

CONVENIO DE COLABORACIÓN ENTRE FUNDACIÓN MARIA JOSÉ JOVE, LA FUNDACIÓN PÚBLICA GALEGA DE MEDICINA XENÓMICA Y LA FUNDACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (FIDIS)

En Santiago de Compostela, a 30 de Junio de 2022

REUNIDOS

De una parte, Dña. María Felipa Jove Santos, en calidad de Presidenta de la **FUNDACIÓN MARIA JOSÉ JOVE**, en adelante FMJJ, con CIF G-15870140 y domicilio a estos efectos en Pol. de la Grela, C/Galileo Galilei 6, Ed. Work Center, 15008 A Coruña.

De otra parte, D. Ángel Carracedo Álvarez, como Director Ejecutivo de la **FUNDACIÓN PÚBLICA GALEGA DE MEDICINA XENÓMICA**, en adelante FPGMX, con CIF G15926488, y domicilio a estos efectos en Hospital Clínico Universitario – Edificio Consultas planta menos 2 – 15706 Santiago de Compostela, centro de ejecución de la actividad

Y de otra parte, Dña. Isabel Lista García, en calidad de Directora de la **Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela**, en adelante FIDIS, con CIF: G15796683 y domicilio en Travesía da Choupana s/n, 15706 en Santiago de Compostela, y Dña. Montserrat Fernández Prieto como investigadora responsable en FIDIS

Las partes manifiestan tener y se reconocen, mutua y recíprocamente, la capacidad necesaria para otorgar el presente documento, a cuyos efectos

EXPONEN

I.- Que con fecha 1 de abril de 2014, las Partes suscribieron un convenio marco de colaboración para el desarrollo de futuros proyectos que tengan por finalidad el estudio de cualquier aspecto relacionado con sus respectivos ámbitos de competencia y que resulten de mutuo interés, en adelante el “Convenio”.

II.- Que, tal y como se regula en las cláusulas segunda y cuarta del Convenio, las Partes suscribirán acuerdos específicos de colaboración para el desarrollo de cada uno de los proyectos en los que participen.

III.- Que, en virtud de lo anterior, con fecha 2 de mayo de 2014, 16 de junio de 2016, 30 de junio de 2018 y 30 de junio de 2020, las Partes suscribieron los correspondientes convenios de colaboración para la realización de Estudios farmacogenéticos de la respuesta al tratamiento en el Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) y en el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC).

IV.- Que, tras la evaluación de los resultados, se considera que los mismos han cumplido las expectativas que se habían planteado a la firma de los indicados convenios.

V.- Que la FPGMX viene realizando en los últimos años una serie de estudios, dentro de las Áreas de Farmacogenómica y de Trastornos del Neurodesarrollo, encaminados a un mejor conocimiento de los Trastornos del Espectro Autista (TEA), Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) y en el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC).

IV.- Que dichos estudios cuentan con las respectivas aprobaciones de los Comité de Ética involucrados.

En base a lo anterior se considera de interés de las Partes continuar la colaboración para, seguir impulsando los diferentes estudios realizados y por ello se alcanzan los siguientes

ACUERDOS

PRIMERO. - La FPGMX junto con la FIDIS, continuará trabajando en los estudios detallados en el Anexo I, para lo cual se compromete a dedicar tiempo de los miembros del equipo, así como sufragar los gastos vinculados a la difusión de los resultados. La FPGMX, asumirá también los costes relacionados con la extracción y procesado de las muestras.

La FMJJ, con el fin de dar soporte al desarrollo de dichos trabajos, entregará la cantidad de CIEN MIL (100.000) EUROS, para sufragar gastos de personal y de desplazamientos de los investigadores, mediante transferencia bancaria a la cuenta bancaria titularidad de la FIDIS, con los siguientes datos:

Titular: FUNDACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
Número de Identificación Bancaria (NIB): 0238 8196 040600105619
International Banking Account Number (IBAN): ES51 0238 8196 0406 0010 5619
Bank Identification Code (BIC): PSTRESMM

Las entregas se realizarán en los siguientes plazos:

- el 50% de la cantidad acordada a la firma del presente acuerdo y
- el 50% restante una vez evaluada la Memoria, que debe remitirse transcurrido un año desde la firma del mismo, tal y como se indica en el acuerdo cuarto siguiente.

SEGUNDO. - La FPGMX junto con la FIDIS, se obliga a destinar el importe total hecho constar en el Acuerdo Primero anterior a los estudios detallados en el Anexo I. Este anexo contiene un resumen de los estudios que se están realizando en la actualidad por parte de la FPGMX y los hitos a conseguir en dos años en cada uno de ellos.

Asimismo, la FPGMX junto con la FIDIS se compromete a entregar a la FMJJ toda la documentación administrativa y contable que, relacionada con el objeto del presente convenio, le solicite.

TERCERO. - La FPGMX y la FIDIS se comprometen a publicar en revistas especializadas, cualquier avance médico y/o científico obtenido durante el desarrollo del Estudio indicado, y harán constar, en lugar visible y apropiado, la colaboración de la FMJJ en todos los actos y documentación relacionada con el objeto del presente convenio.

CUARTO. - La FPGMX y la FIDIS estarán obligadas a entregar a la FMJJ, en el plazo de un año a contar desde la firma del presente acuerdo, la Memoria del trabajo llevado a cabo en relación con el Estudio objeto del mismo.

Asimismo, también le entregarán, 15 días antes de la fecha de finalización del presente acuerdo, una Memoria en la que se reflejarán todas las conclusiones del Estudio.

QUINTO. - La FPGMX y la FIDIS entregarán a la FMJJ certificación acreditativa del importe entregado por la FMJJ, de acuerdo con la legislación aplicable a las entidades sin fines lucrativos. Dicha certificación contendrá los siguientes requisitos:

- El número de identificación fiscal y los datos de identificación personal (denominación, domicilio social, población) de la FMJJ y de la FPGMX y la FIDIS.
- Mención expresa de que las entidades, FPGMX y FIDIS, se encuentran incluidas entre las entidades beneficiarias de mecenazgo de acuerdo con lo establecido en la Ley 49/2002.
- Documento público u otro documento auténtico que acredite la entrega del bien.
- Que el bien entregado va a ser destinado con la finalidad de ejecutar el programa objeto de convenio.
- Mención expresa del carácter irrevocable de la ayuda.
- Mención expresa al artículo 25 de la ley 49/2002.

SEXTO. - En caso de imposibilidad manifiesta de mantener la actividad objeto del presente convenio, la FPGMX y la FIDIS se comprometen a reintegrar a la FMJJ la totalidad o la parte proporcional de las cantidades entregadas a cuenta.

SÉPTIMO. - Este convenio tendrá vigencia hasta el 30 de junio de 2024.

OCTAVO. - Las partes se comprometen a guardar la máxima reserva y secreto sobre la información clasificada como confidencial y a informar a su personal y colaboradores de las obligaciones establecidas en el presente convenio sobre confidencialidad, realizando cuantas advertencias y suscribiendo cuantos documentos sean necesarios con el fin de asegurar el cumplimiento de tales obligaciones. Se considerará información confidencial cualquier dato al que la misma acceda en virtud del presente convenio, en especial la información y datos propios de las entidades a los que hayan accedido durante la ejecución del mismo.

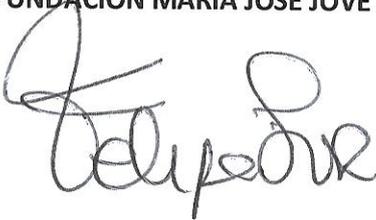
Las partes se comprometen a no divulgar dicha información confidencial, así como a no publicarla ni de cualquier otro modo, bien directamente, bien a través de terceras personas o empresas, ponerla a disposición de terceros sin el previo consentimiento por escrito de la otra parte.

Así mismo, las partes se comprometen, tras la extinción del presente convenio, a no conservar copia alguna de información confidencial; de igual modo, se obligan a observar la normativa vigente relativa a LOPD.

NOVENO. - En caso de desacuerdo con relación a alguna de las cuestiones del presente Convenio, las Partes se obligan a iniciar negociaciones para intentar resolver dichas controversias de manera que pueda llevarse a cabo el desarrollo definitivo de la colaboración. En el caso de no ser posible una solución amigable, y resultar procedente litigio judicial, ambas partes acuerdan, con renuncia expresa a cualquier otro fuero que pudiera corresponderles, someterse a la jurisdicción y competencia de los Tribunales y Juzgados de A Coruña.

En prueba de conformidad, las partes firman el presente Acuerdo, por triplicado y a un solo efecto, en el lugar y fecha indicados en el encabezamiento

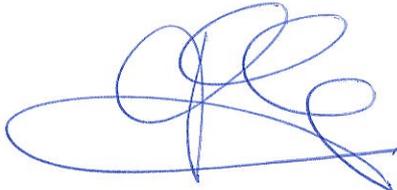
Fdo.: D^a. María Felipa Jove Santos
Presidenta
FUNDACIÓN MARIA JOSE JOVE



Fdo.: D. Ángel Carracedo Álvarez
Director Ejecutivo
FUNDACIÓN PÚBLICA GALEGA DE
MEDICINA XENÓMICA

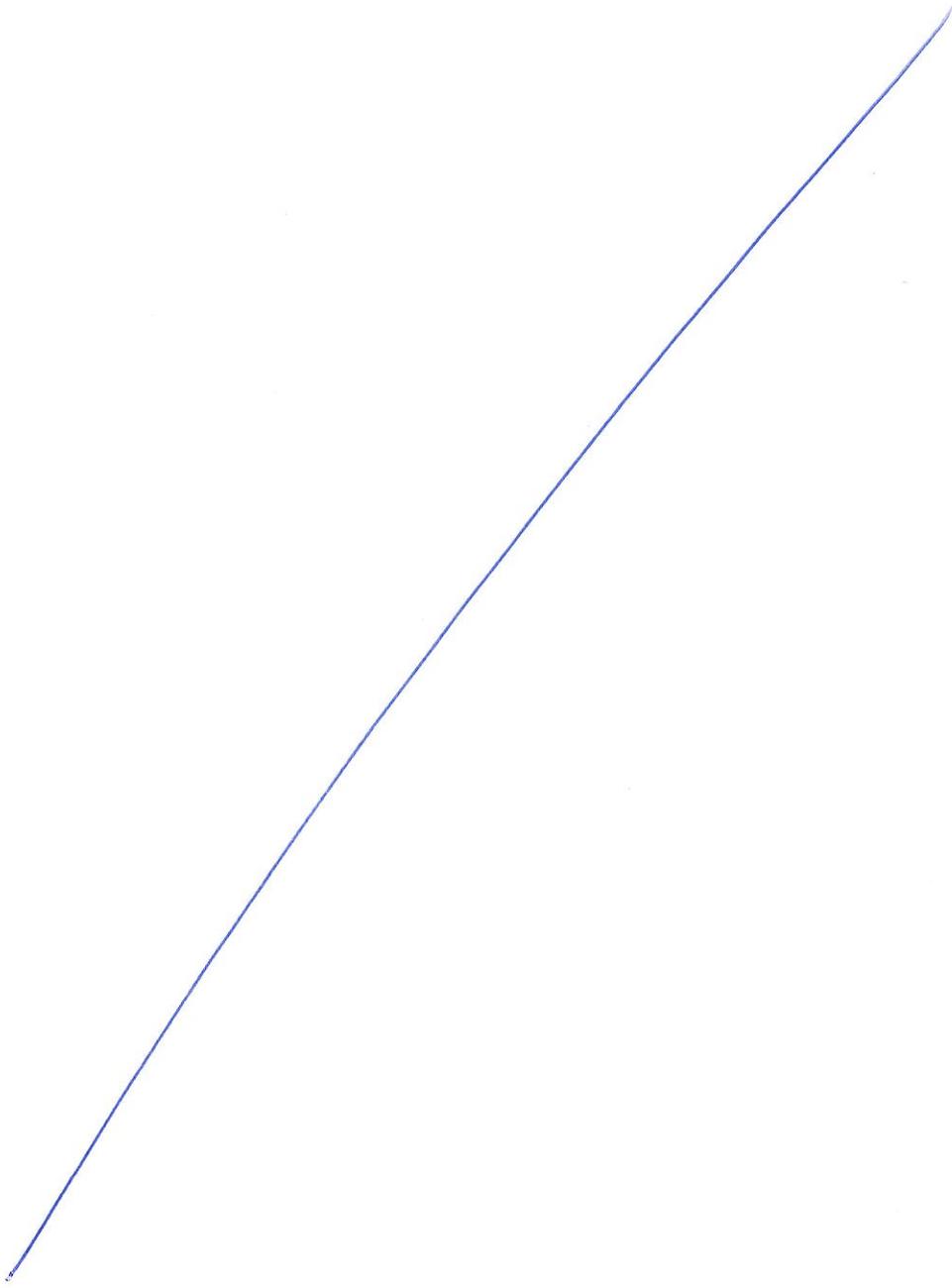


Fdo.: D^a Montserrat Fernández
Investigadora
FUNDACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA:



Fdo.: D^a. Isabel Lista García
Directora
FUNDACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA:







ANEXO I

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

1.- ESTUDIOS DE FARMACOGENÉTICA DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)

La farmacogenética es la disciplina que estudia el efecto de la variabilidad genética de un individuo en su respuesta a determinados fármacos. Gracias a ella es posible identificar biomarcadores de respuesta a los fármacos que puedan ser empleados en un test de ADN y de esta forma escoger el tratamiento (fármaco y dosis) más apropiado para cada paciente con la máxima eficacia y la mínima toxicidad. Este procedimiento es la base de lo que se conoce como Medicina personalizada y está siendo aplicado con bastante éxito en numerosos medicamentos, particularmente contra el cáncer, si bien en otras áreas, como la Psiquiatría y particularmente en Psiquiatría infantil se han hecho pocos esfuerzos al respecto.

Existen una gran cantidad de fármacos estimulantes y no estimulantes en el mercado para controlar los síntomas del TDAH. Sin embargo, los estudios corroboran cómo los fármacos estimulantes presentan una mayor tasa de éxito, mejorando el rendimiento y la concentración en la mayoría de los niños. Es por esa razón, que actualmente el metilfenidato es considerado el fármaco de elección. Este fármaco es seguro, bien tolerado y presenta una tasa de respuesta de aproximadamente el 70%. No obstante, se ha observado una gran variabilidad entre individuos en cuanto a la respuesta al tratamiento, la dosis óptima necesaria y su tolerabilidad, lo cual ha generado la hipótesis de que ciertos factores genéticos podrían ser responsables de dichas diferencias. Aunque se han desarrollado multitud de estudios de farmacogenética focalizados en encontrar genes candidatos relacionados con la respuesta al fármaco, escaso interés ha surgido en cuanto a su toxicidad pese a que un 23-27% de los pacientes tratados no puede tolerar los efectos adversos que surgen durante el tratamiento. Aunque los efectos adversos del metilfenidato no suelen ser graves, sí que condicionan el manejo clínico de los pacientes y en muchas ocasiones obligan a cambiar el tratamiento a otros fármacos disponibles.

Hasta la fecha se han descrito pocas asociaciones genéticas con efectos adversos a fármacos. En concreto con metilfenidato, el gen CES1 codifica una enzima encargada de metabolizar

el fármaco y se vio que los portadores del alelo G para el polimorfismo 75 T>G de CES1, en homocigosis o heterocigosis, tenían un riesgo 3.5 veces más elevado de presentar una reducción del apetito mayor que los portadores del genotipo T/T. El gen ABC1, codifica para un transportador responsable del transporte de Metilfenidato en el organismo. En 2013, Kim y colaboradores encontraron que los individuos T/T para el polimorfismo c.2677G>T presentaban 9 veces más de riesgo de presentar efectos adversos que los individuos con genotipo GG o G/T. Levy y colaboradores en 2013 tras estudiar los receptores DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, solo encontraron relación con el polimorfismo rs4532 localizado el gen DRD1. Cho y colaboradores en 2012 estudiaron los genes de noradrenalina, encontrando que los pacientes C/C para ADRA2A C-1291G tenían un mayor incremento de la presión diastólica con respecto al inicio del tratamiento, en comparación con los C/G o G/G. Por otro lado, los individuos T/T para A-3081T en el gen NET1 presentaban un incremento de la frecuencia cardíaca, en comparación con los A/T, o T/T. Park y colaboradores en 2014 estudiaron el gen NTF3 encontrando una relación entre el polimorfismo rs6332 y la aparición de efectos adversos de tipo emocional durante el tratamiento, sugiriendo que el incremento de este tipo de síntomas en los pacientes tratados podría estar parcialmente moderado por variaciones en el gen, corroborando hipótesis previas que lo relacionaban con problemas emocionales.

Puesto que, a día de hoy, carecemos de indicadores fiables que puedan predecir la respuesta a la medicación, el objetivo principal de este estudio es la búsqueda de biomarcadores que nos permitan predecir la toxicidad o efectos adversos asociados al tratamiento con metilfenidato en menores diagnosticados de TDAH para la puesta a punto de un test que permita prever los efectos adversos. Como objetivos específicos: se validarán los biomarcadores ya descritos y se buscarán nuevos biomarcadores predictores de toxicidad; se identificarán las variables clínicas y/o factores de riesgo ambiental que pudieran guardar relación o mediar en la respuesta a la medicación estimulante en menores diagnosticados de TDAH. Por último, se identificarán posibles variables demográficas que intervengan en la respuesta a la medicación estimulante en menores diagnosticados con TDAH.

El hallazgo de dichos marcadores permitiría beneficiarse a los niños que padecen TDAH de una medicina personalizada. Con ello reduciríamos el desgaste psicológico y físico que sufren estos pacientes al estar sometidos a tratamientos poco beneficiosos.

1.2. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, COGNITIVA Y FENOTÍPICA DEL TDAH: Investigación en áreas sensoriales y funcionamiento ejecutivo

El TDAH es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad, que se diagnostica entre el 5 y el 5,8% de la población (DSM-5). Se trata de un trastorno muy heterogéneo, al poder presentarse de forma combinada o con individualidad de síntomas inatentos o hiperactivos. Así mismo, presenta una alta comorbilidad asociada.

Investigaciones previas han reportado que el TDAH se caracteriza principalmente por una alteración en la inhibición comportamental, una de las principales funciones ejecutivas. Las funciones ejecutivas son funciones de alto nivel que se llevan a cabo para conseguir objetivos propuestos. Además de las alteraciones en el control inhibitorio, las personas con diagnóstico

de TDAH presentan alteradas otras funciones ejecutivas como la flexibilidad cognitiva, la memoria de trabajo o la planificación.

Además de las alteraciones ejecutivas, estudios previos han reportado alteraciones en el procesamiento sensorial de personas con diagnóstico de TDAH, algo que ocurre también en otros Trastornos del Neurodesarrollo como el TEA.

En esta área pretendemos realizar una caracterización amplia de pacientes con diagnóstico de TDAH tanto a nivel clínico como cognitivo y sensorial, de modo que se pueda contar con una cohorte amplia de pacientes para estudiar. De este modo, se pretende conocer más en profundidad el fenotipo de pacientes infanto-juveniles con diagnóstico de TDAH. Se pretende también realizar estudios de comparación entre personas con diagnóstico de TEA y TDAH para conocer las afectaciones ejecutivas y sensoriales en los Trastornos del Neurodesarrollo.

COLABORACIONES: Fundación INGADA (reclutamiento de participantes con TDAH).

Objetivos:

- Selección de los biomarcadores que hayan sido publicados en relación con la respuesta al tratamiento farmacológico y validación de los mismos con el objeto de elaborar un test que permita prever los efectos adversos.
- Evaluación del procesamiento sensorial y funcionamiento ejecutivo de jóvenes con diagnóstico de TDAH.
- Análisis de la relación entre un procesamiento sensorial atípico en TDAH y el tratamiento con metilfenidato.

Hitos a conseguir en dos años:

- Identificación de pacientes con TDAH que hayan sufrido efectos adversos a metilfenidato y buena tolerancia.
- Alcanzar el tamaño muestral necesario para conseguir la suficiente potencia estadística para explorar biomarcadores relacionados con la metabolización del metilfenidato. Caracterización clínica y fenotípica de participantes con diagnóstico de TDAH. Continuaremos en colaboración con la Fundación Ingada con la recogida de muestras biológicas, así como el cuaderno de recogida de datos que incluye variables clínicas y cognitivas de los casos identificados (retrospectivos y prospectivos).
- Análisis farmacogenéticos y definición de perfiles genéticos de respuesta.
- Explorar el análisis farmacogenético de otros fármacos adicionales a metilfenidato y empleados en TDAH en la práctica clínica asistencial



2.- DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO DE PERSONAS CON UN DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) tiene un componente genético importante pero sus causas se desconocen. Como todas las enfermedades tienen un componente genético y ambiental, y los estudios en hermanos y gemelos demuestran que la heredabilidad, es decir el componente genético, se estima en al menos el 65%, mucho más que el cáncer más heredable.

Lo que sí se sabe es que es un trastorno complejo que tiene muchos componentes, que hay que subdividir y entender si queremos ser más eficaces en el tratamiento, actualmente basados en antidepresivos (especialmente ISRSs, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y en terapias psicológicas, especialmente terapia cognitivo-conductual que tienen una respuesta desigual debido a esa heterogeneidad fenotípica).

El Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) se caracteriza por dos síntomas claramente predominantes: las obsesiones (síntoma cognitivo) y/o las compulsiones (síntoma conductual). Con frecuencia, los pacientes diagnosticados con TOC reconocen que las conductas compulsivas que cometen no tienen sentido o eficacia, con lo cual, intentan inhibir las mismas. Su prevalencia se sitúa alrededor del 2 %, si bien la cifra aumenta en la población psiquiátrica, hasta en un 9,2 %. Con la publicación del DSM-5 este trastorno ha pasado de ocupar un puesto como entidad nosológica dentro de los Trastornos de Ansiedad a poseer una categoría diagnóstica propia en el DSM-5, basada principalmente en su sintomatología conductual.

A nivel de procesos neurocognitivos, se ha hipotetizado que en este trastorno subyacen alteraciones en dos vías que incluyen estructuras corticales y subcorticales que controlan procesos ejecutivos, los cuales podrían estar relacionados con las obsesiones y las compulsiones. Así mismo, existe conocimiento de que estas mismas áreas que controlan el funcionamiento ejecutivo también están implicadas en el procesamiento emocional. En el Trastorno Obsesivo Compulsivo, tanto las funciones ejecutivas como el procesamiento



emocional se encuentran alteradas, y existe una evidencia preliminar en la literatura científica que informa de un papel neuromodulador de las emociones sobre el funcionamiento ejecutivo. Por ello queremos seguir evaluando diferentes funciones ejecutivas para conocer más en profundidad el papel del procesamiento emocional, centrándonos en la evaluación de conductas impulsivas.

En la literatura se ha detectado que el TOC de inicio temprano está más relacionado con alteraciones genéticas que el TOC de inicio tardío. Además, los pacientes de inicio tardío se reportan como pacientes con sintomatología más agravada. Es por ello que, en colaboración con el Hospital de Bellvitge, prevemos realizar una colaboración para conocer diferencias entre pacientes con TOC de inicio del trastorno temprano y tardío.

Además, en la búsqueda del componente genético llevaremos a cabo un estudio de asociación tipo GWAS (estudios de asociación de genomas completos) para el cual es necesario un tamaño muestral que podremos alcanzar gracias a la colaboración con el Consorcio internacional, PGC (Psychiatric Genome Consortium), donde hay un subgrupo de TOC en el que participamos activamente

El estudio del componente genético nos permitirá subclasificar el trastorno y encontrar nuevos tratamientos, ya que cada gen que se encuentre asociado es una potencial diana para un fármaco. Además, los datos resultados previos del grupo indican que los pacientes con diagnóstico de TOC de inicio tardío muestran una mejor respuesta al tratamiento farmacológico que pacientes con un inicio del TOC en la infancia y juventud, por lo que pretendemos continuar investigando en esta línea.

COLABORACIONES: Dra. Pino Alonso y Dr. Cinto Segalàs (Unidad de Psiquiatría del Hospital de Bellvitge); Dr. Manuel Arrojo (Unidad de Psiquiatría del Hospital Provincial de Santiago); Dr. Oscar Gonçalves (Universidade de Coimbra); Dra. Sandra Carvalho (Universidade de Aveiro). Dr, Manuel Mathiesen (Consorcio PGC: Psychiatric Genome Consortium).

Objetivos:

- Encontrar nuevos genes implicados en el TOC.
- Creación de un repositorio de muestras biológicas de pacientes con diagnóstico de TOC.
- Detectar diferencias sintomatológicas entre pacientes con diagnóstico de TOC de inicio temprano y tardío.
- Predecir la respuesta al tratamiento farmacológico de personas con diagnóstico de TOC.
- Conocer los mecanismos de la regulación emocional y el funcionamiento ejecutivo en pacientes con TOC

Hitos a conseguir en dos años:

- Realizar un GWAS dentro del PGC
- Disponer de modelos de predicción de respuesta al tratamiento farmacológico en TOC empleando técnicas de inteligencia artificial.
- Caracterización fenotípica de una muestra de pacientes con diagnóstico de TOC de inicio temprano e inicio tardío.





3. DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO DE PERSONAS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA).

Los TEA son trastornos complejos que involucran factores de riesgo tanto ambientales como genéticos. Hasta el momento, se han identificado cientos de genes de susceptibilidad al TEA aunque a pesar de los esfuerzos invertidos en este campo, se estima que una fracción importante de la arquitectura poligénica del TEA permanece sin ser descubierta. Esto afecta tanto a variación común (que todos tenemos) como a mutaciones en genes que suelen producir casos de TEA con comorbilidad con otros trastornos y problemas.

Para abordar el primer tema (variación común) llevaremos a cabo un estudio de asociación de genomas completos (GWAS) en pacientes con TEA y controles y exploraremos variaciones en regiones reguladoras en 300 tríos con resultados negativos para microarrays y secuenciación de exomas. Todos los casos de niños con el diagnóstico de TEA serán genotipados con el Axiom Spanish Biobank Array que abarca más de 700,000 variantes comunes y también variantes raras en poblaciones españolas. Los controles del biobanco español de ADN son de acceso abierto como parte de la iniciativa CEGEN - Banco Nacional ADN y la generosidad del proyecto DEGESCO (un estudio de Alzheimer que analizó muchos controles sanos de población española).

Para el segundo aspecto (problemas en genes que explican el TEA y sus comorbilidades) se realizará un estudio por secuenciación de nueva generación de zonas previamente no exploradas (zonas reguladoras) en los 300 tríos. También secuenciaremos genomas completos para encontrar nuevos genes y ver la coste-eficiencia de tecnologías de secuenciación masiva.

Para probar que los hallazgos encontrados se corresponden con TEA usaremos tecnologías de edición génica en modelos celulares y animales. Los estudios celulares *in vitro* planteados se llevarán a cabo mediante edición del genoma (herramientas CRISPR) de células pluripotentes inducidas humanas (hiPSCs). Estas células podemos obtenerlas de controles de biobancos o bien trabajar con las células obtenidas a partir de sangre periférica de los propios pacientes. Nos permiten realizar edición genómica para imitar las variantes genómicas detectadas o bien corregirlas en el caso de ser células de pacientes. Esta modificación se lleva a cabo mediante herramientas CRISPR. Otra característica de las hiPSCs es que podemos diferenciarlas en el tipo celular de interés. Una vez hemos obtenido las células con la variante genómica de interés podemos diferenciarlas a neuronas corticales (en el caso de variaciones en TEA) lo que nos permite un abordaje funcional a fin de valorar diferencias en el funcionamiento de las neuronas con y sin la variante. Estos modelos, además de para llevar a cabo la confirmación de la afectación a nivel celular, nos sirven para valorar sobre ellas el efecto de fármacos (molécula pequeña) o bien estrategias de terapia génica con el objetivo de revertir el efecto observado. Se trata por tanto de una aproximación al diagnóstico y tratamiento de estos trastornos de forma personalizada en el marco de una medicina de precisión. Se valorará además realizar estudios de comportamiento en líneas celulares de peces a fin de ver diferencias en el comportamiento que puedan completar el papel de las variantes genómicas también a este nivel fenotípico.

Con todo ello, esperamos entender mejor las causas de los TEA y sobre todo aumentar la capacidad diagnóstica de las personas con TEA sindrómico del 25% actual a más del 30%.



Por otra parte, en las últimas actualizaciones del DSM, se han recogido las alteraciones en el procesamiento sensorial como uno de los síntomas centrales del TEA. Además de las alteraciones en la comunicación social y la presencia de patrones de comportamiento restringidos y repetitivos, la presencia de un perfil sensorial atípico en personas con diagnóstico de TEA está siendo cada vez más estudiado. Muchas personas con TEA muestran un umbral sensorial mucho más alto -atípico- que el de la población general, lo que hace que traten de buscar la experiencia de sensaciones sensoriales de una forma más elevada que las personas de su misma edad. Así mismo, hay determinados pacientes que se caracterizan por un perfil contrario, de evitación de determinadas experiencias sensoriales.

También se ha reportado que personas con diagnóstico de TEA a menudo muestran déficits en varios aspectos del funcionamiento ejecutivo, entendidas como el control inhibitorio, flexibilidad cognitiva o memoria de trabajo. Una correcta caracterización de pacientes con diagnóstico de TEA permitirá conocer más en profundidad las diferentes áreas ejecutivas alteradas en este trastorno.

Al tratarse de alteraciones en funciones también reportadas en otros Trastornos del Neurodesarrollo, nuestro objetivo es el de seguir profundizando en los perfiles sensoriales y el funcionamiento ejecutivo de personas con diagnóstico de TEA, así como establecer comparaciones con otros Trastornos del Neurodesarrollo.

COLABORACIONES: Dra. Mara Parellada y Dr. Celso Arango (Unidad de TEA, Servicio de Psiquiatría Infantil, Hospital Gregorio Marañón), Consorcio Internacional de Secuenciación de Autismo (ASC), Dra. Adriana Sampaio (Psychological Neuroscience Laboratory); Dra. Amaia Hervás (Hospital Mutua de Terrassa); Dra. Sara Cruz (Universidade Lusíada-Porto).

Objetivos:

- Identificar nuevos genes de susceptibilidad al TEA
- Determinar el papel de las regiones reguladoras de los genes involucrados en los TEA.
- Conocer el componente de variación común en los TEA
- Mejorar los métodos y la toma de decisiones diagnóstica en los casos de TEA
- Identificar marcadores neuropsicológicos que subyacen a las alteraciones ejecutivas en pacientes con TEA, y relacionar estos marcadores con el funcionamiento socioemocional de los pacientes.
- Analizar el procesamiento sensorial y el funcionamiento ejecutivo en jóvenes con diagnóstico de TEA.

Hitos a conseguir en dos años:

- Caracterizar clínica, cognitiva y fenotípicamente una muestra amplia de pacientes con TEA.
- Determinar los procedimientos diagnósticos que se deben usar para el estudio clínico de los TEA en la rutina asistencial.
- Relacionar la presencia de alteraciones ejecutivas con la existencia de perfiles sensoriales atípicos de pacientes con TEA.
- Evaluaciones de neuroimagen que permitan analizar el procesamiento sensorial de pacientes con diagnóstico de TEA,

4.- TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO DESDE UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO.

El diagnóstico clínico de los Trastornos del Espectro Autista sigue reportando dificultades para el colectivo de mujeres afectadas por el trastorno, debido al sesgo clínico de identificación del TEA con la expresión sintomatológica masculina del trastorno. La ratio diagnóstica de TEA entre hombres y mujeres se encuentra muy desbalanceada (un diagnóstico en mujeres cada cuatro diagnósticos masculinos). Esto se debe en gran parte a la existencia de un fenómeno de camuflaje de los síntomas autistas que mujeres con TEA de alto funcionamiento llevan a cabo. La ocultación o compensación de los síntomas implica que pasen desapercibidos para el personal clínico y, por ello, muchos diagnósticos se pierdan.

Es por ello que en el grupo nos hemos propuesto adaptar y validar un instrumento de valoración del efecto de camuflaje, el *Camouflaging Autistic Traits Questionnaire* (CAT-Q), tanto en versión autoadministrada para personas adultas mayores de 16 años y una versión parental para familias de niños y niñas con TEA o sospecha de TEA de entre 12 y 18 años. La versión autoadministrada se encuentra ya validada, y la validación de la versión parental se realizará en colaboración con la creadora del cuestionario, la Dra. Laura Hull del Elizabeth Blackwell Institute at the University of Bristol, the Wellcome Trust, and the Rosetrees Trust. También contamos con la colaboración del grupo de la Dra. Amaia Hervás del Hospital Mutua de Terrassa, quienes cuentan con un grupo amplio de pacientes con diagnóstico de TEA para poder realizar la validación de los cuestionarios. Así mismo, se prevé que toda la información recogida sea útil para realizar modelos de predicción del efecto del camuflaje en función de las características cognitivas de cada paciente, algo que se realizará en colaboración con investigadores del CiTIUS.

Los estudios de camuflaje han detectado también que muchas mujeres y hombres con diagnóstico de TEA de alto funcionamiento presentan importantes problemas emocionales asociados al efecto de camuflar continuamente sus síntomas autistas. Entre otros, presentan altos niveles de síntomas depresivos y ansiosos por sentirse “impostoras”, y se han reportado ideas o comportamientos autolíticos.

En colaboración con el grupo de la Dra. Amaia Hervás se prevé realizar un estudio de las conductas e ideas autolíticas en población infantojuvenil con diagnóstico de TEA.

En estos dos años, continuaremos con la colaboración del Psychological Neuroscience Laboratory, coordinado por la Dra. Adriana Sampaio, para continuar con nuestras colaboraciones en estudios de procesamiento gestual y empatía en personas con diagnóstico de TEA.

Así mismo, se pretende extender el uso de la herramienta de evaluación del efecto del camuflaje en muestra con diagnóstico de TDAH, puesto que estudios recientes también han reportado la existencia de este fenómeno en mujeres con este diagnóstico.

COLABORACIONES: Dra. Adriana Sampaio (Psychological Neuroscience Laboratory); Dra. Amaia Hervás (Hospital Mutua de Terrassa); Dra. Sara Cruz (Universidade Lusíada-Porto); Dra. Laura Hull (Elizabeth Blackwell Institute at the University of Bristol, the Wellcome Trust, and the Rosetrees Trust); Dra. Eva Cernadas y Dr. Manuel Delgado (CiTIUS).

Objetivos:

- Ofrecer una herramienta útil para la evaluación del efecto de camuflaje en los Trastornos del Neurodesarrollo.
- Visibilizar la problemática de las conductas e ideas autolíticas en población TEA que camuflan sus síntomas.
- Analizar el funcionamiento ejecutivo y procesamiento sensorial en hombres y mujeres con diagnóstico de TEA como predictor de conductas de camuflaje de síntomas autistas.
- Realizar una revisión sistemática del efecto del camuflaje sintomatológico en niñas y mujeres con diagnóstico de TDAH.

Hitos a conseguir en dos años:

- Adaptación y validación en población española del *Camouflaging Autistic Traits Questionnaire* (CAT-Q) versión autoadministrada y parental en castellano.
- Evaluación del efecto del camuflaje en mujeres y niñas con sospecha o con diagnóstico de TEA en muestra española y relacionarlo con su funcionamiento emocional.
- Evaluación de las ideas y conductas autolíticas en el colectivo de personas con diagnóstico de TEA que camuflan sus síntomas.

MIEMBROS DEL EQUIPO

Nombre	Correo electrónico
Ángel Carracedo Álvarez	angel.carracedo@usc.es
Monserrat Fernández Prieto	montse.fernandez.prieto@usc.es
Francisco Barros Angueira	francisco.barros@usc.es
Olalla Maroñas Amigo	olalla.maronas@hotmail.com
Pilar Caamaño García	maria.pilar.caamano.vara@sergas.es
Catarina Allegue Toscano	catarina.allegue@gmail.com
Cristina Rodríguez Fontenla	mcrisfon@gmail.com
Raquel Cruz Guerrero	raquel.cruz@usc.es
Esther Sande Landeira	esther.sande@usc.es
Jose Javier Suárez Rama	josejavier.suarez@usc.es
Bea Sobrino	beatriz.sobrino@usc.es

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

1.- ESTUDIOS DE FARMACOGENÉTICA DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)

La farmacogenética es la disciplina que estudia el efecto de la variabilidad genética de un individuo en su respuesta a determinados fármacos. Gracias a ella es posible identificar biomarcadores de respuesta a los fármacos que puedan ser empleados en un test de ADN y de esta forma escoger el tratamiento (fármaco y dosis) más apropiado para cada paciente con la máxima eficacia y la mínima toxicidad. Este procedimiento es la base de lo que se conoce como Medicina personalizada y está siendo aplicado con bastante éxito en numerosos medicamentos, particularmente contra el cáncer, si bien en otras áreas, como la Psiquiatría y particularmente en Psiquiatría infantil se han hecho pocos esfuerzos al respecto.

Existen una gran cantidad de fármacos estimulantes y no estimulantes en el mercado para controlar los síntomas del TDAH. Sin embargo, los estudios corroboran cómo los fármacos estimulantes presentan una mayor tasa de éxito, mejorando el rendimiento y la concentración en la mayoría de los niños. Es por esa razón, que actualmente el metilfenidato es considerado el fármaco de elección. Este fármaco es seguro, bien tolerado y presenta una tasa de respuesta de aproximadamente el 70%. No obstante, se ha observado una gran variabilidad entre individuos en cuanto a la respuesta al tratamiento, la dosis óptima necesaria y su tolerabilidad, lo cual ha generado la hipótesis de que ciertos factores genéticos podrían ser responsables de dichas diferencias. Aunque se han desarrollado multitud de estudios de farmacogenética focalizados en encontrar genes candidatos relacionados con la respuesta al fármaco, escaso interés ha surgido en cuanto a su toxicidad pese a que un 23-27% de los pacientes tratados no puede tolerar los efectos adversos que surgen durante el tratamiento. Aunque los efectos adversos del metilfenidato no suelen ser graves, sí que condicionan el manejo clínico de los pacientes y en muchas ocasiones obligan a cambiar el tratamiento a otros fármacos disponibles.

Hasta la fecha se han descrito pocas asociaciones genéticas con efectos adversos a fármacos. En concreto con metilfenidato, el gen CES1 codifica una enzima encargada de metabolizar el fármaco y se vio que los portadores del alelo G para el polimorfismo 75 T>G de CES1, en homocigosis o heterocigosis, tenían un riesgo 3.5 veces más elevado de presentar una reducción del apetito mayor que los portadores del genotipo T/T. El gen ABC1, codifica para un transportador responsable del transporte de Metilfenidato en el organismo. En 2013, Kim y colaboradores encontraron que los individuos T/T para el polimorfismo c.2677G>T presentaban 9 veces más de riesgo de presentar efectos adversos que los individuos con genotipo GG o G/T. Levy y colaboradores en 2013 tras estudiar los receptores DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, solo encontraron relación con el polimorfismo rs4532 localizado el gen DRD1. Cho y colaboradores en 2012 estudiaron los genes de norpinefrina, encontrando que los pacientes C/C para ADRA2A C-1291G tenían un mayor incremento de la presión diastólica con respecto al inicio del tratamiento, en comparación con los C/G o G/G. Por otro lado, los individuos T/T para A-3081T en el gen NET1 presentaban un incremento de la frecuencia cardíaca, en comparación con los A/T, o T/T. Park y colaboradores en 2014 estudiaron el gen NTF3 encontrando una relación entre el polimorfismo rs6332 y la aparición de efectos adversos de tipo emocional durante el tratamiento, sugiriendo que el incremento de este tipo de síntomas en los pacientes tratados podría estar parcialmente moderado por

variaciones en el gen, corroborando hipótesis previas que lo relacionaban con problemas emocionales.

Puesto que, a día de hoy, carecemos de indicadores fiables que puedan predecir la respuesta a la medicación, el objetivo principal de este estudio es la búsqueda de biomarcadores que nos permitan predecir la toxicidad o efectos adversos asociados al tratamiento con metilfenidato en menores diagnosticados de TDAH para la puesta a punto de un test que permita prever los efectos adversos. Como objetivos específicos: se validarán los biomarcadores ya descritos y se buscarán nuevos biomarcadores predictores de toxicidad; se identificarán las variables clínicas y/o factores de riesgo ambiental que pudieran guardar relación o mediar en la respuesta a la medicación estimulante en menores diagnosticados de TDAH. Por último, se identificarán posibles variables demográficas que intervengan en la respuesta a la medicación estimulante en menores diagnosticados con TDAH.

El hallazgo de dichos marcadores permitiría beneficiarse a los niños que padecen TDAH de una medicina personalizada. Con ello reduciríamos el desgaste psicológico y físico que sufren estos pacientes al estar sometidos a tratamientos poco beneficiosos.

1.2. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, COGNITIVA Y FENOTÍPICA DEL TDAH: Investigación en áreas sensoriales y funcionamiento ejecutivo

El TDAH es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad, que se diagnostica entre el 5 y el 5,8% de la población (DSM-5). Se trata de un trastorno muy heterogéneo, al poder presentarse de forma combinada o con individualidad de síntomas inatentos o hiperactivos. Así mismo, presenta una alta comorbilidad asociada.

Investigaciones previas han reportado que el TDAH se caracteriza principalmente por una alteración en la inhibición comportamental, una de las principales funciones ejecutivas. Las funciones ejecutivas son funciones de alto nivel que se llevan a cabo para conseguir objetivos propuestos. Además de las alteraciones en el control inhibitorio, las personas con diagnóstico de TDAH presentan alteradas otras funciones ejecutivas como la flexibilidad cognitiva, la memoria de trabajo o la planificación.

Además de las alteraciones ejecutivas, estudios previos han reportado alteraciones en el procesamiento sensorial de personas con diagnóstico de TDAH, algo que ocurre también en otros Trastornos del Neurodesarrollo como el TEA.

En esta área pretendemos realizar una caracterización amplia de pacientes con diagnóstico de TDAH tanto a nivel clínico como cognitivo y sensorial, de modo que se pueda contar con una cohorte amplia de pacientes para estudiar. De este modo, se pretende conocer más en profundidad el fenotipo de pacientes infanto-juveniles con diagnóstico de TDAH. Se pretende también realizar estudios de comparación entre personas con diagnóstico de TEA y TDAH para conocer las afectaciones ejecutivas y sensoriales en los Trastornos del Neurodesarrollo.

COLABORACIONES: Fundación INGADA (reclutamiento de participantes con TDAH).

Objetivos:

- Selección de los biomarcadores que hayan sido publicados en relación con la respuesta al tratamiento farmacológico y validación de los mismos con el objeto de elaborar un test que permita prever los efectos adversos.
- Evaluación del procesamiento sensorial y funcionamiento ejecutivo de jóvenes con diagnóstico de TDAH.
- Análisis de la relación entre un procesamiento sensorial atípico en TDAH y el tratamiento con metilfenidato.

Hitos a conseguir en dos años:

- Identificación de pacientes con TDAH que hayan sufrido efectos adversos a metilfenidato y buena tolerancia.
- Alcanzar el tamaño muestral necesario para conseguir la suficiente potencia estadística para explorar biomarcadores relacionados con la metabolización del metilfenidato. Caracterización clínica y fenotípica de participantes con diagnóstico de TDAH. Continuaremos en colaboración con la Fundación Ingada con la recogida de muestras biológicas, así como el cuaderno de recogida de datos que incluye variables clínicas y cognitivas de los casos identificados (retrospectivos y prospectivos).
- Análisis farmacogenéticos y definición de perfiles genéticos de respuesta.
- Explorar el análisis farmacogenético de otros fármacos adicionales a metilfenidato y empleados en TDAH en la práctica clínica asistencial

2.- DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO DE PERSONAS CON UN DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) tiene un componente genético importante pero sus causas se desconocen. Como todas las enfermedades tienen un componente genético y ambiental, y los estudios en hermanos y gemelos demuestran que la heredabilidad, es decir el componente genético, se estima en al menos el 65%, mucho más que el cáncer más heredable.

Lo que sí se sabe es que es un trastorno complejo que tiene muchos componentes, que hay que subdividir y entender si queremos ser más eficaces en el tratamiento, actualmente basados en antidepresivos (especialmente ISRSs, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y en terapias psicológicas, especialmente terapia cognitivo-conductual que tienen una respuesta desigual debido a esa heterogeneidad fenotípica).

El Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) se caracteriza por dos síntomas claramente predominantes: las obsesiones (síntoma cognitivo) y/o las compulsiones (síntoma conductual). Con frecuencia, los pacientes diagnosticados con TOC reconocen que las conductas compulsivas que cometen no tienen sentido o eficacia, con lo cual, intentan inhibir las mismas. Su prevalencia se sitúa alrededor del 2 %, si bien la cifra aumenta en la población psiquiátrica, hasta en un 9,2 %. Con la publicación del DSM-5 este trastorno ha pasado de ocupar un puesto como entidad nosológica dentro de los Trastornos de Ansiedad a poseer una categoría diagnóstica propia en el DSM-5, basada principalmente en su sintomatología conductual.

A nivel de procesos neurocognitivos, se ha hipotetizado que en este trastorno subyacen alteraciones en dos vías que incluyen estructuras corticales y subcorticales que controlan procesos ejecutivos, los cuales podrían estar relacionados con las obsesiones y las compulsiones. Así mismo, existe conocimiento de que estas mismas áreas que controlan el funcionamiento ejecutivo también están implicadas en el procesamiento emocional. En el Trastorno Obsesivo Compulsivo, tanto las funciones ejecutivas como el procesamiento emocional se encuentran alteradas, y existe una evidencia preliminar en la literatura científica que informa de un papel neuromodulador de las emociones sobre el funcionamiento ejecutivo. Por ello queremos seguir evaluando diferentes funciones ejecutivas para conocer más en profundidad el papel del procesamiento emocional, centrándonos en la evaluación de conductas impulsivas.

En la literatura se ha detectado que el TOC de inicio temprano está más relacionado con alteraciones genéticas que el TOC de inicio tardío. Además, los pacientes de inicio tardío se reportan como pacientes con sintomatología más agravada. Es por ello que, en colaboración con el Hospital de Bellvitge, prevemos realizar una colaboración para conocer diferencias entre pacientes con TOC de inicio del trastorno temprano y tardío.

Además, en la búsqueda del componente genético llevaremos a cabo un estudio de asociación tipo GWAS (estudios de asociación de genomas completos) para el cual es necesario un tamaño muestral que podremos alcanzar gracias a la colaboración con el

Consortio internacional, PGC (Psychiatric Genome Consortium), donde hay un subgrupo de TOC en el que participamos activamente

El estudio del componente genético nos permitirá subclasificar el trastorno y encontrar nuevos tratamientos, ya que cada gen que se encuentre asociado es una potencial diana para un fármaco. Además, los datos resultados previos del grupo indican que los pacientes con diagnóstico de TOC de inicio tardío muestran una mejor respuesta al tratamiento farmacológico que pacientes con un inicio del TOC en la infancia y juventud, por lo que pretendemos continuar investigando en esta línea.

COLABORACIONES: Dra. Pino Alonso y Dr. Cinto Segalàs (Unidad de Psiquiatría del Hospital de Bellvitge); Dr. Manuel Arrojo (Unidad de Psiquiatría del Hospital Provincial de Santiago); Dr. Oscar Gonçalves (Universidade de Coimbra); Dra. Sandra Carvalho (Universidade de Aveiro). Dr. Manuel Mathiesen (Consortio PGC: Psychiatric Genome Consortium).

Objetivos:

- Encontrar nuevos genes implicados en el TOC.
- Creación de un repositorio de muestras biológicas de pacientes con diagnóstico de TOC.
- Detectar diferencias sintomatológicas entre pacientes con diagnóstico de TOC de inicio temprano y tardío.
- Predecir la respuesta al tratamiento farmacológico de personas con diagnóstico de TOC.
- Conocer los mecanismos de la regulación emocional y el funcionamiento ejecutivo en pacientes con TOC

Hitos a conseguir en dos años:

- Realizar un GWAS dentro del PGC
- Disponer de modelos de predicción de respuesta al tratamiento farmacológico en TOC empleando técnicas de inteligencia artificial.
- Caracterización fenotípica de una muestra de pacientes con diagnóstico de TOC de inicio temprano e inicio tardío.

3. DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO DE PERSONAS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA).

Los TEA son trastornos complejos que involucran factores de riesgo tanto ambientales como genéticos. Hasta el momento, se han identificado cientos de genes de susceptibilidad al TEA aunque a pesar de los esfuerzos invertidos en este campo, se estima que una fracción importante de la arquitectura poligénica del TEA permanece sin ser descubierta. Esto afecta tanto a variación común (que todos tenemos) como a mutaciones en genes que suelen producir casos de TEA con comorbilidad con otros trastornos y problemas.

Para abordar el primer tema (variación común) llevaremos a cabo un estudio de asociación de genomas completos (GWAS) en pacientes con TEA y controles y exploraremos variaciones en regiones reguladoras en 300 tríos con resultados negativos para microarrays y secuenciación de exomas. Todos los casos de niños con el diagnóstico de TEA serán genotipados con el Axiom Spanish Biobank Array que abarca más de 700,000 variantes comunes y también variantes raras en poblaciones españolas. Los controles del biobanco español de ADN son de acceso abierto como parte de la iniciativa CEGEN - Banco Nacional ADN y la generosidad del proyecto DEGESCO (un estudio de Alzheimer que analizó muchos controles sanos de población española).

Para el segundo aspecto (problemas en genes que explican el TEA y sus comorbilidades) se realizará un estudio por secuenciación de nueva generación de zonas previamente no exploradas (zonas reguladoras) en los 300 tríos. También secuenciaremos genomas completos para encontrar nuevos genes y ver la coste-eficiencia de tecnologías de secuenciación masiva.

Para probar que los hallazgos encontrados se corresponden con TEA usaremos tecnologías de edición génica en modelos celulares y animales. Los estudios celulares *in vitro* planteados se llevarán a cabo mediante edición del genoma (herramientas CRISPR) de células pluripotentes inducidas humanas (hiPSCs). Estas células podemos obtenerlas de controles de biobancos o bien trabajar con las células obtenidas a partir de sangre periférica de los propios pacientes. Nos permiten realizar edición genómica para imitar las variantes genómicas detectadas o bien corregirlas en el caso de ser células de pacientes. Esta modificación se lleva a cabo mediante herramientas CRISPR. Otra característica de las hiPSCs es que podemos diferenciarlas en el tipo celular de interés. Una vez hemos obtenido las células con la variante genómica de interés podemos diferenciarlas a neuronas corticales (en el caso de variaciones en TEA) lo que nos permite un abordaje funcional a fin de valorar diferencias en el funcionamiento de las neuronas con y sin la variante. Estos modelos, además de para llevar a cabo la confirmación de la afectación a nivel celular, nos sirven para valorar sobre ellas el efecto de fármacos (molécula pequeña) o bien estrategias de terapia génica con el objetivo de revertir el efecto observado. Se trata por tanto de una aproximación al diagnóstico y tratamiento de estos trastornos de forma personalizada en el marco de una medicina de precisión. Se valorará además realizar estudios de comportamiento en líneas celulares de peces a fin de ver diferencias en el comportamiento que puedan completar el papel de las variantes genómicas también a este nivel fenotípico.

Con todo ello, esperamos entender mejor las causas de los TEA y sobre todo aumentar la capacidad diagnóstica de las personas con TEA sindrómico del 25% actual a más del 30%.

Por otra parte, en las últimas actualizaciones del DSM, se han recogido las alteraciones en el procesamiento sensorial como uno de los síntomas centrales del TEA. Además de las alteraciones en la comunicación social y la presencia de patrones de comportamiento restringidos y repetitivos, la presencia de un perfil sensorial atípico en personas con diagnóstico de TEA está siendo cada vez más estudiado. Muchas personas con TEA muestran un umbral sensorial mucho más alto -atípico- que el de la población general, lo que hace que traten de buscar la experiencia de sensaciones sensoriales de una forma más elevada que las personas de su misma edad. Así mismo, hay determinados pacientes que se caracterizan por un perfil contrario, de evitación de determinadas experiencias sensoriales.

También se ha reportado que personas con diagnóstico de TEA a menudo muestran déficits en varios aspectos del funcionamiento ejecutivo, entendidas como el control inhibitorio, flexibilidad cognitiva o memoria de trabajo. Una correcta caracterización de pacientes con diagnóstico de TEA permitirá conocer más en profundidad las diferentes áreas ejecutivas alteradas en este trastorno.

Al tratarse de alteraciones en funciones también reportadas en otros Trastornos del Neurodesarrollo, nuestro objetivo es el de seguir profundizando en los perfiles sensoriales y el funcionamiento ejecutivo de personas con diagnóstico de TEA, así como establecer comparaciones con otros Trastornos del Neurodesarrollo.

COLABORACIONES: Dra. Mara Parellada y Dr. Celso Arango (Unidad de TEA, Servicio de Psiquiatría Infantil, Hospital Gregorio Marañón), Consorcio Internacional de Secuenciación de Autismo (ASC), Dra. Adriana Sampaio (Psychological Neuroscience Laboratory); Dra. Amaia Hervás (Hospital Mutua de Terrassa); Dra. Sara Cruz (Universidade Lusíada-Porto).

Objetivos:

- Identificar nuevos genes de susceptibilidad al TEA
- Determinar el papel de las regiones reguladoras de los genes involucrados en los TEA.
- Conocer el componente de variación común en los TEA
- Mejorar los métodos y la toma de decisiones diagnóstica en los casos de TEA
- Identificar marcadores neuropsicológicos que subyacen a las alteraciones ejecutivas en pacientes con TEA, y relacionar estos marcadores con el funcionamiento socioemocional de los pacientes.
- Analizar el procesamiento sensorial y el funcionamiento ejecutivo en jóvenes con diagnóstico de TEA.

Hitos a conseguir en dos años:

- Caracterizar clínica, cognitiva y fenotípicamente una muestra amplia de pacientes con TEA.
- Determinar los procedimientos diagnósticos que se deben usar para el estudio clínico de los TEA en la rutina asistencial.
- Relacionar la presencia de alteraciones ejecutivas con la existencia de perfiles sensoriales atípicos de pacientes con TEA.
- Evaluaciones de neuroimagen que permitan analizar el procesamiento sensorial de pacientes con diagnóstico de TEA,

4.- TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO DESDE UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO.

El diagnóstico clínico de los Trastornos del Espectro Autista sigue reportando dificultades para el colectivo de mujeres afectadas por el trastorno, debido al sesgo clínico de identificación del TEA con la expresión sintomatológica masculina del trastorno. La ratio diagnóstica de TEA entre hombres y mujeres se encuentra muy desbalanceada (un diagnóstico en mujeres cada cuatro diagnósticos masculinos). Esto se debe en gran parte a la existencia de un fenómeno de camuflaje de los síntomas autistas que mujeres con TEA de alto funcionamiento llevan a cabo. La ocultación o compensación de los síntomas implica que pasen desapercibidos para el personal clínico y, por ello, muchos diagnósticos se pierdan.

Es por ello que en el grupo nos hemos propuesto adaptar y validar un instrumento de valoración del efecto de camuflaje, el *Camouflaging Autistic Traits Questionnaire (CAT-Q)*, tanto en versión autoadministrada para personas adultas mayores de 16 años y una versión parental para familias de niños y niñas con TEA o sospecha de TEA de entre 12 y 18 años. La versión autoadministrada se encuentra ya validada, y la validación de la versión parental se realizará en colaboración con la creadora del cuestionario, la Dra. Laura Hull del Elizabeth Blackwell Institute at the University of Bristol, the Wellcome Trust, and the Rosetrees Trust. También contamos con la colaboración del grupo de la Dra. Amaia Hervás del Hospital Mutua de Terrassa, quienes cuentan con un grupo amplio de pacientes con diagnóstico de TEA para poder realizar la validación de los cuestionarios. Así mismo, se prevé que toda la información recogida sea útil para realizar modelos de predicción del efecto del camuflaje en función de las características cognitivas de cada paciente, algo que se realizará en colaboración con investigadores del CiTIUS.

Los estudios de camuflaje han detectado también que muchas mujeres y hombres con diagnóstico de TEA de alto funcionamiento presentan importantes problemas emocionales asociados al efecto de camuflar continuamente sus síntomas autistas. Entre otros, presentan altos niveles de síntomas depresivos y ansiosos por sentirse “impostoras”, y se han reportado ideas o comportamientos autolíticos.

En colaboración con el grupo de la Dra. Amaia Hervás se prevé realizar un estudio de las conductas e ideas autolíticas en población infantojuvenil con diagnóstico de TEA.

En estos dos años, continuaremos con la colaboración del Psychological Neuroscience Laboratory, coordinado por la Dra. Adriana Sampaio, para continuar con nuestras colaboraciones en estudios de procesamiento gestual y empatía en personas con diagnóstico de TEA.

Así mismo, se pretende extender el uso de la herramienta de evaluación del efecto del camuflaje en muestra con diagnóstico de TDAH, puesto que estudios recientes también han reportado la existencia de este fenómeno en mujeres con este diagnóstico.

COLABORACIONES: Dra. Adriana Sampaio (Psychological Neuroscience Laboratory); Dra. Amaia Hervás (Hospital Mutua de Terrassa); Dra. Sara Cruz (Universidade Lusíada-Porto); Dra. Laura Hull (Elizabeth Blackwell Institute at the University of Bristol, the

Wellcome Trust, and the Rosetrees Trust); Dra. Eva Cernadas y Dr. Manuel Delgado (CiTIUS).

Objetivos:

- Ofrecer una herramienta útil para la evaluación del efecto de camuflaje en los Trastornos del Neurodesarrollo.
- Visibilizar la problemática de las conductas e ideas autolíticas en población TEA que camuflan sus síntomas.
- Analizar el funcionamiento ejecutivo y procesamiento sensorial en hombres y mujeres con diagnóstico de TEA como predictor de conductas de camuflaje de síntomas autistas.
- Realizar una revisión sistemática del efecto del camuflaje sintomatológico en niñas y mujeres con diagnóstico de TDAH.

Hitos a conseguir en dos años:

- Adaptación y validación en población española del *Camouflaging Autistic Traits Questionnaire* (CAT-Q) versión autoadministrada y parental en castellano.
- Evaluación del efecto del camuflaje en mujeres y niñas con sospecha o con diagnóstico de TEA en muestra española y relacionarlo con su funcionamiento emocional.
- Evaluación de las ideas y conductas autolíticas en el colectivo de personas con diagnóstico de TEA que camuflan sus síntomas.

MIEMBROS DEL EQUIPO

Nombre	Correo electrónico
Ángel Carracedo Álvarez	angel.carracedo@usc.es
Monserrat Fernández Prieto	montse.fernandez.prieto@usc.es
Francisco Barros Angueira	francisco.barros@usc.es
Olalla Maroñas Amigo	olalla.maronas@hotmail.com
Pilar Caamaño García	maria.pilar.caamano.vara@sergas.es
Catarina Allegue Toscano	catarina.allegue@gmail.com
Cristina Rodríguez Fontenla	mcrisrfon@gmail.com
Raquel Cruz Guerrero	raquel.cruz@usc.es
Esther Sande Landeira	esther.sande@usc.es
José Javier Suárez Rama	josejavier.suarez@usc.es
Bea Sobrino	beatriz.sobrino@usc.es

