



# PREMIOSalud investiga.

IV EDICIÓN



Fundación Progreso y Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

*Espacios*  
**SALUD INVESTIGA**

# PREMIOS **salud** **investiga.**

IV EDICIÓN

## ÍNDICE

**Presentación** .03

**Galardonados** .04

### MODALIDADES

**Isabel Fernández a la  
Investigación Asistencial** .05

**Joven** .08

**Alianzas y Cooperación Científica** .13

**Salud Pública** .17

**Investigación de Vanguardia** .22

**Investigación Biomédica** .34

**Jurado** .39



Fundación Progreso y Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

*Espacios*  
**SALUD INVESTIGA**



# PREMIOS **salud** **investiga.**

## IV EDICIÓN

### **PRESENTACIÓN**

Los Premios Salud Investiga reconocen la I+D+i en Salud y la creación de excelencia por parte de los profesionales de Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

Estos galardones pretenden dar a conocer los proyectos, iniciativas y trayectorias profesionales destacadas que contribuyen a la generación y aplicación del conocimiento en el campo de la Salud, así como a estimular la labor investigadora e innovadora.

La cuarta edición de los Premios Salud Investiga tiene entre sus prioridades contribuir a la consolidación de una cultura investigadora, eficiente, colaborativa, vanguardista, sólida e innovadora desde el desarrollo sostenible, la internacionalización y la transferencia. La

Consejería de Salud mantiene así su compromiso con las líneas estratégicas desarrolladas en Andalucía y, a través de ellas, con la sociedad y las necesidades en salud de los ciudadanos.

La cuarta Edición de los Premios Salud Investiga contempla seis modalidades:

**Isabel Fernández a la Investigación Asistencial -**

**Joven -**

**Alianzas y Cooperación Científica -**

**Salud Pública -**

**Investigación en Vanguardia -**

**Innovación Biomédica -**



# PREMIOS **salud** **investiga.**

## IV EDICIÓN

### **GALARDONADOS**

Modalidad **Isabel Fernández  
a la Investigación Asistencial**

**Dr. Francisco Pérez Jiménez**

*Instituto Sanitario de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba*

Modalidad **Joven**

**Dr. Miguel Ángel Arrabal Polo**

*Hospital La Inmaculada. Huércal-Overa. Almería*

Modalidad **Alianzas y Cooperación Científica**

**Proyecto: Análisis de niveles de antimicrobianos y su  
aplicación en Guías electrónicas de Resistencias Bacterianas**

*Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería*

Modalidad **Salud Pública**

**Proyecto: European Copd Audit, una auditoría clínica europea  
sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

Modalidad **Investigación de Vanguardia**

**Proyecto: Ensayo clínico fase I/II con CeTMAd en pacientes  
con esclerosis múltiple secundariamente progresiva**

*Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Málaga*

**Proyecto: The Study of Four Islet-Associated Genes: from  
Physiological Consequences to Drug Development for the  
Treatment of Diabetes**

*Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina  
Regenerativa (CABIMER). Sevilla*

Modalidad **Innovación Biomédica**

**Proyecto: Laboratorios de análisis del movimiento como  
herramienta de soporte a la decisión clínica en pacientes  
reumatológicos**

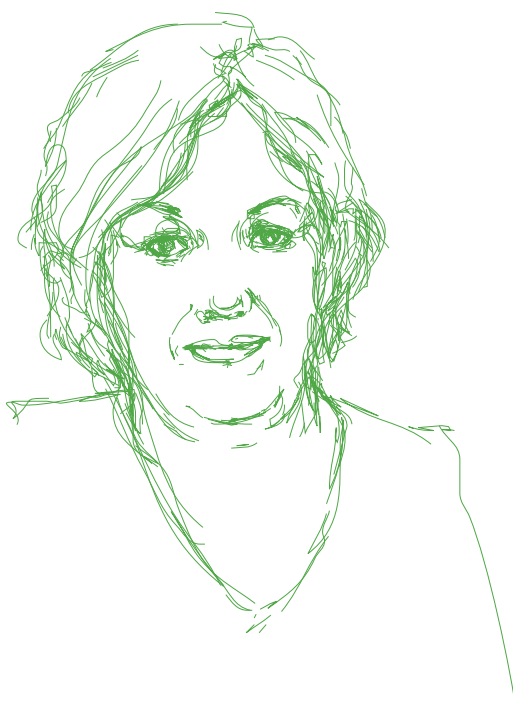
*Instituto Sanitario de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba*



**modalidad**  
**ISABEL FERNÁNDEZ**  
**A LA INVESTIGACIÓN**  
**ASISTENCIAL**

Esta modalidad reconoce la labor continuada del profesional **asistencial** que dedica su esfuerzo a la búsqueda de soluciones innovadoras a favor de la **salud**, mediante el **desarrollo científico**, con el fin de lograr aplicaciones beneficiosas para el bienestar, soluciones para las necesidades médicas más acuciantes y la mejor calidad de vida de las personas, así como al fomento en el avance del conocimiento científico.

Se tomarán en consideración aquellos profesionales que generan conocimiento y aplican, de forma eficiente, los resultados de las investigaciones al ámbito asistencial, **transformando el conocimiento en salud**. Asimismo, es valorado que el conocimiento generado sea transferible a la industria con el objetivo de que éste llegue a la sociedad.



## **MODALIDAD** **Isabel Fernández a la Investigación Asistencial**

### **GALARDONADO** **Dr. Francisco Pérez Jiménez**

*Instituto Sanitario de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba*

El Dr. Pérez Jiménez es catedrático de Medicina de la Universidad de Córdoba, jefe de servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba e investigador co-responsable del grupo de Nutrigenómica y Síndrome Metabólico del IMIBIC. Además, hasta el pasado mes de abril ostentaba el cargo de director científico del IMIBIC.

Son numerosos los motivos que hacen al Dr. Pérez Jiménez merecedor de este premio. Uno de ellos es el hecho de haber creado, guiado, inspirado y constituido uno de los grupos científicos más exitosos y reconocidos internacionalmente dentro de la nutrición y la salud metabólica y cardiovascular. Pero el principal logro científico del Dr. Pérez Jiménez ha sido la demostración mecanística de los efectos saludables de la dieta mediterránea en general y del aceite de oliva como alimento emblemático, dando así solidez científica a los diferentes estudios epidemiológicos que vinculan la alta adherencia a este modelo alimentario con una disminución de la prevalencia de enfermedades crónicas, como la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial, el ictus o ciertos tipos de cáncer. El Dr. Pérez Jiménez ha descrito cómo la dieta mediterránea actúa sobre diferentes sistemas del ser humano, y cómo reduce la tendencia a la formación de trombos en el sistema circulatorio, mejorando la salud de las paredes arteriales (función del endotelio vascular) y reduciendo el tiempo que las personas tardan en recuperar sus niveles normales de triglicéridos tras las comidas.

En la actualidad, el Dr. Pérez Jiménez sigue investigando los sistemas de biología molecular, identificando efectos de la dieta sobre mecanismos de inflamación, oxidación celular, envejecimiento celular, protección de DNA o expresión de genes responsables de arteriosclerosis.

Una línea paralela que se ha mantenido constante en el recorrido científico del Dr. Pérez Jiménez ha sido el estudio de la interacción entre la genética y el ambiente, en concreto sobre la dieta, formando parte del grupo de científicos que dieron origen a la Nutrigenómica, que permitirá predecir las diferentes respuestas de la alimentación en función de las características genéticas de las personas. En este sentido, ha definido múltiples variaciones génicas responsables de la regulación de diversos procesos corporales, como la inflamación, la oxidación y los niveles de colesterol y triglicéridos.

## **GALARDONADO**

### **Dr. Francisco Pérez Jiménez**

En la búsqueda de traslación de los hallazgos saludables de los antioxidantes del aceite de oliva, el Dr. Pérez Jiménez ha demostrado recientemente la posibilidad de reproducir dichos efectos cardiosaludables añadiendo antioxidantes de origen natural a otros tipos de aceites más económicos, abriendo la puerta a la fabricación de aceites de diseño con potencial aplicación en la industria de la restauración, donde, actualmente, no existe una alternativa saludable al uso de grasas comerciales insalubres. Estos descubrimientos se han plasmado en la realización de una patente.

En el ámbito de la innovación tecnológica, el Dr. Pérez Jiménez forma parte del equipo de investigadores que ha dado lugar a PadMed, un software médico que ayuda a los profesionales sanitarios en la práctica clínica.

Desde el punto de vista de gestión de la investigación, el Dr. Pérez Jiménez demuestra una vez más sus características como líder, no solamente científico sino también de gestión, ya que ha sido investigador principal de más de 50 proyectos de investigación y forma parte del Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). En los últimos años, el Dr. Pérez Jiménez ha estado especialmente volcado en la dirección científica del IMIBIC, instituto biosanitario creado en 2008 y acreditado por el Instituto de Salud Carlos III en 2011. Con más de 400 profesionales vinculados a él, el Instituto se ha posicionado como referente de investigación biomédica en la región andaluza.

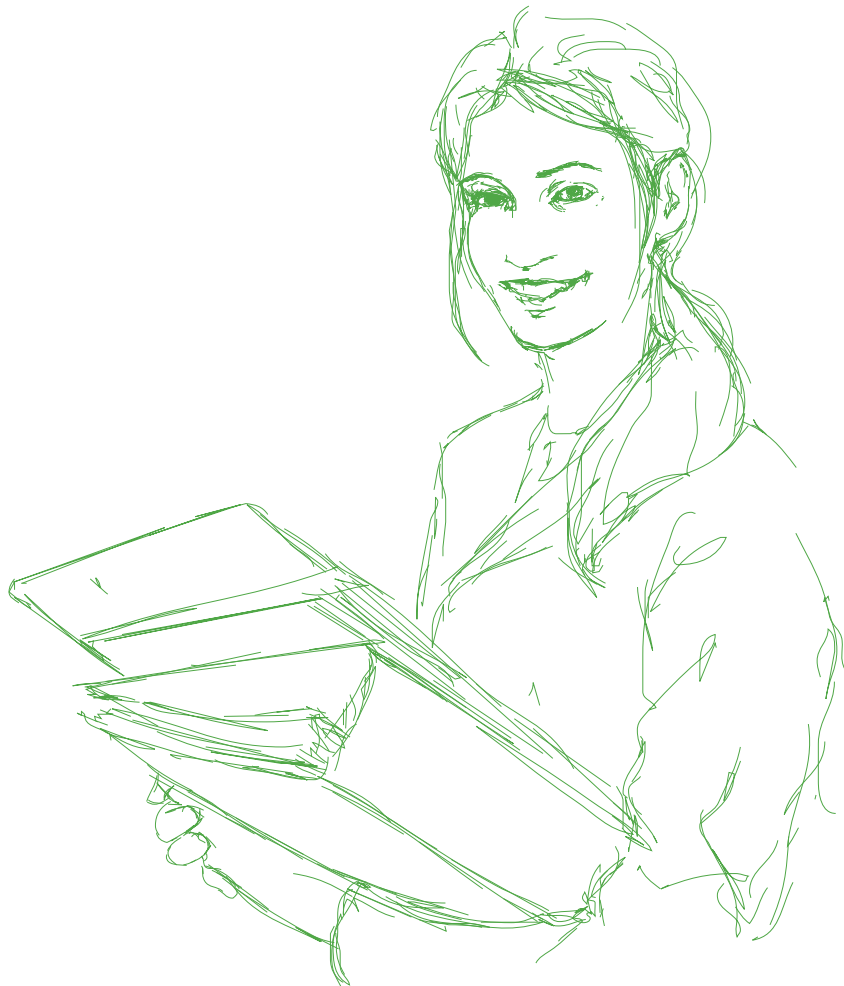
Hasta el momento, el Dr. Pérez Jiménez tiene un índice H de 29 y más de 2.700 citas recibidas.

En resumen, la trayectoria científica del Dr. Pérez Jiménez ha permitido establecer las bases biológicas de los efectos saludables de la dieta mediterránea y del aceite de oliva para la prevención de las enfermedades crónicas.



# modalidad **JOVEN**

La modalidad Joven pretende impulsar y distinguir la actividad científica de mujeres y hombres jóvenes que trabajan en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) desarrollando actividades de investigación de gran calidad con **compromiso, integridad ética y rigor metodológico**. Con ello, la Consejería de Salud pretende incentivar el talento y la vocación científica desde los primeros momentos en los que un investigador comienza a desarrollar su carrera.





## **MODALIDAD Joven**

### **GALARDONADO** **Dr. Miguel Ángel Arrabal Polo**

*Hospital La Inmaculada. Huércal-Overa. Almería*

Miguel Ángel Arrabal Polo es especialista en Urología (2012) y Doctor Internacional por la Universidad de Granada (2012) por sus estudios sobre la relación de la litiasis renal cálcica y la pérdida de densidad mineral ósea.

Es investigador colaborador en dos proyectos nacionales de investigación FIS y en un proyecto de investigación financiado por la Junta de Andalucía. Además, ha completado su formación clínica e investigadora con una estancia de tres meses en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York (estudio de protocolos en urología oncológica, 2010), una estancia de un mes en Centro Uroprado, Colombia (perfeccionamiento de técnicas de litotricia y endourología, 2010), y una estancia de una semana en el Hospital del SAS de Jerez para el perfeccionamiento de técnicas de cirugía mínimamente invasiva (nefrolitotomía percutánea y cirugía laparoscópica, 2013).

Asimismo, el Dr. Miguel Ángel Arrabal complementa su actividad investigadora y asistencial con la de editor adjunto de la revista Actualidad Médica (de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental), miembro del comité editorial de la Revista World Journal of Nephrology y revisor de artículos en revistas de reconocido prestigio nacional e internacional. Además, ha participado como integrante de un grupo docente de la UGR en el desarrollo de un proyecto de innovación docente en el Departamento de Cirugía y sus especialidades (2012) y ha completado su formación docente como tutor clínico.

Actualmente realiza sus tareas asistenciales en el servicio de Urología del Hospital la Inmaculada en Almería.

Líneas de investigación:

1. En relación con el diagnóstico metabólico de la litiasis renal, ha realizado numerosos estudios de investigación clínica de elevado rigor científico siguiendo los principios éticos recogidos en las diferentes declaraciones internacionales y siempre con el compromiso de trasladarlo a la práctica clínica habitual. Como resultado de estos estudios clínicos, ha demostrado la relación existente entre litiasis cálcica recidivante con actividad litogénica grave y pérdida de densidad mineral ósea, identificada en la densitometría ósea y en la

## GALARDONADO Dr. Miguel Ángel Arrabal Polo

elevación de los marcadores de remodelado óseo (BJU Int. 2011 Dec;10B(11):1903-8; Urol Res. 2012 Dec;40(6):709-16; Urol Res. 2012 Dec;40(6):803; Singapore Med J. 2012 Dec;S3(12):808-13; Actas UrolEsp. 2013 Jun;37(6):362-7. Además, el estudio de marcadores urinarios de riesgo metabólico para la litogénesis ha puesto de manifiesto la importancia del calcio y citrato y sus cocientes respectivos en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes (Urology. 2012 Jan;79(1):48-54; UrolRes. 2012 Jun;40(3):243-S; UrolRes. 2012 Oct;40(S).S11-S; BJU Int. 2013 Apr;111(4):622-7; Korean J Urol. 2013 Mar;S4(3):177-82; Urology. 2013 Jul;B2(1):16-21.

Asimismo, ha participado en un proyecto de investigación prospectivo financiado por la Junta de Andalucía en relación a este tema en el Hospital Universitario San Cecilio. En este estudio se han establecido unos protocolos diagnósticos conjuntos con las Unidades de Gestión Clínica de Análisis Clínicos y Medicina Nuclear, con el objetivo de identificar a pacientes con pérdida de densidad mineral ósea y litiasis para iniciar un tratamiento correcto y disminuir la morbilidad. La dirección médica del citado hospital ha certificado la incorporación de estas innovaciones diagnósticas en los pacientes con litiasis renal cálcica, lo cual ha sido uno de los méritos valorados por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía (ACSA) para conceder la certificación de "excelente" en las competencias profesionales de urólogo.

2. Otra línea de investigación del Dr. Arrabal Polo aborda el efecto del tratamiento médico con tiacidas y bifosfonatos en pacientes con litiasis renal cálcica, donde ha obtenido resultados positivos con una disminución estadísticamente significativa en las recidivas liliásicas, tal y como se demuestra en las publicaciones de sus estudios realizados (Actas Urol Esp. 2006 Mar;30(3):305-9; Urology. 2006 Nov;6B(S):9S6-9; Areh Esp Urol. 2007 Sep;60(7):745-S4; Med Clin (Bare). 2011 Sep 17;137(7):333; Urology. 2013 Apr;B1(4):731-7).

3. Tratamiento mínimamente invasivo de la litiasis renal y ureteral es otra de las líneas de investigación desarrolladas durante estos años por el Dr. Arrabal Polo, centrándose en el estudio y comparación de las diferentes técnicas de tratamiento extracorpóreo y endourológico de la litiasis. Se ha desarrollado un parámetro para mejorar la optimización de las ondas de choque extracorpóreo (Urol Res. 2012 Aug;40(4):377-81), se ha comparado la eficacia del tratamiento con ureteroscopia versus litotricia en la litiasis ureteral (BJU Int. 2009 Oct;104(B):1144-7), y se ha ideado una nueva posición para realizar la nefrolitotomía percutánea con excelentes resultados (Uro/Res. 2011 Dec;39(6).S21-2;

## **GALARDONADO**

### **Dr. Miguel Ángel Arrabal Polo**

UrolRes. 2012 Oct;40(S):SB7-92). Está inmerso en un proyecto de investigación que se está desarrollando en diferentes centros nacionales para valorar los efectos de esta cirugía renal percutánea sobre la calidad de vida, post-operatorio y de la derivación urinaria posterior en estos pacientes.

4. En la actualidad, el Dr. Arrabal Polo también está desarrollando un estudio sobre la disfunción eréctil y la presencia de síndrome metabólico y patología vascular, Se inició en el año 2010 el estudio del síndrome metabólico, factores endocrinos y hormonales en pacientes que presentan disfunción eréctil, y posteriormente de la presencia de patología cardiovascular mediante la realización de ecografía carotídea valorando la existencia de placa de ateroma y grosor íntima-media (Actas Urol Esp. 2012 Apr;36(4):222-7: ScientificWorldJournal. 2012: 2012: 272789; Actas Uro/ Esp. 2013 Oct 21. pii: S0210-4B06(13)00331-8. doi: 10.1016/j.acuro.2013.09.005). Como consecuencia de estos resultados, se ha incorporado un protocolo analítico dentro de la UGC de Urología conjuntamente con la UGC de Análisis Clínicos para valorar la presencia de alteraciones endocrino-metabólicas en este tipo de pacientes. En la actualidad, participa en la recogida de pacientes para un estudio multicéntrico nacional cuyo objetivo es valorar la presencia de múltiples factores y comorbilidades en pacientes con disfunción eréctil y déficit de testosterona.

5. En relación con la Ingeniería Tisular, ha trabajado con el grupo de IT de la Universidad de Granada (departamento de Histología, dirigido por el profesor Campos) en estudios experimentales para la obtención de uretra artificial mediante descelularización tisular. También disfrutó de un contrato Río Hortega (2013-2014) concedido por el Instituto de Salud Carlos III, en cofinanciación con la Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria de Andalucía (FIBAO) y el visto bueno del Hospital Universitario San Cecilio. Las investigaciones consistieron en la elaboración de un tejido artificial a partir de intestino de animal descelularizado y la posterior implantación celular (fibroblastos, queratinocitos, adipocitos) para obtener un cilindro de uretra para sustituir y tratar defectos uretrales en el humano. Se han comunicado resultados preliminares en el Congreso Nacional de Urología de las técnicas de descelularización en relación a resultados histológicos y se trabaja en la actualidad en estudios in vitro para posteriormente realizar uretroplastia en animal de experimentación, con el objetivo final de trasladarlo a la clínica mediante la elaboración de un ensayo clínico y patente.

## **GALARDONADO**

### **Dr. Miguel Ángel Arrabal Polo**

6. También colabora en el estudio de patología cardiovascular y endocrinológica en pacientes con alopecia, psoriasis y alteraciones en la vitamina D. Ha demostrado la relación de la alopecia androgenética con la hiperplasia benigna de próstata y los síntomas obstructivos del tracto urinario inferior (J Am Acad Dennato/. 2012 Mar;68(3):401-8), el déficit de la vitamina D y su importancia en pacientes con psoriasis, así como el riesgo cardiovascular de los mismos (J Am Acad Dennato/. 2012 Nov;67(5):931-8; Eur J Dennato/. 2012 May-Jun;22(3):337-44; Acta Denn Venereol. 2013 Aug 27. doi: 10.2340100015555-1642; J Am Acad Dermatol/. 2013 Dec;69(6):938-46).

7. Con motivo de la elevada e intensa producción científica de estos años, es asesor científico de la UGC de Urología del Hospital de Jerez dirigido por el Dr. Juárez y desde enero de 2013 colabora de forma activa con dicha unidad.

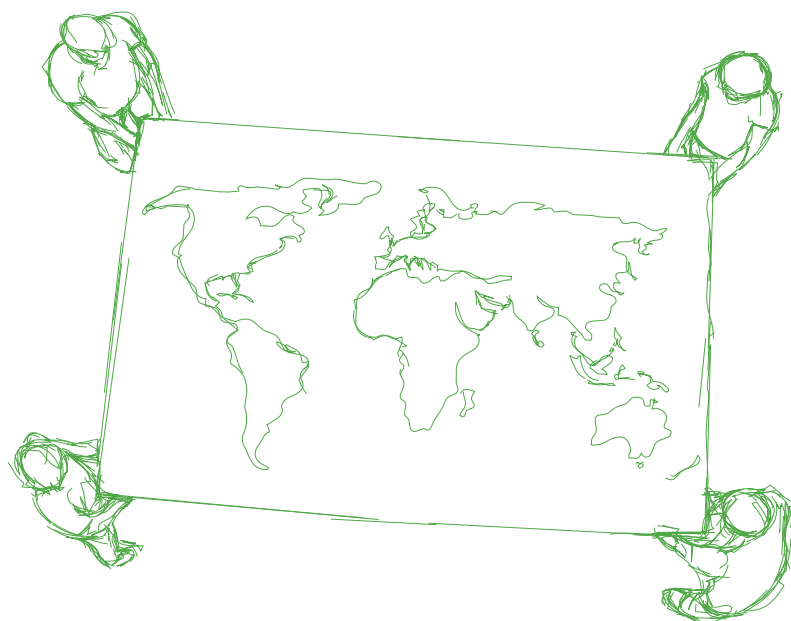
El objetivo primero del Dr. Arrabal es poder aplicar y llevar a la práctica clínica habitual el resultado de las investigaciones realizadas. Durante estos años, desde el inicio de su formación sanitaria especializada y el comienzo de su etapa como investigador, ha demostrado fehacientemente su compromiso con el sistema sanitario público de Andalucía y la traslación a la clínica de sus investigaciones con el único objetivo de mejorar y optimizar la atención sanitaria especializada que se brinda a los pacientes.

# modalidad **ALIANZAS Y COOPERACIÓN CIENTÍFICA**

La modalidad Alianzas y Cooperación Científica premia la contribución al fortalecimiento y a la articulación del sistema de I+D+i en el SSPA para aumentar su eficiencia y su impacto en la salud de los ciudadanos.

El avance en el conocimiento proviene de la vía de la colaboración, más que de la competitividad.

Se tendrán en cuenta aquellas actividades que conduzcan a la reducción de la fragmentación de los grupos de investigación, al aumento de la masa crítica en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), así como al fortalecimiento de la **cooperación público-privada** y a la participación de grupos de investigación andaluces en **actividades internacionales de I+D+i**, facilitando sobremanera la construcción de una investigación biomédica sólida y de vanguardia. Se valorará la colaboración entre **universidad, clínicos y empresa**, y la **cooperación transfronteriza** para el desarrollo de proyectos de investigación, así como, el intercambio de jóvenes investigadores.



## **MODALIDAD** **Alianzas y Cooperación Científica**

### **PROYECTO GALARDONADO** **Análisis de niveles de antimicrobianos y su aplicación en guías electrónicas de resistencias bacterianas**

*Investigador Principal: Dr. Manuel Ángel Rodríguez Maresca  
Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería*

### **DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

Cada vez se hace más necesaria la búsqueda de sinergias en conocimiento y tecnología, debido a que hasta no hace mucho se venían desarrollando estructuras de I+D que con frecuencia evolucionaban en paralelo por carecer de un marco bien estructurado para la interacción.

El proyecto "Análisis de niveles de antimicrobianos y su aplicación en Guías electrónicas de Resistencias Bacterianas" se adelanta a los tiempos actuales porque todo el trabajo se ha llevado a cabo a través de colaboraciones con personas de diferentes instituciones (público-privadas) para la búsqueda selectiva de sinergias necesarias para llevar a cabo el proyecto. La relación entre personas dedicadas a la investigación bajo perspectivas diferentes aumenta la complejidad de los procesos intelectuales y favorece el encuentro de singularidades que potencian el desarrollo científico.

La idea inicial del proyecto nace en profesionales de nuestro Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), en concreto, en el área de conocimiento de la Microbiología del Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería.

Desde el principio, la colaboración ha sido necesaria para el desarrollo del proyecto "Análisis de niveles de antimicrobianos y su aplicación en Guías electrónicas de Resistencias Bacterianas". Una de las complejidades que se planteó fue la de conjugar una investigación básica para la detección precisa y fiable de los niveles de antimicrobianos, junto con la elaboración de una herramienta informática que tuviese una aplicación clínica en el manejo de los tratamientos antimicrobianos empíricos para el tratamiento de los pacientes con procesos infecciosos.

## **DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

### **Análisis de niveles de antimicrobianos y su aplicación en guías electrónicas de resistencias bacterianas**

Para la primera necesidad del proyecto, se estableció colaboración con un grupo de Química Analítica de la Universidad de Almería (UAL), que contaba con reputada experiencia en ensayos de cromatografía líquida para la detección de pesticidas e incluso antimicrobianos en el entorno agroalimentario. De hecho, desde 2003-2004 existía una colaboración previa para el desarrollo de un laboratorio gestado desde el conocimiento de estos profesionales de la UAL que, acompañados de la experiencia en laboratorios clínicos del Servicio Andaluz de Salud (SAS), vieron nacer uno de los primeros spin off de nuestra comunidad: LAB sl, un laboratorio de base tecnológica y de vocación bioclínica que ha recibido diferentes galardones a nivel autonómico y nacional, constituyéndose como uno de los laboratorios analíticos con más alcance de calidad y en una de las primeras empresas que se instaló en el Parque Científico Tecnológico de Almería (PITA).

En la vertiente más clínica el proyecto, y como soporte a la elaboración de los mapas de resistencias bacterianas de la GERB®, se estableció colaboración con un grupo de microbiología de amplio recorrido en este campo dentro de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada (UGR) y con un matemático de la misma facultad de reconocido prestigio en el ámbito de la epidemiología. Esto, unido a una implicación activa de los clínicos más relacionados con los procesos infecciosos del Hospital Torrecárdenas (UCI y Medicina Interna), preparó el terreno para el inicio de esta andadura en el complicado y apasionante mundo de la investigación.

El punto de partida llegó con la aprobación de un proyecto FIS (Subprograma de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) dotado con más de 50.000 euros de presupuesto (2008-2009). El primer reconocimiento vino del Banco de Prácticas Innovadoras, en su modalidad de Ideas Innovadoras y titulado "Mejorar el USO de ANTIBIÓTICOS ES Difícil, desde el Hospital para Atención Primaria ES Posible", que recibió el premio en el año 2009.

Posteriormente, y con resultados preliminares del estudio, les fue concedido el premio nacional a la Calidad en el Sistema Nacional de Salud otorgado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad en noviembre de 2011.

Un año después, y gracias al trabajo conjunto con la Oficina de Transferencia de Tecnología del SSPA (OTT-SSPA), se ha conseguido un registro de propiedad intelectual para la GERB®, siendo adquirido para la explotación de la licencia por una empresa líder en diagnóstico in Vitro, como es Roche Diagnostic.



## **DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

### **Análisis de niveles de antimicrobianos y su aplicación en guías electrónicas de resistencias bacterianas**

Hasta el momento, como producción científica, se han publicado resultados en dos revistas científicas indexadas, un capítulo de libro y la lectura de una Tesis Doctoral en Almería (2010), así como la defensa de una segunda Tesis en Granada.

Actualmente, y en colaboración con Roche Diagnostic, se está llevando a cabo un estudio piloto entre el Hospital de Granada del SAS y el CH Torrecárdenas para la evaluación del impacto clínico de la GERB® en un estudio multicentro.

Por otro lado, se ha patentado el modelo de cromatografía líquida en tándem para el análisis de antibióticos en diferentes fluidos biológicos. Esta patente de carácter internacional ha sido adquirida por LAB si como potencial suministrador de este servicio y que, también recientemente, se va a considerar como spin off vinculado al Servicio Andaluz de Salud (SAS).

En definitiva, independientemente de los resultados obtenidos hasta la fecha, esta forma de trabajar, desde la idea de la colaboración necesaria (SSPA-Universidad-Empresa) para conseguir objetivos concretos mediante perspectivas diferentes, supone una forma eficiente para alcanzar logros en el mundo científico que aseguren la sostenibilidad y calidad del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

# modalidad **SALUD PÚBLICA**

La identificación de problemas y áreas de mejora de la salud pública, su correcto análisis, la selección de las mejores medidas de intervención y sus formas de aplicación, la evaluación del impacto de las intervenciones sobre la salud, tanto a nivel poblacional como individual, son prioridades ineludibles de los Sistemas Sanitarios Públicos. Esta modalidad premia los resultados de trabajos de investigación desarrollados en el área de vigilancia y promoción de la salud de la población en general, así como de aquellos trabajos que identifican los problemas y áreas de mejora, vigilan la organización, calidad y alcance de los servicios, identifican medidas de intervención y evalúan su impacto sobre la salud y su forma de aplicación. Los trabajos de investigación en el ámbito de salud pública contribuyen al control de riesgos, promueven hábitos y comportamientos saludables, el envejecimiento activo, y el control de los ciudadanos sobre su propia salud, consiguiendo que los ciudadanos se involucren. Se valorarán iniciativas y planes de actuación innovadores que contribuyan a optimizar la eficiencia de nuestro sistema sanitario y a la mejora del servicio al ciudadano, tanto individual como colectivamente.



## MODALIDAD Salud Pública

### PROYECTO GALARDONADO European Copd Audit, una auditoría clínica europea sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

*Investigador Principal: Dr. Jose Luis López-Campos Bodineau  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

#### DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa actualmente uno de los principales problemas de salud. Los datos de la enfermedad relacionados con su prevalencia así como las consecuencias de ésta para los pacientes y para el sistema sanitario sitúan a la enfermedad como un problema sanitario de primera magnitud. Desde el punto de vista de la prevalencia, se trata de una enfermedad que afecta al 10,2% de los españoles mayores de 40 años, estimándose que hay más de 2 millones de pacientes con EPOC en España, de los que el 73% no está diagnosticado.

Desde el punto de vista de la morbimortalidad, se trata de una enfermedad con una alta tasa de mortalidad a nivel mundial, estando en la tercera posición en las causas de mortalidad y en la que las diferencias entre hombres y mujeres se están acortando desfavoreciendo a las mujeres, probablemente debido a la progresiva incorporación de las mismas al consumo de tabaco en las últimas décadas. Finalmente, desde el punto de vista de la carga para el sistema sanitario, la EPOC representa un alto consumo de recursos, principalmente por el alto número de hospitalizaciones que produce, el alto consumo de fármacos y la repetitiva visita a centros sanitarios.

En Andalucía, se estima que la EPOC produjo un gasto de 27 millones de euros en el año 2000 tan solo en ingresos hospitalarios en planta de hospitalización. En este contexto, la adecuada gestión de los recursos sanitarios de los que dispone cada centro y la homogeneización de los mismos en una determinada población sanitaria resultan de vital importancia para garantizar una asistencia sanitaria con criterios de calidad y equidad.

En la actualidad disponemos de diversas herramientas para valorar la calidad asistencial que reciben nuestros pacientes y el cumplimiento de las guías de práctica clínica por parte de los profesionales sanitarios. Una de esas herramientas son las auditorías clínicas.

## **DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

### **European Copd Audit, una auditoría clínica europea sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

La auditoría médico-clínica es aquella que evalúa la calidad de los profesionales y las instituciones y que puede ser definida como "el análisis crítico y sistemático de la calidad de la asistencia médica, incluyendo procedimientos diagnósticos y terapéuticos, el uso de recursos y los resultados de los mismos en cuanto a desenlaces clínicos y calidad de vida del paciente". No se trata, por tanto, de una medida o una intervención puntual que aporte un determinado valor a la atención sanitaria en un momento determinado, sino más bien de una filosofía de mejora continua en la atención sanitaria en la que cada evaluación debe ser seguida de una acción de mejora con una reevaluación posterior, completando así el denominado ciclo de auditoría.

El Programa Español de Auditorías Clínicas sobre la EPOC (AUDIPOC) se enmarca en esta corriente de mejora continua de la atención sanitaria, proveyendo de información sobre las características de la práctica clínica y la gestión de los recursos en relación a la atención sanitaria que se presta al paciente con EPOC. Este programa, a su vez, nos aporta la información necesaria para priorizar las áreas de mejora destacadas y establecer acciones con el objetivo final de mejorar la atención sanitaria para el paciente con EPOC.

Por el momento, en España, el programa AUDIPOC ha realizado dos grandes auditorías. La primera (AUDIPOC España) se realizó en el año 2008 y fue financiada por el Instituto de Salud Carlos III a través del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) mediante un proyecto nacional coordinado y multicéntrico que fue coordinado por el candidato de la presente convocatoria con los proyectos PI07/90129, PI07/90309, PI 07/90486, PI07/90503, PI07/90516, PI07/90721, PI08/90129, PI08/90578, PI08/90251, PI08/90529, PI08/90129, PI07/90403, PI08/90447, PI08/90457 y PI08/90486, PI08/90550. Esta auditoría nacional fue precedida de dos estudios pilotos, igualmente financiados por el Instituto de Salud Carlos III a través del FIS con los proyectos PI06/90397, PI06/90433, PI06/90435, PI06/90436, PI06/90519 y PI06/90563. En la edición final nacional participaron 128 hospitales de todas las comunidades autónomas que incluyeron 5.178 casos.

La segunda auditoría (AUDIPOC Europa) se realizó a nivel europeo y en España se realizó en 2011, y es la presentada en esta convocatoria. Este estudio fue financiado por la European Respiratory Society (ERS) y coordinado por el candidato de la presente convocatoria a nivel Europeo, y en él participaron 432 hospitales de 13 países Europeos. En España participaron 94 hospitales de todas las comunidades que incluyeron 5.271 pacientes.

## **DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

### **European Copd Audit, una auditoría clínica europea sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

Los resultados de ambas auditorías nos dibujan la situación del tratamiento hospitalario de la EPOC de manera consistente y nos dejan al menos tres mensajes de extrema importancia. En primer lugar, que la EPOC es una enfermedad que produce una alta mortalidad intrahospitalaria y extrahospitalaria a los 90 días tras el ingreso índice, con un elevado porcentaje de reingresos y por tanto un alto consumo de recursos sanitarios. En los estudios AUDIPOC se detectó una mortalidad intrahospitalaria del 5% añadiéndose un 6,9% más durante los 90 días tras el ingreso índice, con un porcentaje de reingresos del 37%.

En segundo lugar, este modelo de análisis nos aporta información sobre las variables que están relacionadas con los resultados en salud. En este punto, conviene recordar que no sólo las variables clínicas tienen importancia en el desenlace de los ingresos por EPOC, sino que otros tipos de variables como son los recursos sanitarios o la adecuación a las guías de práctica clínica tienen una especial relevancia en los desenlaces clínicos y el coste de la atención sanitaria. En otras palabras, los resultados en salud dependen en gran medida de las características del paciente y la gravedad de la enfermedad, pero también de los recursos que tengamos y de cómo los utilizemos, incluyendo aquí la adecuación a las guías de práctica clínica que hagan los profesionales. Con este programa evaluativo, el equipo AUDIPOC aporta datos para responder a preguntas relevantes sobre la interacción de estos cuatro ejes -características del paciente, gravedad de la enfermedad, recursos sanitarios y adecuación a las guías de práctica clínica- relacionados con el pronóstico del paciente con EPOC que ingresa en el hospital. AUDIPOC, por tanto, nos muestra un cuadro actualizado de la situación de la atención sanitaria al paciente con EPOC que ingresa por una agudización, presentando las fortalezas y debilidades del sistema y de los profesionales sanitarios, que constituyen una oportunidad para mejorar la atención sanitaria prestada a estos pacientes.

En tercer lugar, al comparar ambos estudios AUDIPOC entre sí, nos muestran valores muy similares en muchas de los aspectos de la enfermedad explorados, como mejoras en algunos aspectos de la segunda auditoría con respecto a la primera. Este hallazgo muestra una idea clave, de suma importancia: el hecho de realizar una auditoría no implica un cambio importante en la atención sanitaria, sino que son necesarias estrategias de implementación de cambios para conseguir modificar la práctica clínica en los aspectos que es necesario mejorar.

## **DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

### **European Copd Audit, una auditoría clínica europea sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

Por todo lo anteriormente expuesto, el programa AUDIPOC es un programa ambicioso que no sólo evalúa la situación, sino que provee información necesaria para mejorar la atención sanitaria, siendo un buen ejemplo para exportar a otras patologías y en el que investigadores andaluces han tenido y tienen un papel indiscutible de liderazgo a nivel nacional e internacional.

A partir de aquí, el futuro pasa necesariamente por cumplir con dos finalidades: por un lado, continuar con los objetivos de extender el estudio de situación al ámbito de consultas externas de lo que no tenemos información. Por otro lado, es necesario comenzar con tareas de implementación de cambios para mejorar las deficiencias detectadas. En este sentido, el equipo AUDIPOC ha obtenido financiación para un nuevo proyecto del FIS (PI13/01993) con estos dos objetivos: abordar la calidad de la atención sanitaria de los pacientes con EPOC en el ámbito de consultas externas y realizar un programa de implementación de cambios en la práctica clínica que permita afianzar las fortalezas y mejorar las debilidades encontradas. Este nuevo proyecto será coordinado también desde el grupo y se espera que aporte las herramientas, los conocimientos y la experiencia para mejorar la atención sanitaria a los pacientes, objetivo final de todo el programa.



# modalidad **INVESTIGACIÓN DE VANGUARDIA**

Esta categoría pretende distinguir a los proyectos científicos dedicados a la búsqueda y apertura de nuevos campos de estudio biomédico que pueden desarrollar nuevas vías para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Desde la investigación con células madre, hasta la nanomedicina o la investigación en genética llevada a cabo desde la originalidad, el riesgo intelectual y la heterodoxia que, desde Andalucía, encamina su desarrollo a ser la medicina del futuro.

Esta modalidad reconocerá la investigación biomédica de frontera, con potencial transformador y renovador del conocimiento, y la capacidad de convertir esta investigación en actividades generadoras de riqueza y bienestar para la ciudadanía.





## **MODALIDAD** **Investigación de Vanguardia**

### **PROYECTO GALARDONADO**

**Ensayo clínico multicéntrico fase I/II aleatorizado y controlado con placebo, para evaluación de seguridad y factibilidad de la terapia con dos dosis distintas de Células Troncales Mesenquimales Autólogas de tejido Adiposo (CeTMAd) en pacientes con esclerosis múltiple secundariamente progresiva, que no responden adecuadamente a los tratamientos registrados**

*Investigador Principal: Dr. Óscar Fernández Fernández  
Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Málaga*

### **DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

El proyecto denominado "Ensayo clínico multicéntrico fase I/II aleatorizado y controlado con placebo, para evaluación de seguridad y factibilidad de la terapia con dos dosis distintas de Células Troncales Mesenquimales Autólogas de tejido Adiposo (CeTMAd) en pacientes con esclerosis múltiple secundariamente progresiva, que no responden adecuadamente a los tratamientos registrados" constituye una investigación de frontera con potencial transformador del conocimiento por los resultados científicos obtenidos en la apertura de nuevos campos en el tratamiento de la enfermedad con células madre.

Este ensayo clínico con Células Troncales Mesenquimales adultas autólogas derivadas de tejido adiposo se desarrolló en un intento de proporcionar una alternativa terapéutica a pacientes con Esclerosis Múltiple Progresiva Secundaria (EMPS) que no respondían adecuadamente a ninguno de los tratamientos convencionales. En determinados momentos, la práctica clínica debe adelantarse a las evidencias científicas existentes, en un intento de dar respuesta a problemas clínicos para los que no existen alternativas válidas, pero siempre garantizando la seguridad del paciente.

Cuando se redactó el protocolo del ensayo, se contaba con un grupo de pacientes con EMPS a los que no se podía proporcionar ninguna alternativa terapéutica. En foros internacionales, la mayoría de los investigadores opinaban que, en el caso de la esclerosis múltiple y otras enfermedades neurológicas se debía pasar de la fase de experimentación básica a la investigación clínica, ya que el conocimiento disponible gracias a los modelos experimentales ofrecía datos favorables en cuanto a la seguridad de estas terapias y debía llevarnos a iniciar los estudios en humanos. Todo ello coincidió con la creación de la

## **DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

**Ensayo clínico multicéntrico fase I/II aleatorizado y controlado con placebo, para evaluación de seguridad y factibilidad de la terapia con dos dosis distintas de Células Troncales Mesenquimales Autólogas de tejido Adiposo (CeTMAd) en pacientes con esclerosis múltiple secundariamente progresiva, que no responden adecuadamente a los tratamientos registrados**

Iniciativa Andaluza en Terapias Avanzadas y con el impulso de la Terapia Celular en Andalucía, dotando a los centros de investigación y clínicos de la comunidad con las infraestructuras necesarias para desarrollar la fase clínica de investigación para el tratamiento con células troncales mesenquimales y con los recursos humanos formados para ello.

La hipótesis planteada en este estudio establecía que la terapia celular con células troncales mesenquimales autólogas obtenidas de tejido adiposo podía ser eficaz y segura en la esclerosis múltiple de curso clínico secundariamente progresivo, y que su eficacia posiblemente dependía de la dosis celular empleada, y podría estar relacionada con un mecanismo inmunomodulador en suero y líquido cefalorraquídeo. Para comprobarlo, se ha desarrollado un ensayo clínico multicéntrico fase I/II controlado y aleatorizado, para una evaluación de seguridad y factibilidad de la terapia con dos dosis distintas de Células Troncales Mesenquimales Autólogas de Tejido Adiposo (CeTMAd) en pacientes con esclerosis múltiple secundariamente progresiva, que no respondían adecuadamente a los tratamientos registrados. Se trata de un ensayo ambicioso e innovador con un abordaje multidisciplinar de los pacientes, gracias a la participación de profesionales de diferentes especialidades sanitarias (neurólogos, neurofisiólogos, oftalmólogos, radiólogos, cirujanos plásticos, psicólogos clínicos, bioquímicos, inmunólogos, biólogos, diplomados en enfermería, técnicos...), lo que ha permitido no sólo monitorizar los efectos adversos y evaluar las variables clínicas, sino también evaluar parámetros hematológicos, bioquímicos e inmunológicos, de resonancia magnética, potenciales evocados, tomografía óptica de coherencia, así como pruebas neuropsicológicas y escalas de calidad de vida.

Base racional del ensayo:

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes. Es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central, caracterizada por destrucción de la mielina y un grado variable de daño axonal. Con una incidencia anual de 3-5/100.000 y una prevalencia de 70-100/100.000 habitantes, unas 30.000/40.000 personas sufren la enfermedad en España, siendo la enfermedad neurológica crónica más frecuente e invalidante en adultos jóvenes. El 85% de los casos debuta con brotes, forma remitente-recurrente (EMRR). La mayoría de los casos evolucionan a una forma

## **DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

**Ensayo clínico multicéntrico fase I/II aleatorizado y controlado con placebo, para evaluación de seguridad y factibilidad de la terapia con dos dosis distintas de Células Troncales Mesenquimales Autólogas de tejido Adiposo (CeTMAd) en pacientes con esclerosis múltiple secundariamente progresiva, que no responden adecuadamente a los tratamientos registrados**

con acumulación progresiva de la discapacidad o secundariamente progresiva (EMSP). Se tratan inicialmente con inmunomoduladores, que reducen la enfermedad en un promedio de un 30%. Los casos que no responden se tratan con inmunosupresores que tienen una mayor eficacia, alrededor del 60%, pero son menos seguros (neoplasias, infecciones). Los casos especialmente agresivos pueden tratarse con autotrasplante de células madre de estirpe hematopoyética, terapia excepcional al conllevar un 4-8% de mortalidad. Pero, a pesar de todos los intentos terapéuticos mencionados, existen pacientes en los que las terapias fracasan y la actividad clínica y de Resonancia Magnética (RM) se mantiene, en particular porque la enfermedad es inicialmente inflamatoria (EMRR), pero más tarde es esencialmente neurodegenerativa (EMSP), y las terapias disponibles no son eficaces, al ser todas ellas de perfil antiinflamatorio.

La remielinización espontánea tiene lugar en la esclerosis múltiple, pero es muy limitada y disminuye con la progresión de la enfermedad. El fracaso de la remielinización puede deberse a una falta de migración o reclutamiento de los precursores de los oligodendrocitos endógenos (OPCs), fracaso de los OPC en la diferenciación a oligodendrocitos remielinizantes o a la existencia de un ambiente de señalización desregulado. Las estrategias de reemplazo celular para promover la reparación en las enfermedades neurodegenerativas son áreas muy prometedoras de investigación. La experiencia acumulada a nivel internacional en el uso de células troncales mesenquimales en múltiples ensayos clínicos, varios de ellos en fase III, dirigidos a diversas patologías ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) parece indicar que su uso es seguro, al menos a corto-medio plazo.

Aunque la experiencia de su aplicación en patologías del SNC en humanos es escasa, de los resultados obtenidos en los modelos experimentales podemos establecer que los mecanismos a través de los cuales las células troncales ejercerían sus efectos beneficiosos en la esclerosis múltiple son sus propiedades inmunosupresoras e inmunomoduladoras sobre células T, células B, células NK, células dendríticas y macrófagos, y su capacidad de regeneración neuronal. Adicionalmente, serían efectivas en el tratamiento de la esclerosis múltiple gracias a una serie de mecanismos indirectos en SNC, entre los que se encuentran su capacidad para proteger axones y mejorar la supervivencia neuronal, para inducir neurogénesis endógena y oligodendrogénesis, y para ejercer efectos

## **DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

**Ensayo clínico multicéntrico fase I/II aleatorizado y controlado con placebo, para evaluación de seguridad y factibilidad de la terapia con dos dosis distintas de Células Troncales Mesenquimales Autólogas de tejido Adiposo (CeTMAd) en pacientes con esclerosis múltiple secundariamente progresiva, que no responden adecuadamente a los tratamientos registrados**

antiproliferativos sobre células microgliales y astrocitos, evitando las cicatrices astrogiales.

Colateralmente, este ensayo ha sido la punta de lanza en la terapia celular en neurociencias, y ha permitido desarrollar otros proyectos de terapia celular con células troncales mesenquimales adultas derivadas de médula ósea o de tejido adiposo en esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica, implicando a varios hospitales de la comunidad: H. Universitario Regional de Málaga (HURM), H. Virgen Macarena de Sevilla, H. Virgen del Rocío de Sevilla y H. Reina Sofía de Córdoba.

La Unidad de Gestión Clínica en Neurociencias del HURM lidera la investigación en terapia celular en neurociencias en Andalucía, siendo capaz de involucrar a diferentes especialidades sanitarias para conseguir una evaluación integral de los pacientes desde un abordaje multidisciplinar. Los profesionales de los servicios de neurología de los diferentes hospitales han recibido formación en el campo de la terapia celular, unificando los criterios de evaluación clínica y paraclínica de los pacientes, así como la metodología en la administración intravenosa de las células troncales mesenquimales y consiguiendo crear un nodo andaluz de terapia celular en neurociencias, coordinado por la Iniciativa Andaluza en Terapias Avanzadas.

Además, la experiencia adquirida con el desarrollo y ejecución de este ensayo clínico ha permitido la participación del proyecto en un estudio europeo multicéntrico que evaluará la eficacia de la terapia con células mesenquimales troncales adultas autólogas derivadas de médula ósea en la esclerosis múltiple "MESEMS", siendo este equipo el que aporta mayor número de pacientes de todos los países implicados, liderando por tanto la investigación en este campo.

Por todo lo expuesto, el presente proyecto supone la apertura de nuevos campos de tratamiento de la esclerosis múltiple basados en terapias avanzadas como las células madre.

## **MODALIDAD** **Investigación de Vanguardia**

### **PROYECTO GALARDONADO** **The Study of Four Islet-Associated Genes: from Physiological Consequences to Drug Development for the Treatment of Diabetes**

*Investigador Principal: Dr. Benoit Gauthier Gauthier*  
*Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa*  
*(CABIMER). Sevilla*

## **DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

Objetivos planteados al inicio del proyecto:

1. To evaluate whether Pax4 over expression in the experimental autoimmune diabetes (EAD) animal model RIP-B7.1 mice preserves  $\beta$ -cell mass and prevents development of hyperglycaemia.
2. To characterize a Pax4-enriched  $\beta$ -cell subpopulation prone to expansion.
3. To establish the transcriptome profile of Pax4-overexpressing islets.
4. To determine the role of Pax8 in beta cell adaptation in response to physiological cues
5. To determine whether BL001 can delay or prevent development of hyperglycaemia in the experimental autoimmune diabetes (EAD) animal model RIP-B7.1.

Objetivos conseguidos:

1. Pax4, diabetes and cancer: A master regulator implicated in two pathologies.
2. Pax8 in islet physiology: Characterization of a novel regulator of islets plasticity during pregnancy.
3. LRH-1 as a novel drug target for the treatment of diabetes: Deciphering the molecular roadmap that conveys islet survival to screening of new agonists.
4. HMG20a/iBFRAF: Assigning an Islet Function to an "Orphan" Diabetes Gene.

Resultados obtenidos en el proyecto:

The data presented herein on Pax4 and Pax8 were generated through a subsidy from the Instituto de Salud Carlos III that was granted to Dr. Gauthier between 2011 and 2013 (PI10/00871) whereas funding from the Junta de Andalucía, Consejería de Salud financed studies on LRH-1 (PI-0727/ 2010). Studies on HMG20A had yet to be subsidized until 2014 at which point Dr Gauthier received funding from the ISCIII for this work.

## DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

### The Study of Four Islet-Associated Genes: from Physiological Consequences to Drug Development for the Treatment of Diabetes

PAX Genes and Pancreatic Islet Physiology in Health and Disease (PI10/00871):

1. Pax4 expression maintains the  $\beta$ -cell mass in a mouse model of experimental autoimmune diabetes: Dr. Anabel Alvarez Mercado, who was a postdoctoral fellow in my laboratory between 2011 and 2012, conducted part of these studies. Dr. Mellado-Gil is currently completing these studies and a manuscript is under preparation. We previously demonstrated that Pax4 overexpression in adult  $\beta$ -cells blunts the development of hyperglycemia in mice exposed to repeated streptozotocin challenges. The aim of the current study was to evaluate the protective role of Pax4 in an animal model of experimental autoimmune diabetes and to determine the feasibility of using non-invasive in vivo imaging technology to monitor changes in  $\beta$ -cells mass. To this end, we generated the BPTL mouse bearing the following transgenes: 1) RIP-B7.1, that facilitates the development of a  $\beta$ -cell specific autoimmune attack after vaccination with preproinsulin cDNA, 2) TRE/CMV Pax4, a strong tetracycline inducible promoter driving Pax4 expression, 3) RIP-rtTA that allows the selective expression of Pax4 in  $\beta$ -cells exposed to doxycycline (DOX) and 4) MIP-LUC, that permits monitoring the  $\beta$ -cell mass through non-invasive in vivo bioluminescence imaging (BLI). Control non-vaccinated and non-DOX treated BPTL were normoglycemic for up to 63 days while BLI was decreased by approximately 50%. The latter is consistent with previous studies reporting a gradual decrease in  $\beta$ -cell mass with time. In the absence of Pax4 induction, preproinsulin-vaccinated BPTL mice revealed a rapid decrease in BLI signal, reaching undetectable levels by day 28, which coincided with the development of severe hyperglycemia. At this time, immunohistochemistry (IHC) confirmed the complete loss of  $\beta$ -cells with lymphocyte infiltration (insulinitis) greater than 55% of islet volume. In contrast, after Pax4 induction, the BLI signal in vaccinated BPTL mice increased transiently, reaching 200% of the initial signal by day 21, and decreasing thereafter to 50% by day 28 onwards. Consistent with BLI signal, IHC performed at day 63 revealed the preservation of 60% of islet  $\beta$ -cell mass with a concomitant reduction in insulinitis. Intriguingly, these animals exhibited fluctuations in blood glucose levels, which ultimately resulted in persistent hyperglycemia by day 63. Taken together, our transgenic animal model reveals that aberrant expression of Pax4 protects  $\beta$ -cells against an autoimmune attack and reduces insulinitis. Nonetheless,  $\beta$ -cell function is impaired raising the paradigm of how, under normal physiological conditions, Pax4 is maintained in adult  $\beta$ -cells without causing dysfunction and consequently development of hyperglycemia. In this context, we have previously shown



## DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

### The Study of Four Islet-Associated Genes: from Physiological Consequences to Drug Development for the Treatment of Diabetes

using a transgenic mouse model (pPAX4/EGFP-CRE) expressing EGFP, along with CRE, under the control of the 409bp islet specific PAX4 gene promoter that only 25% of  $\beta$ -cells expressed EGFP and that these cells represented the main proliferating  $\beta$ -cell subpopulation.

2. Lineage-tracing studies reveal confinement of Pax4 expression to a proliferation prone  $\beta$ -cell subpopulation in adults by a mechanism independent of its promoter methylation status: in order to authenticate irrefutably the existence of a Pax4-expressing subpopulation as a bona fide entity within the islet, we performed genetic lineage-tracing studies to confirm that EGFP expression recapitulated faithfully endogenous Pax4 expression during development with EGFP as a bicistronic transcript in the pPAX4/EGFP-CRE transgenic mouse line. These animals were crossed to the reporter transgenic animal model Rosa26RlacZ. Immunofluorescence analysis revealed overlapping expression of EGFP and  $\beta$ -Galactosidase ( $\beta$ -Gal) in 99% of insulin positive cells at E17.5. By P10, approximately 95% of  $\beta$ -Gal+ cells also exhibit EGFP expression. Assessment of EGFP expression at 3, 8 and 13 weeks (W3, W8 and W13) revealed that the number of EGFP+ cells per islet decreased with age; approximately 43% EGFP+ cells at W3 to W8 and 25% at W13. Interestingly, smaller islets retained a higher number of EGFP+ cells as compared to larger islets. We next evaluated whether DNA methylation of the promoter could account for differential expression of Pax4 between the two  $\beta$ -cell subpopulations. However, this 409bp promoter region was found to be hypomethylated in both populations as well as in the Pax4-expressing MIN6 cell line. Taken together our results demonstrate that the expression of EGFP in our transgenic pPAX4/EGFP-CRE mice mimics the expression pattern of Pax4 during development and that in adult, Pax4 is gradually confined to a subpopulation of proliferation prone  $\beta$ -cells. The methylation status of the Pax4 promoter region controlling EGFP transcription cannot justify cell-specific expression suggesting that other epigenetic regulation such as chromatin remodelling may be implicated in this process. In this context, a recent study showed that treatment of pancreatic explants with the inhibitor of class II histone deacetylases (HDACs), MG1568 induced Pax4 expression.

3. Transcriptome profiling of Pax4-expressing islet  $\beta$ -cells: our data suggest that a Pax4/EGFP-expressing cell subpopulation may account for the majority of proliferating  $\beta$ -cells in islets. The latter also suggests that the Pax4/EGFP-positive cells are susceptible to replicative signals and that they most likely possess a distinct genetic signature as compared to EGFP-negative  $\beta$ -cells. Therefore, to elucidate the mechanism by which



## DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

### The Study of Four Islet-Associated Genes: from Physiological Consequences to Drug Development for the Treatment of Diabetes

Pax4 conveys a proliferative prone phenotype, we performed DNA microarray analysis of Pax4-expressing (+DOX) and non-expressing (-DOX) islets taking advantage of our transgenic animal in which Pax4 can be specifically induce in 90% of  $\beta$ -cells. Seven hundred and seventy transcripts were up regulated whereas 505 were down regulated. Functional enrichment was then performed in order to highlight pathways significantly enriched in Pax4 over expressing as compared to non-expressing islets.

Three particularly pathways were highlighted in DOX treated animals: cell cycle, p53 and cancer (KEGG pathways). These pathways are directly linked to cell survival and tumourigenesis. Nonetheless it is noteworthy that we did not observed aberrant growth subsequent to Pax4 overexpression or in the EGFPpositive  $\beta$ -cell subpopulation. Interestingly, the Mitogen-Inducible Gene Mig6 and the cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, p21, two molecular brakes for pro-proliferative pathways were among the most up regulated genes. These data suggest that although Pax4-expressing cells are primed for proliferation/survival, factors such as Mig6 and p21 most likely refrain such pathways unless triggered by physiological cues.

4. Pregnancy hormones induce expression of the transcription factor Pax8 in pancreatic islets: we have recently shown that, in contrast to previous reports, Pax8 is not expressed in pancreatic neuroendocrine tumours whereas very low levels are detected in human islets raising serious doubts on the physiological significance of Pax8 in islet biology. Nonetheless, a novel Pax8 mutation was recently identified in a Portuguese family from Azores, which correlated with the development of mild gestational diabetes in one female member (Dr. Anselmo, personal communication). These clinical data suggest that Pax8 may indeed influence islet physiology under specific physiological conditions such as pregnancy. Consistent with this premise, transcriptome profiling performed on islets isolated from pregnant mice revealed a robust induction of Pax8 expression levels during gestation. In order to elucidate the functional role of islet associated Pax8 expression, we initially confirmed that Pax8 expression was increased in mouse islets during pregnancy, reaching maximal levels of 5-fold at day 14.5 of gestation as compared to non-pregnant mice. More importantly, we also found that human islets treated with prolactin displayed a 5- fold increase in Pax8 expression at 72 hours post-treatment. Intriguingly, expression levels of the isletenriched transcription factor Pdx1 were repressed both in mouse pregnant islets and in human islets treated with prolactin. Prolactin treatment evoked a transient

## DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

### The Study of Four Islet-Associated Genes: from Physiological Consequences to Drug Development for the Treatment of Diabetes

increase in the proliferation of human islets reaching maximal levels of 2-fold at 48 hours. However, the peak of Pax8 expression did not correlate with proliferation suggesting that Pax8 may not be implicated in cell replication. These data clearly indicate that under specific physiological conditions Pax8 expression can be induced in islets.

The Orphan Nuclear Receptor LRH-1 as a Therapeutic Drug Target for the Treatment of Diabetes (PI-0727/ 2010):

We have previously demonstrated that the orphan nuclear receptor LRH-1 is expressed in human and mouse islets and that its over expression protects  $\beta$ -cells against cytokines- and streptozotocin-induced apoptosis. The aim of the current study was to evaluate whether a small chemical LRH-1 agonist codenamed BL001 could also improve survival and function of T2DM human islets as well as to prevent development of hyperglycaemia in the RIP-B7.1 animal model of experimental autoimmune diabetes. To this end, mouse and human islets were pre-treated with 10  $\mu$ M BL001 for 24 hours and subsequently exposed to cytokines (2ng/ml IFN- $\beta$ , IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ ) for an additional 24 hours prior to assessing cell death. Insulin secretion in response to 16.5 mM glucose was measured on islets derived from either healthy or T2DM human donors that were treated or not with BL001. For in vivo studies, seven week-old RIP-B7.1 mice were pre-treated with BL001 (10 mg/Kg body weight) once daily for 5 days prior to preproinsulin cDNA vaccination to induce the autoimmune response. Animals were then injected daily for up to 8 weeks with BL001 and blood glucose levels were measured weekly. Pancreas and spleen were extracted at various time points to performed histological studies and splenocyte proliferation assays, respectively. Human and mouse islets exhibited a 60% increase in apoptosis as compared to control untreated islets after 24 hours cytokine treatment. In contrast, cytokine-induced apoptosis was completely abrogated in islets pre-treated with BL001. As T2DM islets display impaired insulin secretion as compared to healthy islets, we next evaluated whether BL001 could rescue this physiological function of  $\beta$ -cells. The stimulatory index (SI, glucose-stimulated/basal insulin secretion) of T2DM islets was approximately 1.5 as compared to 2 for healthy islets confirming impaired insulin secretion under non-drug treated conditions. However, in the presence of BL001 the SI of T2D islets increased to 2 whereas the index of healthy islets remained constant. The beneficial impact of BL001 was next assessed in the RIP-B7.1 animal model.

## **DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

### **The Study of Four Islet-Associated Genes: from Physiological Consequences to Drug Development for the Treatment of Diabetes**

Within 8 weeks post vaccination, 60% of vehicle-treated animals developed hyperglycaemia whereas only 20% of BL001 treated animals exhibited high blood glucose. Autoreactive T-cells were detected in BL001/vaccinated normoglycemic mice confirming that these animals mounted a proper immune response. Histological analyses performed on pancreas sections from normoglycemic BL001-treated and vaccinated animals revealed marginal insulinitis as compared to hyperglycaemic vehicle-treated and vaccinated mice. These results suggest that BL001 treatment blunted the diabetes-prone detrimental immune response by regulating local inflammation. Taken together, activation of LRH-1 using the small synthetic agonist BL001 rescues function of cultured human T2DM and prevents development of hyperglycemia in RIP-B7.1 mice, a process that appears to partly involve modulation of the local immune response. We thus provide proof-of-concept that LRH-1 could be an attractive 'druggable' target for the treatment of DM.

HMG20a/iBFRF is expressed in islets and is regulated by glucose:

Dr. Reyes in CABIMER recently deciphered the mechanism by which HMG20A and HMG20B control the activity of the LSD1/CoREST histone demethylase complex in the context of neuronal differentiation. In the course of these studies, he uncovered that siRNA-mediated repression of HMG20A in the immortalized retinal pigmented epithelial cell line, RPE-1, resulted in a 2.5-fold increase in DPP-IV expression. These results suggest that DPP-IV is a potential target gene of HMG20A. In this context, the recent findings that DPP-IV is expressed in islet  $\beta$ -cells and may impact both insulin secretion as well as  $\beta$ -cell survival combined with GWA studies linking HMG20A to T2DM, prompt us to investigate the function of this gene in islet physiology. Our preliminary results indicate that HMG20A is abundantly expressed in islets as compared to muscle and fat, which surprisingly exhibited very low levels of this factor. Liver displayed highest expression levels. Co-immunocytochemistry studies using anti-insulin, -glucagon and - HMG20A sera were next performed on human islets to determine the cell-type distribution of HMG20A. Co-staining revealed localization of HMG20A with both insulin and glucagon. Consistent with a previous study performed in transfected COS-7 cells, HMG20A expression was found both in the cytoplasmic and nuclear compartments. However,  $\beta$ -cells appear to exhibit stronger nuclear staining whereas  $\alpha$ -cells displayed a more prevalent cytoplasmic signal. We next evaluate whether glucose, the main secretagogue of insulin secretion would modulate HMG20A

## **DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

### **The Study of Four Islet-Associated Genes: from Physiological Consequences to Drug Development for the Treatment of Diabetes**

expression levels. Astonishingly, HMG20A levels in islets cultured in the presence of 24.4 mM for 48 hours were increased by approximately 25-fold as compared to 5.5 mM glucose whereas no differences were detected at 24 hours. These preliminary results suggest that HMG20A expression is regulated by glucose.

# modalidad **INNOVACIÓN BIOMÉDICA**

El desarrollo tecnológico y la innovación se caracterizan por su carácter multidisciplinar y transversal. Los avances tecnológicos, la creación de riqueza en el marco de un desarrollo sostenido y la transferencia de información y conocimiento son grandes motores del avance de la biomedicina.

Esta modalidad tiene como objeto el reconocimiento de los resultados obtenidos tras el trabajo multidisciplinar de los hombres y mujeres del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), capaces de abordar desde diferentes especialidades el camino que transita desde una idea a su materialización en un proceso de innovación organizativa o asistencial o en un producto.



## **MODALIDAD** **Innovación Biomédica**

### **PROYECTO GALARDONADO** **Laboratorios de análisis del movimiento como** **herramienta de soporte a la decisión clínica** **en pacientes reumatológicos**

*Investigador Principal: Dr. Eduardo Collantes Estévez*  
*Instituto Sanitario de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba*

## **DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

El proyecto es un ejemplo de desarrollo de soluciones innovadoras dentro del sistema sanitario público, con una gran aplicación y transferencia de alta tecnología desde el mundo universitario al mundo clínico, con el resultado final de una mejora para el paciente reumático que es asistido en nuestros hospitales.

Se inicia la actividad en el año 2006, cuando desarrollos en análisis de imagen e inteligencia artificial producen un software de aplicación de la captura tridimensional del movimiento de cualquier sujeto en el espacio. A través de un proceso de sinergia y multidisciplinariedad entre varios investigadores de diferentes ámbitos como ingeniería, informática, biomecánica, medicina y reumatología, se construye un sistema denominado UCOTrack(c) hecho a medida para su aplicación en pacientes reumáticos.

Para conseguir esto, y desde el año 2006, se van desarrollando y validando todos los desarrollos e investigaciones, accediéndose a diversas fuentes de financiación de concurrencia competitiva tanto a nivel nacional como autonómico y de carácter general como proyecto de investigación, de evaluación de tecnologías sanitarias y de desarrollo de tecnología. En base a la financiación conseguida, se ha ido constituyendo el Laboratorio de Análisis del Movimiento que tiene sus instalaciones en el Hospital Universitario Reina Sofía. Este laboratorio está perfectamente asimilado en la Unidad de Gestión Clínica de Reumatología. Por él pasan numerosos pacientes para ser evaluados y sus resultados se incluyen en la historia clínica del paciente en el hospital.

Durante este tiempo se hacen numerosas comunicaciones a congresos nacionales e internacionales y publicaciones en revistas de impacto dentro del mundo de la reumatología,

## **DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

### **Laboratorios de análisis del movimiento como herramienta de soporte a la decisión clínica en pacientes reumatológicos**

la biomecánica y el análisis de imagen. Fruto de la colaboración entre estos investigadores y la Oficina de Transferencia de Tecnología (OTT) adscrita a la Consejería de Salud, se solicitó una patente industrial del sistema desarrollado, que finalmente ha sido autorizada y concedida.

Otro paso hacia la transferencia de la investigación desarrollada hacia el mundo empresarial fue la creación el pasado año de la empresa de base tecnológica "Ingeniería y Sistemas de Análisis Biomecánico, S.L. (iSAB)". Sin duda, animó a su creación la obtención del primer premio de ideas de negocio realizado por la OTRI de la Universidad de Córdoba en su edición de 2012. Además, se firmó un acuerdo de licencia para el uso del sistema patentado por parte de la EBT entre la Universidad de Córdoba y el Servicio Andaluz de Salud.

En la actualidad se siguen realizando investigaciones en el seno del instituto con las aplicaciones de tan novedoso sistema. Asimismo, la EBT avanza en la comercialización del sistema y numerosas entidades privadas y públicas se han interesado en su adquisición.

Características, tecnologías y aplicaciones del proyecto:

1. **Movilidad y enfermedades reumáticas:** las enfermedades reumáticas se caracterizan por presentar, como un epifenómeno dependiente del proceso inflamatorio, daño estructural evidenciado por erosiones óseas, resorción o en algunos casos de neoformación, que producen en el paciente una disminución significativa de la movilidad articular y dolor, lo que produce incapacidad laboral y deterioro de la calidad de vida.

En la consulta de reumatología se utilizan diversas herramientas para el diagnóstico y, sobre todo, para el seguimiento de este tipo de patologías, algunas de ellas basadas en datos de laboratorio (análisis de sangre) y otras basadas en técnicas de imagen (radiografías, resonancias magnéticas y TACs). Para conocer el daño producido por la enfermedad en cuanto a movilidad se refiere, se emplean determinados protocolos de medidas (rangos de movimiento y distancias). Además, se utilizan cuestionarios autoevaluados para conocer la opinión del paciente sobre su estado de salud. Este conjunto de indicadores se utiliza para evaluar el nivel de afectación del paciente y su evolución en el tiempo y para valorar la eficacia del tratamiento que se está aplicando sobre el paciente.



## **DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

### **Laboratorios de análisis del movimiento como herramienta de soporte a la decisión clínica en pacientes reumatológicos**

La introducción de las nuevas terapias biológicas, sobre todo fármacos bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNFa) en el campo de reumatología, representa una de las mejoras más considerables de los últimos tiempos para el tratamiento de los pacientes, y en el caso de pacientes con espondiloartritis (sobre todo E. Anquilosante, EA) quizás la más notable desde décadas. Como la experiencia con estos compuestos crece, su lugar en la estrategia terapéutica se hace más claro. Sin embargo, al contrario de lo que ocurre con los instrumentos de que nos servimos para la evaluación de la eficacia de estos fármacos, la evaluación de la función física, y la capacidad y movilidad de los pacientes que se espera alcanzar con estos fármacos adolece de sensibilidad, pues presentan una gran variabilidad inter e intraobservador y son muy poco objetivos en su cuantificación. Dado el alto coste de estos fármacos y el que no están exentos de efectos secundarios, una mayor objetividad y fiabilidad en la medida de la respuesta terapéutica sobre la función de estos pacientes nos parece de una gran utilidad tanto para el paciente como para el sistema sanitario que debe soportar la financiación de estas nuevas terapias.

En la actualidad están surgiendo con fuerza diversas soluciones de ingeniería que permiten conocer con un nivel alto de precisión la movilidad humana, entre ellas la captura del movimiento. Esta tecnología se ha aplicado con éxito en otros campos como la animación en la industria del cine, ergonomía, videojuegos y en rendimiento deportivo. Este tipo de sistemas pueden tener una importante aplicación en la evaluación de la movilidad del paciente reumático que requiere medidas precisas y objetivas.

2. **Laboratorios de análisis del movimiento:** la Medida del Movimiento (Motion Measurement) es un término utilizado en biomecánica para describir la recolección y el análisis de datos de cualquier tipo de movimiento en 2D y 3D. Estos datos se recogen a partir de cámaras de vídeo, dispositivos magnéticos, mecánicos y de otros tipos, y son procesados para calcular desplazamientos lineales y angulares, velocidades, aceleraciones, etc. y en general cualquier parámetro cinemático calculado en función de las posiciones de determinados puntos en el espacio y en el tiempo.

UCOTrack es un nuevo e innovador sistema de captura del movimiento 3D basado en vídeo que es capaz de recoger y calcular información cinemática del movimiento. Desarrollado en diversos lenguajes de programación (Visual Studio, C++, FORTRAN...) e incorporando novedosos algoritmos de visión artificial, el software posibilita la captura

## **DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

### **Laboratorios de análisis del movimiento como herramienta de soporte a la decisión clínica en pacientes reumatológicos**

de vídeo desde diferentes fuentes, la calibración de la imagen, la reconstrucción tridimensional y la salida de resultados cinemáticos con un alto nivel de precisión, superando en prestaciones a los sistemas convencionales de medida.

Se basa en la ubicación de marcadores reflectantes en posiciones anatómicas concretas del paciente cuya posición en el sistema de referencia es capaz de detectarlo. A partir de estas posiciones el sistema es capaz de calcular ángulos, orientaciones, distancias, etc.

El sistema ha sido testado y validado para su uso en más 200 pacientes reumáticos en el laboratorio de análisis del movimiento en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Además de utilizarse en el ámbito clínico se ha utilizado con éxito en el ámbito veterinario y en rendimiento deportivo. Sus excepcionales resultados han dado lugar a numerosas publicaciones en revistas científicas y han sido presentados en los más importantes congresos nacionales e internacionales centrados en el campo de la reumatología (SER y EULAR) y de la biomecánica.

Por otra parte, el analizar el movimiento del paciente con el de un sujeto sano, o del paciente respecto a él mismo de cara al seguimiento o a establecer el resultado de un tratamiento, es de gran interés como herramienta clínica. El laboratorio de movimiento permite caracterizar de forma cuantitativa y objetiva el movimiento, no solo en sus máximos y mínimos (rango de movimiento total), sino en cómo se produce el movimiento.

Durante el último año, se han realizado una serie de sesiones informativo-divulgativas sobre el funcionamiento de esta herramienta. A estas sesiones han acudido numerosos profesionales de los servicios de reumatología de prácticamente todos los hospitales andaluces. En estas sesiones, los participantes han mostrado una gran aceptación sobre la aplicación que se viene dando a esta tecnología aplicada a pacientes reumáticos. Se prevé que esta tecnología pueda extenderse a otros hospitales tanto del entorno sanitario público como privado, proveyendo a los servicios de reumatología de estos de laboratorios similares al que se ha implantado en Córdoba. Estableciendo el centro de Córdoba como centro de coordinación y referencia de metrología y evaluación funcional, el proyecto permitirá hacer un completo seguimiento y monitorización de los pacientes tratados y analizados.



# PREMIOS **salud** **investiga.**

## IV EDICIÓN

### **JURADO**

#### **MODALIDAD ISABEL FERNÁNDEZ A LA INVESTIGACIÓN ASISTENCIAL Y MODALIDAD JOVEN**

**D. Manuel Romero Gómez**

Director Gerente. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

**D. Federico García García**

UGC Intercentros de Laboratorio Clínico.  
Hospital San Cecilio de Granada

**D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Pilar Pérez Romero**

UGC Intercentros Enfermedades Infecciosas y  
Microbiología. Hospital Universitario Virgen del Rocío-  
Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla

**D<sup>a</sup>. Mercedes Gil Campos**

SUGC Metabolismo e Investigación Pediátrica.  
Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

**D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> José Torres Jaén**

UGC de Alergología. Hospital Regional Universitario de Málaga

**D. José López Miranda**

UGC de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

#### **MODALIDAD ALIANZAS Y COOPERACIÓN CIENTÍFICA**

**D. José Antonio Lorente Acosta**

Director Estrategia de Innovación e Investigación  
I+i en Salud 2014-2018. Consejería de Salud

**D<sup>a</sup>. Ana Maria Carriazo Pérez de Guzmán**

Consejería de Salud



# PREMIOS **salud** **investiga.**

## IV EDICIÓN

### **JURADO**

#### **MODALIDAD SALUD PÚBLICA**

##### **D<sup>a</sup>. Carmen Lama Herrera**

Subdirectora de Promoción de la Salud y Participación.  
Consejería de Salud

##### **D<sup>a</sup>. Reyes Sanz Amores**

Jefa de Servicio Calidad y Procesos.  
Consejería de Salud

#### **MODALIDAD INVESTIGACIÓN DE VANGUARDIA**

##### **D<sup>a</sup>. Natividad Cuende Melero**

Directora Ejecutiva. Iniciativa Andaluza  
en Terapias Avanzadas.  
Consejería de Salud

##### **D. José Becerra Ratia**

Director Científico. Centro Andaluz de  
Nanomedicina y Biotecnología BIONAND

#### **MODALIDAD INNOVACIÓN MÉDICA**

##### **D. Juan Jesús Bandera González**

Director Gerente Fundación Pública Andaluza  
Progreso y Salud (hasta junio 2015)

##### **D. Jose M<sup>a</sup> de la Higuera González**

Director Plan de Innovación en Salud.  
Consejería de Salud



## PREMIOsaludinvestiga.

*¡¡Empieza la cuenta atrás para la V Edición!!*

[www.juntadeandalucia.es/salud/premiosaludinvestiga](http://www.juntadeandalucia.es/salud/premiosaludinvestiga)

[www.juntadeandalucia.es/salud/premiosaludinvestiga](http://www.juntadeandalucia.es/salud/premiosaludinvestiga)



Fundación Progreso y Salud  
**CONSEJERÍA DE SALUD**

*Espacios*  
**SALUD INVESTIGA**

