

## AYUDA A LA INVESTIGACIÓN AEPNYA 2020

### 1.-Título.

Variaciones epigenómicas asociadas al inicio y curso de los Trastornos del Neurodesarrollo en prematuros: Estudio de cohorte a 6 años

### 2.- Autores.

Farah Ghosn, Belén Almansa, Laura Campos, Máximo Vento, Ana García-Blanco

### 3.- Introducción/antecedentes sobre el tema (max 1 pg.).

La incidencia de la prematuridad así como su tasa de supervivencia han aumentado sustancialmente en los últimos 10-15 años<sup>1</sup>. Sin embargo, la supervivencia no está libre de secuelas<sup>2</sup>. Muchos de los niños prematuros acaban presentando un Trastorno del Neurodesarrollo (TN) (e.g., Trastorno del Espectro Autista [TEA] y Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad [TDAH]). Un 40-60% de los niños muy prematuros (< 33 semana)<sup>3</sup> y el 15% de los prematuros tardíos (33-36 semana)<sup>4</sup> presenta *screening* positivo para rasgos autistas a los 24 meses, presentando de 4-12 veces más riesgo que los nacidos a término. La prevalencia de TDAH es del 23% en niños muy prematuros<sup>5</sup> y del 17,3% en prematuros tardíos<sup>6</sup>, presentando de 2 a 4 veces más riesgo que los niños a término<sup>7</sup>. Los TN traen consigo un alto coste tanto personal (sufrimiento del niño y de su familia) como socioeconómico (atención sanitaria y necesidades educativas especiales)<sup>8</sup>. Por lo tanto supondría un avance realmente significativo: (i) la prevención de los TN mediante la identificación de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes; y (ii) el establecimiento de un diagnóstico precoz para iniciar una intervención temprana que mejore el pronóstico.

#### **Epigenética, Etiología y Curso de los Trastornos del Neurodesarrollo**

En niños prematuros, eventos perinatales adversos repercuten negativamente en el desarrollo socio-emocional a través de mecanismos de regulación epigenética<sup>9</sup>. Dentro de los mecanismos epigenéticos que regulan la expresión génica, la metilación del ADN es uno de los más estudiados. La metilación del ADN consiste en la adición de grupos metilo en la posición 5' de nucleótidos de citosina, generando islas CpG (dinucleótidos de citosina/guanina). Estas islas de metilación, presentes en la región promotora de genes modifican su función, generalmente reprimiendo la transcripción génica (silenciamiento génico)<sup>10</sup>. Hasta la fecha existen pocos trabajos que hayan estudiado

los patrones de metilación del ADN asociados a TN en niños prematuros. Además, la literatura existente sobre los mecanismos epigenéticos implicados en los TN cuenta con algunas limitaciones: (i) la mayor parte de los estudios se basan en la metilación de genes candidatos, lo que limita el hallazgo de resultados novedosos; y (ii) los diseños son transversales, caracterizando la metilación del ADN en un único punto temporal. Por tanto, este proyecto tratará de superar las limitaciones de estudios anteriores mediante: (i) el análisis del metiloma completo con potencial para detectar aproximaciones biológicas novedosas; y (ii) identificar las modificaciones epigenómicas a lo largo del tiempo de una cohorte de riesgo homogénea como son los niños prematuros, seguidos desde la etapa prenatal hasta los 6 años de vida [tan sólo el 5% de las marcas epigenómicas del nacimiento en niños prematuros permanecen a los 18 años<sup>11</sup>]. De esta forma, se conseguiría la identificación de las variaciones epigenómicas de riesgo de evolución a TN (TEA y TDAH).

#### **4.- Resumen: objetivos y metodología del proyecto (max 350-400 palabras).**

**Objetivos:** Construcción de un modelo predictivo del inicio y curso de los Trastornos del Neurodesarrollo (TEA y TDAH) en niños prematuros que permita la prevención, diagnóstico precoz y mejora del pronóstico. Hipótesis: Factores ambientales tempranos incrementarán el riesgo para evolucionar a un Trastorno del Neurodesarrollo en niños prematuros mediante mecanismos epigenéticos. **Objetivos específicos:** (i) caracterización del desarrollo psicosocial de los niños prematuros que evolucionan a un Trastorno del Neurodesarrollo; (ii) identificación de factores de riesgo ambiental (procesos médicos y ambiente socio-familiar); (iii) determinación de las variaciones en el patrón de metilación del ADN y genotipo; y (iv) análisis de la interacción entre los efectos del ambiente y de las modificaciones epigenómicas sobre los Trastornos del Neurodesarrollo.

**Metodología del Proyecto:** Estudio observacional de cohorte. Este proyecto permitiría realizar las evaluaciones correspondientes y el seguimiento hasta los 6 años de los niños prematuros de la cohorte PERISTRESS (n = 126), que fue reclutada en 2015 e incluye gestantes con amenaza de parto prematuro. Se utilizarán los datos sociodemográficos, médicos, de funcionamiento socio-familiar y de neurodesarrollo ya recogidos (en el reclutamiento, a las 48 horas de vida, a los 3 y 24 meses). Estas



variables volverán a evaluarse a los 6 años, y psicólogos acreditados realizarán el diagnóstico de TEA y TDAH. Se determinarán el genotipado y los perfiles epigenómicos en muestras de sangre extraídas por “dried blood spot” a las 48 horas, 24 meses y 6 años. Se evaluarán las diferencias entre grupos de sujetos (TEA, TDAH, sin trastorno) e intragrupo para determinar la influencia de variables ambientales y epigenómicas sobre la evolución a TEA o TDAH.

## **5.- Bibliografía**

- (1) García-Muñoz RF et al. Neonatology 2014; 106:229-234.
- (2) Younge N et al. N Engl J Med 2017; 376:617-628.
- (3) Limperopoulos C et al. Pediatrics 2008; 121:758-765.
- (4) Guy A et al. J Pediatr 2015; 166:269-275.
- (5) Taylor HG et al. Child Dev 2000; 21:1495-511.
- (6) Talge NM et al. Pediatrics 2010; 126:1124-1131
- (7) Johnson S et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2010; 49:453-463.
- (8) Blencowe H et al. Pediatr Res 2013; 74:17-34.
- (9) McGowan PO et al. Nat Neurosci 2009; 12:342-348.
- (10) Meaney MJ and Szyf M. Trends Neurosci 2005; 28:456-463.
- (11) Cruickshank MN et al. Genom Med 2013; 5(10):96.

## **6.- Hipótesis.**

La prematuridad ha sido considerada un factor de riesgo para los Trastornos del Neurodesarrollo (Trastorno del espectro autista [TEA] o Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad [TDAH]). Nuestra hipótesis plantea que:

- (1) los eventos adversos a los que se expone un niño prematuro pre-, peri- y post-natales estarán asociados al riesgo de presentar un Trastorno del Neurodesarrollo;
- (2) el inicio y evolución clínica de los Trastornos del Neurodesarrollo estarán asociados a modificaciones epigenómicas;
- (3) los eventos adversos, mediante su interacción con cambios epigenómicos, aumentarán el riesgo de padecer dichos trastornos;
- (4) el análisis de las variables ambientales y las modificaciones epigenómicas asociadas permitirá realizar un modelo predictivo del inicio y evolución clínica de los Trastornos del

Neurodesarrollo que facilite la prevención, el diagnóstico precoz y la mejora del pronóstico.

## 7.- Objetivos.

El **objetivo general** es determinar si factores ambientales tempranos pueden contribuir a los Trastornos del Neurodesarrollo a través de mecanismos epigenéticos en una cohorte de niños prematuros (n = 126). Se pretende realizar un modelo predictivo del inicio y evolución clínica de los Trastornos del Neurodesarrollo que permita la prevención, el diagnóstico precoz y la mejora del pronóstico.

Para alcanzar este objetivo general, se definen los siguientes **objetivos específicos** en este proyecto:

(1) Caracterización por psicólogos acreditados del desarrollo socio-emocional de los niños prematuros mediante el diagnóstico clínico de Trastornos del Neurodesarrollo de acuerdo a criterios DSM 5 y a test específicos.

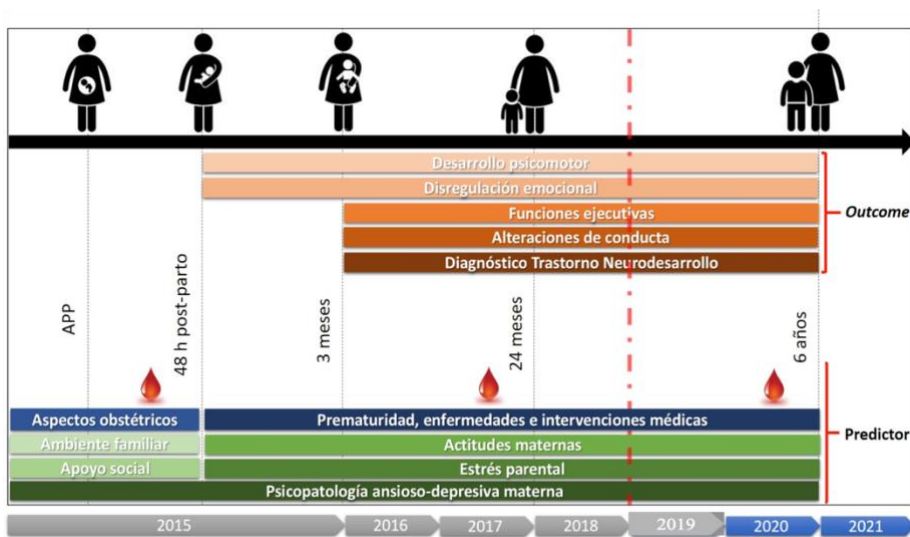
(2) Determinación del genotipo y monitorización de los perfiles epigenómicos a lo largo del desarrollo mediante la determinación de la metilación del ADN en muestras de sangre extraídas de modo mínimamente invasivo mediante “*dried blood spot*” a las 48 horas, 24 meses y 6 años.

(2.1.) En el análisis del metiloma completo se tendrán en cuenta, por un lado, los perfiles asociados a los Trastornos del Neurodesarrollo de acuerdo a la literatura previa. Por otro lado, se intentarán asociar nuevos genes no descritos implicados a Trastornos del Neurodesarrollo.

(2.2.) Se realizará un estudio de validación mediante (piro)secuenciación de nueva generación (NGS) en una cohorte independiente.

(4) Asociación entre las alteraciones del neurodesarrollo y las variaciones en los perfiles de metilación del ADN relacionadas.

La Figura (ANEXO) muestra un resumen de los objetivos del estudio.



## 8.- Metodología (diseño, sujetos de estudio, variables, recogida y análisis de datos,

limitaciones del estudio) max 3 pg.

### Diseño

Este proyecto de investigación permitiría obtener financiación para el genotipado de la muestra (determinación de las diferencias en los caracteres genéticos) y la contratación de psicólogos acreditados para el diagnóstico de Trastornos del Neurodesarrollo (TEA y TDAH), siguiendo el objetivo principal que es la prevención de los Trastornos del Neurodesarrollo en prematuros así como la predicción del inicio y curso de los mismos.

El reclutamiento de la cohorte se llevó a cabo en el primer semestre de 2015, incluyendo gestantes diagnosticadas de amenaza de parto prematuro y gestantes sin amenaza de parto prematuro en la Sala de Hospitalización de Obstetricia del (Hospital Universitario y Politécnico (HUyP) La Fe (cohorte PERISTRESS). La cohorte PERISTRESS fue reclutada en el marco de un contrato Río Hortega (CM14/00012) y continua después de un prorrogación del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS; PI18/01352). Este estudio plantea, por tanto, realizar las evaluaciones hasta los 6 años de edad corregida de los niños prematuros y controles de la cohorte PERISTRESS (272 casos reclutados). Hasta la fecha, se han llevado a cabo evaluaciones en el momento de diagnóstico de la amenaza, 48 horas después del parto, a los 3 meses y a los 24 meses de edad corregida. Durante este periodo se han registrado parámetros clínicos y psicológicos y se han recogido muestras biológicas (sangre y saliva). Con este proyecto se pretende diferenciar entre los niños prematuros que presenten Trastornos

del Neurodesarrollo (distinguiendo TEA y TDAH), y los niños prematuros que no presenten ninguna alteración. Se generará un modelo predictivo de “evolución” a TEA a los 24 meses y a TDAH a los 6 años en base a las variables ambientales y epigenómicas analizadas.

## **Sujetos de estudio**

### Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes

Niños prematuros con una edad de gestación <37 semanas cuyas madres fueron reclutadas en el proyecto PERISTRESS del HUyP La Fe (Ref. 2015\_0086). Para poder contar con una muestra homogénea, las gestantes debían cumplir criterios de amenaza de parto prematuro primaria, es decir, no debida a otras causas médicas obstétricas como preclamsia y no obstétricas como lupus. Los criterios de exclusión de los pacientes prematuros son la presencia de: (i) procesos patológicos que afecten la función neurológica (con hemorragia intra-periventricular grados III/IV); (ii) discapacidad sensorial no compensada; (ii) cromosomopatías; y (iii) malformaciones congénitas graves.

Cálculo muestral: Al tratarse de una cohorte de prematuros ya reclutada (n = 126), se ha estimado el número de pacientes que podría acabar desarrollando un TEA y un TDAH. Se estima que al menos 30 niños presentarán un *screening* positivo para TEA. En cuanto al TDAH, se estima que al menos 20 niños presentarán TDAH. Así mismo, se espera que 50 niños no acaben presentando un Trastorno del Neurodesarrollo. Además, para realizar un estudio dirigido de validación de marcas epigenómicas mediante pirosecuenciación, se reclutará una cohorte independiente. Se pretende identificar 50 niños prematuros con TEA, 50 niños prematuros con TDAH y 50 sin trastorno. Teniendo la naturaleza dinámica de las marcas epigenómicas, el análisis no dirigido del epigenoma completo permite el diseño e interpretación de la metilación del ADN como una medida cuantitativa. Recientes revisiones recomiendan un número mínimo de muestras para obtener una potencia estadística aceptable (Tsai & Bell, Int J Epidemiol 2015; 44:1429-1441). Así, para un alfa de 0,05, y una diferencia de metilación del 10% se podría conseguir una potencia estadística del 80%: de 20 muestras por grupo para el análisis del epigenoma completo y de 50 muestras por grupo para el análisis dirigido a regiones específicas. Por tanto, a pesar de las limitaciones del tamaño muestral por la naturaleza del estudio, el proyecto tiene previsto un análisis del epigenoma con niveles aceptables de potencia estadística y perfectamente equiparable

a estudios recientes realizados con modificaciones epigenómicas en Trastornos del Neurodesarrollo (Ciernia & LaSalle, Nature Reviews Neuroscience 2016; 17:411–423). Para complementar los análisis de metilación de ADN este proyecto plantea realizar un genotipado, ya que la combinación de ambas técnicas tiene la ventaja de clarificar si la metilación del ADN es causante de los cambios en la expresión génica, o viceversa, en una escala del genoma completo (Jones et al., Genome Biology 2013, 14(7):1-3).

### **Variables**

- Datos demográficos y clínicos: edad de los padres, riesgo de exclusión social; obstétricos (complicaciones, semana de parto, tipo de parto), neonatales (peso, reanimación, ventilación mecánica, Apgar, días de ingreso en UCIN y en cuidados intermedios, evolución neurológica, lactancia, pruebas complementarias [aEEG, ecografía *doppler* cerebral, resonancia magnética], tratamientos), y pediátricos (enfermedades relevantes, ingresos, pruebas complementarias, tratamientos).
- Datos relativos al ambiente psicosocial: ambiente familiar (*Family Adaptability Cohesion Evaluation Scale* [FACES]); apoyo social (*Multidimensional Scale of Perceived Social Support* [MSPSS]); psicopatología materna (*State-Trait Anxiety Inventory* [STAI]; *Beck Depression Inventory* [BDI]); estrés parental (*Parenting Stress Index* [PSI]); actitudes maternas (*Home Observation Measurement of the Environment* [HOME]).
- Datos relativos al desarrollo socio-emocional: desarrollo psicomotor (*Ages & Stages Questionnaires* [ASQ] Third Edition - Spanish Version); disregulación emocional (*Mary Rothbart's Temperament Questionnaires*); funciones ejecutivas (*Behavior Rating Inventory of Executive Function* [BRIEF]); alteraciones de conducta (*Child Behavior Checklist* [CBCL]); diagnóstico clínico de Trastornos del Neurodesarrollo de acuerdo a criterios DSM 5 y a tests específicos: TEA (*Modified Checklist for Autism in Toddler-Revised* [M-CHAT-R/F]; *Autism Diagnostic Interview - Revised* [ADIR-R]; *Autism Diagnostic Observation Schedule* [ADOS-2]); TDAH (*The Revised Conners' Parent Rating Scale* [CPRS-R]; Evaluación del trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad [EDAH]).

### **Recogida de datos**

Reclutamiento: Las pacientes fueron reclutadas por el Dr. Vicente Diago, Jefe de Sección de la Sala de Hospitalización de Obstetricia del HUyP La Fe cuando fueron





diagnosticadas de amenaza de parto prematuro. A las pacientes se les informó del estudio PERISTRESS (Ref. 2015/0086. *Exposición perinatal al estrés y disregulación emocional en prematuros*) aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe. Las pacientes dieron su consentimiento para la recogida de muestras biológicas (sangre, saliva), el acceso a datos clínicos y la realización de visitas periódicas (48 horas después del parto, 3 meses y 24 meses de edad corregida) y se ampliará el seguimiento, incorporando una visita a los 6 años.

Visitas: Se han realizado evaluaciones incluidas en el protocolo de seguimiento PERISTRESS a las 48 horas después del parto, 3 meses y 24 meses de edad corregida. Se realizaría otra evaluación a los 6 años de edad. Todas las evaluaciones se han llevado a cabo por la Dra. Ana García-Blanco, psicóloga clínica, lo que ha fomentado la adherencia al seguimiento de los padres. Las entrevistas se han realizado en formato semiestructurado y a través de test psicométricos, lo que ha permitido una exhaustiva caracterización del neurodesarrollo socio-emocional. A los 6 años, se llevaría a cabo la confirmación de TEA y TDAH aplicando criterios DSM-5 y test especializados. Se reclutará una nueva cohorte de validación desde la Consulta de Neurodesarrollo.

Recogida de muestras biológicas: se ha recogido saliva de las madres y de los niños en todos los tiempos. Además, se ha extraído sangre de los niños mediante un método mínimamente invasivo mediante “*dried blood spot*” a las 48 horas, 24 meses y 6 años de vida. Este método consiste en extraer una gota de sangre del dedo del niño con una lanceta y depositarla sobre tarjetas FTA. Las muestras se encuentran almacenadas en las instalaciones del Grupo de Investigación en Perinatología (GIP) a -80. En este proyecto sólo se analizarán las muestras de sangre de los niños. Las muestras de saliva quedan almacenadas para un futuro proyecto multicéntrico con el Hospital Gregorio Marañón. Se realizará la extracción del ADN de las muestras de sangre mediante el kit QIAamp ADN Investigator de Qiagen en los laboratorios del GIP. Este kit se ha utilizado en estudios previos de metilación obteniéndose cantidades y purezas adecuadas para el análisis.

Envío de muestras, genotipado y estudio epigenómico: Las muestras de ADN se enviarán congeladas en nieve carbónica a un centro nacional de genotipado y una plataforma de epigenómica donde se realizarán los genotipados y las determinaciones de las marcas epigenómicas mediante tecnologías de alto rendimiento basadas en



*arrays*, como es el *Infinium Human Methylation850 BeadChIP*, Plataforma *iSCAN* de *Illumina*.

### **Análisis de datos**

Análisis bioinformático y bioestadístico: Los datos de metilación de los *arrays* a distintos tiempos se analizarán mediante modelos de regresión para datos longitudinales. A través de estos modelos se establecerán sitios y/o zonas con una evolución diferencial de su metilación en el tiempo que permitan evaluar los factores asociados al inicio del trastorno, así como los factores asociados a la evolución del mismo. Los datos del genotipado (variaciones en los polimorfismos de nucleótido único [SNPs]) se analizarán mediante pruebas de asociación. Adicionalmente, se ajustará un modelo a tiempo 24 meses para TEA y a los 6 años para TDAH mediante regresión logística penalizada utilizando el algoritmo Elastic Net para desarrollar un modelo predictivo de Trastornos del Neurodesarrollo. Los parámetros del factor de penalización y de la convexidad del algoritmo se seleccionarán mediante un procedimiento de validación cruzada de 100 repeticiones. Los resultados obtenidos a partir de los análisis de los *arrays* se validarán mediante pirosecuenciación en una cohorte independiente de 50 niños prematuros con TEA, 50 con TDAH y 50 sin trastorno. Para la validación se utilizará un modelo de regresión logística y se estimará el rendimiento del modelo mediante su área bajo la curva ROC (AUC).

Todos los análisis se realizarán mediante el software R (versión 3.4.3) y los paquetes *glmnet* (versión 2.0-13), *pROC* (versión 1.10.0), *clickR* (versión 0.3.42) y *lme4* (versión 1.1-15).

### **Limitaciones del estudio**

Una limitación del estudio es que no se pueda completar el seguimiento de los casos previstos. Para solventar este impedimento, el seguimiento lo llevará a cabo la misma persona que ha estado evaluando hasta ahora. Además, la extracción de sangre mediante un método mínimamente invasivo facilita el consentimiento de los padres para la recogida de muestras.

El que se trate de un estudio unicéntrico que podría limitar el tamaño muestral y la generalización de los resultados. Por este motivo, se plantea realizar un estudio multicéntrico basándose en los resultados preliminares obtenidos con este proyecto y con el proyecto PI17/01997. En relación a las determinaciones epigenómicas y a pesar de que el empleo de muestras periféricas es un método común en los estudios

epigenómicos en los trastornos mentales, se ha señalado que los patrones de metilación del ADN extraído de muestras sanguíneas podrían reflejar sólo parcialmente cambios en el tejido cerebral.

## **9.- Plan de trabajo (max 1 pg).**

Hay que resaltar que el reclutamiento de los pacientes, la recogida de muestras y de variables clínicas hasta los 24 meses se habrá llevado a cabo antes del inicio de este proyecto. Los datos y muestras obtenidas hasta los 24 meses estarán listos para ser procesados y analizados. A continuación se presenta el plan de trabajo con cuatro etapas diferenciadas (ver cronograma):

### **ETAPA 1. Desarrollo del protocolo completo del estudio/IIS La Fe**

Tarea 1.1. Ampliación del proyecto PERISTRESS (Ref. 2015\_0086): visita a los 6 años y reclutamiento de cohorte de validación.

### **ETAPA 2. Recogida de variables clínicas/Consulta de Neurodesarrollo, Servicio de Neonatología, HUyP La Fe**

Tarea 2.1. Diseño y ampliación de base de datos PERISTRESS.

Tarea 2.2. Reclutamiento de cohorte de validación: (a) confirmación del diagnóstico TEA o TDAH; (b) recogida y almacenamiento de muestras.

Tarea 2.3. Visita de los 6 años de la cohorte PERISTRESS: (a) evaluación del neurodesarrollo y del ambiente familiar y de las enfermedades e intervenciones médicas; (b) recogida de muestras.

### **ETAPA 3. Análisis bioquímico/Laboratorios de nuestro grupo; Plataforma de Epigenómica, IIS La Fe**

Tarea 3.1. Preparación de las muestras, extracción y cuantificación de la calidad del ADN en los laboratorios de nuestro grupo.

Tarea 3.2. Puesta a punto, genotipado y determinación de los niveles de metilación del ADN mediante *arrays*.

Tarea 3.3. Validación de los perfiles de metilación del ADN mediante pirosecuenciación.

### **ETAPA 4. Análisis bioestadístico/Plataforma de Bioestadística del IIS La Fe**

Tarea 4.1. Análisis de las diferencias de genotipo encontradas en la literatura previa.

Tarea 4.2. Análisis de los perfiles de metilación del ADN determinados mediante *arrays*, no dirigido y dirigido a las marcas epigenéticas encontradas en la literatura previa.

Tarea 4.3. Análisis de los perfiles de metilación del ADN determinados mediante pirosecuenciación.

## **ETAPA 5. Diseminación de los resultados/colabora la Unidad de Comunicación, IIS La Fe**

Además de presentar los resultados en el Congreso de AEPNYA del año 2022 y en diferentes foros científicos (i.e., congresos y revistas especializadas), se difundirán los resultados al público general mediante jornadas abiertas, charlas en asociaciones de padres y redacción de artículos de prensa.

### **10.- Experiencia del grupo investigador sobre el tema. (max 1 pg).**

El proyecto se desarrollaría dentro del **Grupo de Investigación en Perinatología** (GIP) dirigido por el Dr. Máximo Vento. Además de contar con el apoyo del **Servicio de Neonatología**, el GIP está compuesto por un equipo multidisciplinar de 26 investigadores tanto clínicos (neonatólogos, obstetras, psicólogos clínicos, farmacéuticos clínicos, enfermeros) como básicos (biólogos, químicos, bioquímicos y técnicos de laboratorio). El objetivo del GIP es investigar aspectos fisiopatológicos, preventivos y psicosociales en la etapa perinatal, y **determinar el impacto de las intervenciones realizadas y el estrés psicológico durante la etapa perinatal sobre el neurodesarrollo**. Como resultado de la actividad investigadora, el GIP ha publicado un promedio de 30 artículos anuales desde 2005 (el 70% Q1), ha recibido financiación competitiva pública nacional (FIS PI05/1505; FIS PI08/0027; FIS PI11/00313; FIS PI14/0443; PI17/00127; PI17/00131; EC11-244; EC11-246) e internacional (NIH USA, LAERDAL Norway, GERBER FOUNDATION USA, THRASHER FOUNDATION USA, Miller School of Medicine USA, NHMRC Australia, H2020). Esta actividad científica se ha trasladado también al ámbito asistencial mediante guías clínicas y elaboración de protocolos de seguimiento del neurodesarrollo de neonatos de alto riesgo (SEN 1500). Además, El GIP ha realizado **estudios sobre metilación del ADN** en la transición fetal neonatal (FIS PI14/0443).

En cuanto a los **miembros del equipo investigador**, destaca su carácter multidisciplinar (2 psicólogos clínicos, 1 psiquiatra, 1 obstetra, 2 neonatólogos, 2 bioquímicos, 1 bioestadístico) que combina investigadores senior (Vicente Diago y Pilar Sáenz), postdoctorales y predoctorales. El equipo se complementa con el apoyo



científico de las Plataformas de Bioestadística y Epigenómica del IIS La Fe, que dispone de bioestadísticos y epigenetistas de reconocido prestigio con extensa experiencia en equipos multidisciplinares y proyectos financiados. Además, se cuenta con el apoyo asistencial de los Servicios de Neonatología (Consulta de Neurodesarrollo, Obstetricia, y Psiquiatría del HUyP La Fe), todos ellos de referencia en la comunidad.

La **DRA. ANA GARCÍA-BLANCO**: Desde su incorporación al GIP, ha liderado estudios complejos sobre el estrés perinatal y su influencia sobre la salud de la madre y el neurodesarrollo del niño (proyecto PERISTRESS). Como resultado cuenta con trabajos sobre estrés pre-, peri- y postnatal en gestantes y sobre Trastornos del Neurodesarrollo. Es la responsable del enlace con el Servicio de Psiquiatría y tiene experiencia en grupos de EEUU, Italia y Reino Unido. **Farah Ghosn, Belén Almansa y Laura Campos** han colaborado favorablemente en la tareas de investigación y servicio clínico del grupo bajo la supervisión de la Dra. Ana García-Blanco, y han adquirido las competencias para gestionar un proyecto de investigación.

#### **11.-Justificación detallada de la ayuda solicitada.**

El proyecto presentado actualmente recibe financiación de un proyecto en el cual la Dra. Ana García-Blanco figura como investigadora principal. La financiación proviene del Instituto de Salud Carlos III bajo el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS; PI18/01352) con una cuantía total de 117.370€.

Los aspectos del proyecto que se añaden y para el cual se solicita la financiación del Premio AEPNYA de Investigación 2020 son los siguientes:

#### **1. Gastos de Personal**

##### *CONTRATACIÓN DE PERSONAL*

Se pretende contratar psicólogos acreditados para el pase de las herramientas de diagnóstico de TEA (ADOS-2) y complementar la evaluación de los niños con Trastornos de Neurodesarrollo.

Sub-total gastos de personal: 2.500,00 €

#### **2. Gastos de Ejecución**

##### **A) Adquisición de bienes y contratación de servicios**

##### *CONTRATACIÓN DE SERVICIOS*



Se pretende la contratación del servicio CeGen-ISCIII para el genotipado del ADN de las muestras de sangre.

Sub-total contratación de servicios: 4.423,87 €

### **B) Gastos de Viajes**

Se prevé la difusión de los resultados en congresos y reuniones científicas internacionales y en el Congreso de AEPNYA del año 2022.

Sub-total gastos de viajes: 576,13 €

### **C) Overheads**

Se prevé que la Fundación para la Investigación del Hospital Universitario La Fe utilice el 25% del presupuesto para overheads.

Sub-total contratación de servicios: 2.500,00€

TOTAL: 10.000,00 €

## **12.- Curriculum de los investigadores.**

Ver documentos adjuntos.

**Todos los apartados deberán ajustarse a márgenes de 2,5 cm (sup-inf) x 2,5 cm (dcha.- izqdo.), interlineado 1,5 líneas, letra Arial, 11 puntos.**

