)

Grupo 4: (i) Estudio europeo de monitorización oxigenación regional cerebral. (ii) Protocolos sobre control hemodinámico del prematuro; (iii) Desarrollo de técnicas Doppler cerebral en prematuro; (iv) Investigación sobre la eficacia de la dobutamina en el tratamiento de la insuficiencias circulatoria postnatal precoz; (v) Ensayos clínicos sobre el manejo del ductus arterioso con herramientas de ecografía y hemodinámicas; (vi) infección nosocomial; (vii) Lactancia materna y SARS cov2.

Grupo 1: Validación de biomarcadores de daño al SNC en humanos/experimental: (i) Se ha completado y publicado el estudio aleatorizado, doble ciego, placebo/topiramato en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) neonatal. Han participado los grupos 1 (IP), 2, 4, 8, 11 y 14. Como resultado se han publicado: Nuñez-Ramiro A et al Neonatology 2019; Sánchez-Illana A et al Sci Rep 2018; Marqués MR et al Acta Paediatr 2020; (ii) Validación de marcadores de daño cerebral en saliva; (iii) Protocolo para la reanimación del hijo de madre con sospecha/confirmación de SARS-Cov2; (iv) Coordinación de multicéntrico europeo aleatorizado y doble ciego en el que participan los grupos 1, 4, 7, 8, 11, 13 y 14 sobre el uso de alopurinol para la prevención del daño cerebral en la EHI.

Grupo 6: Desarrollo de un modelo experimental de síndrome de alcohol fetal en ratón y evaluación del daño neuronal mediante marcadores específicos con participación de los grupos 2 y 14.

Grupo 8: (i) Estudios metabólicos de orina para mejorar el diagnóstico de patologías metabólicas congénitas; (ii) Estudios multicéntrico incluyendo otros grupos de la RD para reducir infección nosocomial; (iii) Estudios sobre la administración mínimamente invasiva de surfactante y sus ventajas en la evolución neurológica del neonato de riesgo.

WORKPACKAGE 3 (IP3 CR Pallás; Grupo 10)

Grupo 10: (i) Patente de un nuevo modelo de pasteurizador (THST) y se han estudiado sus efectos sobre la composición y actividad de sustancias bioactivas. (ii) 26 publicaciones de primer cuartil relacionadas con la eficacia de la suplementación de leche donada pasteurizada con el THST. (iii) Estudio de la incidencia de desaturación de oxígeno en neonatos en canguro según la posición materna. Han participado los grupos 1, 2, 4, 8 y 11 (líder).

Grupo 1: (i) Estudio sobre la osmolaridad derivada de la fortificación de la leche humana donada; (ii) Estudio MAMI sobre la acción de la pasteurización sobre la composición, capacidad antioxidante su repercusión en la microbioma.

Grupo 2: Factores nutricionales en la leche materna donada.

WORKPACKAGE 4 (IP8 J López-Herce; Grupo 6)

Grupo 7: Estudio sobre alteraciones neurológicas en el paciente pediátrico en estado crítico: PANGEA Investigators: Pediatr Crit Care Med 2017. (i) Calidad de vida en ventilados a domicilio; (ii) Estudio sobre parada cardíaca en modelos animales; (iii) Estudio multicéntrico internacional de parada cardíaca y su repercusión neurológica (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lopez+Herce+J>)

Grupo 10: Problemática respiratoria y neurodesarrollo en cohorte <1500 g- análisis influencia estilo de vida.

Grupo 11: Encuesta sobre programas de seguimiento neonatal a nivel nacional.

Grupo 3: Estudio de la OBESIDAD como factor de riesgo para el desarrollo neurológico en la infancia/adolescencia. Se ha demostrada la eficacia del ejercicio físico como coadyuvante (proyecto HELENA).

Grupo 9: Medición de los ritmos circadianos de temperatura y sueño en niños menores de 6 meses como marcadores precoces del desarrollo neurológico.

WORKPACKAGE 5 (IP11; MD Mesa)

Grupo 2: Seguimiento de la cohorte de neonatos expuestos a alcohol y otras sustancias de abuso.

Grupo 10: (i) Cohorte de niños con predisposición a obesidad, riesgo metabólico y complicaciones cardiovasculares.

Grupo 3: Estudios PUBMED, GENOBOX y MEDKIDS para evaluar el efecto de la obesidad sobre el riesgo metabólico en niños (pre-y-púberes): se evalúa su desarrollo, así como factores nutricionales y de estilo de vida que pueden influir en los biomarcadores de riesgo inflamatorio y oxidativo.

Grupo 9: Diabetes gestacional y programación de la obesidad infantil, para ello se está realizando un estudio prospectivo de madres con diabetes gestacional bajo auspicio de MINECO GD-Brain (SAF2015-69265-C2-1R)

Grupo 13: Estudio CALINA sobre la relación entre el crecimiento rápido postnatal, alimentación el primer año de vida y riesgo de sobrepeso.

Trabajo conjunto de todos los grupos sobre la relevancia de la microbiota en la edad perinatal, infancia y adolescencia.

Publicación conjunta de todos los grupos.

WORKPACKAGE 6 (IP7; O García-Algar)

Grupo 2: (i) modelo experimental de exposición a alcohol y repercusión sobre el neurodesarrollo; (ii) cohorte de niños expuestos prenatalmente al alcohol: seguimiento a largo plazo; (iii) implementación de una plataforma analítica de biomarcadores de daño por exposición prenatal; (iv) estudios varios sobre TEAF: prevalencia, antioxidantes y probióticos, App diagnóstica y guías profesionales.

Grupo 3: Estudio de una cohorte seguidos a largo plazo con exposición a tóxicos durante la gestación.

Grupo 13: Alteraciones cognitivas visuales en niños expuestos prenatalmente al alcohol.

Grupo 14: Exposición de gestantes a tóxicos ambientales, polución, alcohol y drogas ilícitas (*Work Group on Reproductive & Environmental Health*). Colaboración en proyectos multicéntricos financiados (PI17/01142; PI15/01179). Análisis toxicológico de matrices biológicas. Estudio de microRNA y enfermedad metabólica y microbioma y dieta.

Grupo 6: (i) Estrategias para prevenir alteraciones fetales que repercutan en el neurodesarrollo; (ii) desarrollo de modelos experimentales animales que permitan el ensayo de fármacos que atenúen las alteraciones secundarias a estos tóxicos especialmente el alcohol; (iii) Secuelas puberales y en la edad adulta; (iv) patrón de consumo alcohólico mediterráneo vs. nórdico.

Grupo 3: La participación en el estudio PUBMED, en colaboración con el grupo 10, permitirá establecer la relación entre la obesidad y el riesgo metabólico en niños púberes, y su evolución desde la edad prepuberal, evaluando las implicaciones fisiopatológicas y diagnósticas de las alteraciones epigenéticas.

Grupo 9: Exposición a sustancias durante el embarazo que puedan afectar la programación fetal de asma en 600 parejas madre-hijo del estudio de cohortes NELA de la Región de Murcia, incluyendo el volátiloma en el aire exhalado y distintos factores nutricionales durante la gestación.

Grupo 1: (i) Estudio Bettermilk en colaboración con el Instituto de Investigación en Salud Pública de la Comunidad Valenciana de cómo afecta el exposoma a la composición de la leche donada. Se han estudiado parabenos, ftalatos, metales pesados, organofosforados, etc.; (ii) se han realizado estudios epigenéticos mediante tecnología Illumina 850K del efecto del oxígeno como tóxico sobre el metiloma de prematuros.

Grupo 8: Becas BKK Biocruces estudian toxicidad y compatibilidad de fármacos en la UCIN.

Expediente

RD16/0022

Dificultades encontradas durante el desarrollo del programa. (máximo 2 páginas)

Describe si han existido dificultades para abordar alguno de los objetivos, motivos y las soluciones adoptadas.

DIFICULTADES

Las características particulares de los grupos que integran la red SAMID han planteado dificultades estratégicas para funcionar en RED en su primer periodo.

Existen grupos que se ocupan de aspectos prenatales y están integrados principalmente por obstetras. Otros grupos están formados por neonatólogos y están especializados en la problemática de esta edad específica. Finalmente, otros grupos estudian aspectos muy concretos como son nutrición, metabolismo, cuidados intensivos, etc, durante la edad pediátrica.

Como coordinador de la Red y con la ayuda de los IPs de los grupos durante los últimos años, en las jornadas científicas, se ha trabajado en buscar temas comunes que incluyesen aspectos concretos (así, microbioma) que afectasen de forma particular a cada una de las edades comprendidas en la Red SAMID. A ellos, los distintos grupos podrían aportar su experiencia particular tanto a nivel metodológico como en su capacidad de reclutar pacientes diana de distintas edades y patologías.

SOLUCIONES

1) Se han constituido unidades de trabajo formados por varios grupos que han acometido aspectos que les eran comunes en el ámbito perinatal y neonatal.

2) Se han escogido temas que tienen una repercusión importante en todas las edades y que pueden ser estudiadas utilizando las plataformas desarrolladas por los grupos: microbioma, nutrición, obesidad, tóxicos, dolor, etc.

RESULTADOS

1) En las Jornadas Científicas se propone un tema común para toda la Red y se escogen ponentes expertos y luego se presentan comunicaciones por los grupos (investigadores jóvenes) que aporten la visión específica de cada grupo.

2) Publicación sobre un tema común con aporte de todos los grupos y coordinación por un experto. Se ha publicado en 2019 el primer artículo en el que han participado todos los grupos de la red y que ha versado sobre la relevancia de la microbioma a las distintas edades: **Mesa MD et al. The evolving microbiome from pregnancy to early infancy: A comprehensive review. *Nutrients* 2020;12:133.**

En la actualidad se ha finalizado un segundo artículo, pendiente de revisión sobre Exposoma y su influencia en el periodo perinatal, infancia y desarrollo ulterior. Finalmente estamos comenzando a diseñar un tercer estudio sobre el dolor en las distintas etapas, métodos de valoración, biomarcadores, etc.

3) Constitución de grupos de trabajo que integran varios grupos de la Red SAMID como se ha podido evidenciar en los Workpackages.

DIFICULTAD EXCEPCIONAL

Todos los grupos se han visto afectados por la pandemia por SARS-Cov2 que ha retrasado algunas investigaciones.

Expediente

RD16/0022

Ejecución de la ayuda. (máximo 2 páginas)

Señale si los objetivos se alcanzarán en el tiempo previsto. En caso contrario, indique el motivo y el tiempo de prórroga que estima necesario.

OBJETIVOS

Tras realizar la evaluación detallada de los progresos que se han realizado en los distintos Workpackages, el coordinador de la RD16/0022 constata que se está avanzando a un buen ritmo y que la producción científica que viene reflejada en el apartado de Producción de nuestra web (www.redsamid.net/es/produccion) es adecuada con el cronograma de nuestro proyecto 1. Por lo tanto, de no surgir imprevistos, no nos veremos precisados a solicitar prórrogas.

Expediente

RD16/0022

Contribución de los grupos al desarrollo de los objetivos. (máximo 1 página)

Indique si algún grupo no ha contribuido en la medida de lo esperado. Exponga las causas, medidas adoptadas, la respuesta del mismo y la solución que considere más adecuada.

En primer lugar cabe destacar la actividad principal desarrollada por 6 grupos que se han erigido en líderes de los 6 workpackages que desarrollan los objetivos marcados por el programa 1.

Estos grupos son:

WP1 Dra. Elisa Llurbá; Grupo RD16/0022/0015. **PRENATAL RISK FACTORS FOR ABNORMAL NEONATAL AND LONGTERM OUTCOME.**

Desarrollados principalmente por grupos de perfil perinatal aunque con participación activa de grupos con perfil neonatal y con estudios de cohortes.

WP2. Dr. Máximo Vento; Grupo RD16/0022/0001. **NEONATAL RISK FACTORS FOR IMPAIRED NEURODEVELOPMENT OUTCOME.**

WP3. Dra. CR Pallás; Grupo RD16/0022/0011. **INTERVENTIONS IN THE NEONATAL PERIOD TO ENHANCE ADEQUATE NUTRITION AND METABOLIC OUTCOMES.**

Desarrollados principalmente por grupos de perfil neonatal con participación activa del resto de los grupos, especialmente de aquellos que tienen monitorización de cohortes a largo plazo.

WP4. Dr. JL López-Herce; Grupo RD16/0022/0007. **POST-NEONATAL RISK FACTORS FOR IMPAIRED NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME.**

Liderado por el grupo de intensivistas pediátricos con análisis en profundidad de la patología de la edad pediátrica que puede alterar el neurodesarrollo en edades ulteriores.

WP5. Dra. MD Mesa; Grupo RD16/0022/0003. **POST-NEONATAL RISK FACTORS FOR NUTRITIONAL AND METABOLIC ADVERSE OUTCOME.**

Los estudios se concentran en grupos especializados en metabolismo, endocrinología y nutrición, pero cuentan asimismo con la colaboración de otros grupos.

WP6. Dr. O García-Algar; Grupo RD16/0022/0013. **EPIGENETIC, TOXIC AND ENVIRONMENTAL RISK FACTORS FOR ABNORMAL NEURODEVELOPMENTAL, NUTRITIONAL AND METABOLIC OUTCOME.**

Este es uno de los grupos que concita mayor participación de todos los grupos porque los efectos epigenéticos, tóxicos ambientales y nutricionales/metabólicos pueden afectar a la gestante, neonato, edad pediátrica o adolescencia. Hay muchos proyectos de seguimiento de cohortes liderados por los distintos grupos.

Independientemente del liderazgo ejercido por los 6 grupos IPs de los Workpackages, todos los grupos han colaborado en la medida en que sus líneas de investigación tenían puntos de confluencia con los objetivos comunes.

Se ha acogido muy bien la iniciativa de realizar publicaciones comunes que unan a todos los grupos bajo un tema "paraguas". La primera publicación ha sido recientemente publicada:

Mesa MD et al. The evolving microbiome from pregnancy to early infancy: A comprehensive review. *Nutrients* 2020;12:133.

Se ha finalizado un segundo artículo liderado por la Dra. Gómez Roig sobre exposoma y se está preparando otro por la Dra. RC Pallás sobre dolor.

Expediente

RD16/0022

Observaciones. (máximo 1 página)

Incluya otra información que pueda considerar relevante.

Solamente destacar que la pandemia por SARS-COV2 ha sido un factor negativo importante en 2020, y ello tal vez quede reflejado en el informe que realicemos el año que viene.

