

### III. OTRAS DISPOSICIONES

#### MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN

**19252** *Resolución de 27 de julio de 2023, del Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, por la que se publica el Convenio con la Fundació Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta, para la promoción e impulso de la investigación en el área temática de Enfermedades Cardiovasculares.*

El Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red es un consorcio público de los previstos en los artículos 118 a 127 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público, dotado de personalidad jurídica propia y adscrito al Instituto de Salud Carlos III.

El Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red y la Fundació Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta han suscrito, con fecha 27 de julio de 2023, un convenio.

En cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 48.8 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público, se dispone su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Madrid, 27 de julio de 2023.–El Presidente del Consejo Rector del Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, Cristóbal Belda Iniesta.

**CONVENIO ENTRE EL CONSORCIO CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED (CIBER) Y LA FUNDACIÓ INSTITUT D'INVESTIGACIÓ BIOMÈDICA DE GIRONA DR. JOSEP TRUETA (IDIBGI), PARA LA PROMOCIÓ I IMPULSO DE LA INVESTIGACIÓ EN EL ÀREA TEMÀTICA DE ENFERMEDADES CARDIVASCULARES**

INTERVIENEN

De una parte, el Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red (en adelante, CIBER) con domicilio en calle Monforte de Lemos, número 5, 28029 de Madrid, y CIF G85296226, representado por doña Margarita Blázquez Herranz, con DNI núm. \*\*\*\*\*455-\*, Gerente del mismo y en virtud de las facultades que le confiere el poder notarial otorgado ante el Notario de Madrid don Santiago Cháfer Rudilla, el día 1 de febrero de 2022, con número 174 de su protocolo.

De otra parte, la Fundació Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta (en adelante, IDIBGI), con NIF G178432592, representada en este acto por doña Anna Ribas Gubau, en calidad de Gerente, con DNI \*\*\*\*\*373-\* y con domicilio en calle Dr. Castany, s/n, Parc Hosp Martí i Julià, edificio M2, 17190 de Salt (Girona) y en virtud de las facultades que le confiere el poder notarial otorgado ante el Notario de Barcelona don Jaime Agustín Justribó, el día 11 de marzo de 2021, con número 465 de su protocolo.

Las partes se reconocen recíprocamente la capacidad para la firma de este protocolo y, por este motivo,

EXPONEN

I. *Àmbit normatiu*

I. Que corresponde a la Administración General del Estado en virtud de lo establecido en el artículo 149.1.15.<sup>a</sup> de la Constitución, la competencia exclusiva sobre el fomento y coordinación general de la investigación científica y técnica.

II. La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, contempla el fomento y la promoción de la actividad investigadora en el Sistema Nacional de Salud y prevé la colaboración y participación para la ejecución de programas o proyectos de investigación.

III. El artículo 47 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público, define los convenios como aquellos acuerdos con efectos jurídicos adoptados por las Administraciones Públicas, los organismos públicos y entidades de derecho público vinculados o dependientes o las Universidades públicas entre sí.

IV. Que de acuerdo con la Orden ministerial SCO/806/2006, de 13 de marzo, por la que se aprueban las bases reguladoras para la concesión de ayudas destinadas a financiar estructuras estables de investigación cooperativa, en el área de biomedicina y ciencias de la salud, establece que los CIBER tienen como objeto:

a. Impulsar la investigación de excelencia en Biomedicina y Ciencias de la Salud que se realiza en el Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología, mediante el desarrollo y potenciación de estructuras estables de Investigación Cooperativa.

b. Promover y financiar, a través del Instituto de Salud Carlos III, la asociación estable de grupos de investigación pertenecientes a centros de investigación, en las diversas modalidades de Investigación Cooperativa en Red (Centro de Investigación Biomédica en Red y Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud), para contribuir a fundamentar científicamente los programas y políticas del Sistema Nacional de Salud en las áreas prioritarias del Plan Nacional de I+D+I.

c. Generar grandes Centros de Investigación traslacional estables, de carácter multidisciplinar y pluriinstitucional, donde se integre la investigación básica, clínica y poblacional, al objeto de desarrollar un único programa común de investigación, focalizado en ciertas patologías que son relevantes para el Sistema Nacional de Salud por su prevalencia o que, debido a la repercusión social de las mismas, son consideradas estratégicas para el mismo.

## II. Fines de las Instituciones

I. Que el IDIBGI es una entidad cuyo objetivo principal consiste en promover, desarrollar, transferir, gestionar y difundir la investigación, el conocimiento científico y tecnológico, la docencia y la formación en el ámbito de la vida y la salud, principalmente en el entorno de la ciudad de Girona.

Que el IDIBGI tiene la consideración de centro de investigación de Cataluña reconocido como centro CERCA, de conformidad con la Resolución EMC/971/2020, de 5 de mayo, de reconocimiento de diversos centros de investigación de Cataluña como centros CERCA (DOGC núm. 8133, de 14 de mayo de 2020), siéndole de aplicación el régimen jurídico para esta tipología de centros recogida en el capítulo II del título IV de la Ley 9/2022, de 21 de diciembre, de la Ciencia, y el resto de normativa de la Generalitat de Cataluña aplicable a los centros CERCA.

II. Que el CIBER es un Consorcio constituido por diversas instituciones y centros de investigación con sede social en distintas Comunidades Autónomas, el CSIC, M.P., y el Instituto de Salud Carlos III, O.A, M.P., el cual, de conformidad con el artículo 2 de sus Estatutos, es uno de los instrumentos de los que dispone la Administración para alcanzar las metas establecidas en la Estrategia Estatal y en el Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación, así como contempla que son finalidades específicas del Consorcio las siguientes:

a) La realización de programas conjuntos de investigación, desarrollo e innovación en las áreas temáticas de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Enfermedades Raras, Enfermedades Respiratorias, Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Epidemiología y Salud Pública, Salud Mental, Diabetes y Enfermedades Metabólicas y Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Fragilidad y Envejecimiento Saludable,

Enfermedades Cardiovasculares, Cáncer, Enfermedades Neurodegenerativas y Enfermedades Infecciosas.

b) Contribuir a la resolución de los problemas de la asistencia sanitaria relacionados con dichas áreas.

c) Promover la participación en actividades de investigación de carácter nacional y especialmente de las incluidas en los Programas Marco Europeos de I+D+I.

d) Promover la transferencia y la explotación económica de resultados de los procesos de investigación hacia la sociedad y en especial al sector productivo para incrementar su competitividad.

e) Promover la difusión de sus actividades y la formación de investigadores competitivos en el ámbito de cada área temática de investigación.

### III. Declaración de intenciones

Con base en los fines antes expuestos, es objetivo común a las partes impulsar la investigación, y están de acuerdo en la necesidad de colaborar de forma que se impulse y posibilite la participación de los profesionales sanitarios en los grupos de investigación, concretamente, en el área temática de Enfermedades Cardiovasculares del CIBER por lo que, deciden formalizar el presente convenio que se regirá por las siguientes

### CLÁUSULAS

#### Primera. Objeto del convenio.

El IDIBGI y el CIBER tienen como finalidad común la promoción de la Investigación Biomédica y más concretamente incentivar e incrementar la Investigación en sus centros asistenciales. De acuerdo con esta idea, el IDIBGI y el CIBER asignarán recursos y coordinarán la labor investigadora en sus centros asistenciales.

En este sentido, ambas partes impulsarán la investigación a través de la coordinación de sus estructuras, de sus conocimientos y de sus disponibilidades, impulsando la participación de los profesionales en la investigación en el área temática de Enfermedades Cardiovasculares.

#### Segunda. Proyecto de investigación.

El convenio se concreta en la colaboración conjunta a través de una línea de investigación mediante la aportación del IDIBGI de fondos al CIBER para la realización conjunta del proyecto de Investigación que se adjunta en el anexo del presente convenio.

#### Tercera. Ayudas económicas.

a) Las aportaciones económicas que se efectúen por parte del IDIBGI al CIBER se destinarán exclusivamente a la realización del Proyecto de Investigación que se adjunta en el anexo del presente convenio.

b) La colaboración en el Proyecto «Investigación traslacional en arritmias hereditarias y muerte súbita en adultos e infantes», se traducirá en la financiación de una cuantía total de 8.000 euros.

c) Del mismo modo, el CIBER aportará el uso de los medios técnicos e infraestructuras científicas, como los recursos humanos, para el desarrollo de las funciones del Proyecto de Investigación, descritas en el anexo del presente convenio, en concreto para realizar los estudios experimentales genéticos, electrofisiológicos y el análisis de los factores modificadores del fenotipo asociados a la muerte súbita, valorados en un total de 12.000 euros.

Cuarta. *Comisión de Seguimiento.*

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 49.f) de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público, las partes acuerdan la creación de una Comisión de Seguimiento para la vigilancia y control de la ejecución del convenio y de los compromisos adquiridos por los firmantes.

La composición de la Comisión de Seguimiento será la siguiente:

A) En representación del CIBER:

- La persona titular de la Gerencia del CIBER, o persona en quien delegue.
- La persona responsable de convenios del CIBER, o persona en quien delegue.
- Un Investigador o Investigadora Principal del CIBER, o persona en quien delegue.

B) En representación del IDIBGI:

- La persona titular de la Gerencia del IDIBGI, o persona en quien delegue.
- La persona Responsable del Departamento de Jurídico, o persona en quien el delegue.
- El Investigador o Investigadora principal del proyecto, o persona en quien delegue.

El funcionamiento de este órgano paritario y colegiado se adecuará a lo indicado en los artículos 15 a 22 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público. La Comisión se reunirá como mínimo una vez cada doce meses y, en todo caso, cuando lo solicite una de las partes.

Quinta. *Obligaciones de las partes.*

La cantidad que el IDIBGI transferirá al CIBER es por un importe de 8.000 euros.

Dicha cuantía no incluye IVA pues las cantidades a aportar por el IDIBGI no lo son en concepto de contraprestación directa y equivalente a los servicios a prestar por el CIBER, sino que tienen como finalidad coadyuvar a la consecución del objeto común y a los fines del presente convenio establecidos en las cláusulas primera y segunda.

El CIBER, por su parte, realizará las funciones descritas en la cláusula tercera, apartado c). Se estima que la cuantificación del gasto en el que incurre CIBER, con ocasión de este convenio, es de 12.000 euros.

Sexta. *Seguimiento y justificación económica de las ayudas concedidas.*

1. La Comisión de Seguimiento cuya composición se establece en la cláusula cuarta de este convenio será la encargada de velar por su cumplimiento y desarrollo.

2. El presente convenio no instrumenta la concesión de una subvención, de conformidad con la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones.

3. El IDIBGI efectuará la transferencia de la cantidad citada en la cláusula tercera al CIBER, a partir de la entrada en vigor de este convenio.

4. El CIBER presentará al IDIBGI, antes del 31 de marzo del ejercicio presupuestario inmediatamente posterior a la entrada en vigor del convenio, una certificación conforme la transferencia ha sido destinada a la financiación de los objetivos del Proyecto, detallados en la cláusula segunda de este convenio.

5. El CIBER deberá comprobar las justificaciones que correspondan a las Instituciones beneficiarias de las ayudas del Proyecto, y cuando proceda ponerlas a disposición del IDIBGI, y de los respectivos órganos de fiscalización y control de cuentas, según lo establecido en la Ley 47/2003, de 26 de noviembre, General Presupuestaria.

6. El CIBER se compromete a respetar la normativa vigente y a cumplir con las obligaciones que le imponen las disposiciones aplicables a la realización del Proyecto científico comprendiendo la cumplimentación de cualquier notificación y/o comunicación preceptiva y obtención de cualquier autorización que deba recabarse, ya sea de las autoridades sanitarias o de los responsables de los centros sanitarios. Si así se fija en el

proyecto, será imprescindible la firma del Consentimiento Informado previo de cada paciente.

Séptima. *Cotitularidad de los estudios.*

Las publicaciones que se deriven del desarrollo de este convenio deben explicitar el origen de la financiación. La utilización y difusión de otros resultados de la investigación diferentes a las publicaciones científicas se hará de común acuerdo entre las partes.

Los derechos de propiedad intelectual que puedan derivar de este convenio se repartirán conforme se establezca en un acuerdo específico suscrito al efecto por las partes señaladas.

En cualquier caso, se respetará el derecho moral de los investigadores a constar como autores o inventores.

Octava. *Relación laboral entre las partes.*

La colaboración no implica relación laboral alguna con cualquiera de las partes que firman este convenio, y se basa en los principios de buena fe y de eficacia para que la labor investigadora pueda ser realizada con éxito.

Novena. *Eficacia, prórroga y modificación.*

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 48.8 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público, el presente convenio resultará eficaz una vez inscrito en el Registro Electrónico estatal de Órganos e Instrumentos de Cooperación del sector público estatal y tendrá una vigencia inicial de un año, pudiendo prorrogarse de forma expresa por las partes antes del vencimiento de su eficacia inicial o, en su caso, de sus prórrogas. El plazo máximo total de la duración del conjunto de las prórrogas del convenio no podrá exceder de cuatro años adicionales al de su vigencia inicial de conformidad con lo dispuesto en el artículo 49.h) de la citada ley. Así mismo, el convenio será publicado en el «Boletín Oficial del Estado».

En el caso de que por mutuo acuerdo se decida la prórroga, dicha decisión deberá contar previamente con un informe en el que se ponga de manifiesto los beneficios de dicha prórroga en relación con el desarrollo del proyecto.

Las partes firmantes podrán modificar los términos del presente convenio en cualquier momento, mediante acuerdo unánime de todos ellos, que se reflejará en una adenda al mismo.

Décima. *Jurisdicción.*

Las dudas y controversias que surjan con motivo de la interpretación y aplicación del convenio que no puedan ser resueltas de forma amigable, por acuerdo de las partes en el seno de la Comisión de Seguimiento prevista en la cláusula cuarta, se resolverán de conformidad con las normas reconocidas por el Derecho y ante la jurisdicción contenciosa-administrativa.

Undécima. *Naturaleza jurídica.*

El presente convenio se rige por lo dispuesto en el capítulo VI del título preliminar de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público.

Duodécima. *Protección de datos.*

Las partes se comprometen a tratar los datos de carácter personal a que, en su caso, tengan acceso o sean objeto de cesión en el marco de aplicación del presente convenio, de conformidad con lo que dispone el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo

que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (Reglamento General de Protección de Datos), y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales

Las Partes informan a los intervinientes de que los datos personales que figuran en este convenio y los que se deriven de la relación, serán tratados por las Partes con la finalidad de mantenimiento de la relación y según las estipulaciones del apartado objeto.

La base jurídica para el tratamiento de los datos es el artículo 6.1.b) del RGPD, en concreto la correcta ejecución del contrato firmado entre las Partes. Es necesario facilitar dichos datos pues en caso contrario no sería posible gestionar la relación.

Los datos se conservarán de forma indefinida, mientras se mantenga la relación y en cualquier caso en cumplimiento de plazos legales de prescripción que le resulten de aplicación.

Los interesados pueden ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, supresión, portabilidad y la limitación u oposición dirigiéndose por escrito a los domicilios de cada una de las Partes que figuran en el encabezado del presente convenio.

Asimismo, los interesados tienen derecho a reclamar ante la Autoridad de Control (Agencia Española de Protección de Datos: [www.aepd.es](http://www.aepd.es)).

Los datos de contacto a estos efectos son los siguientes:

Para el IDIBGI:

Dirección: Calle Dr. Castany, s/n, edifici M2, Parc Hospitalari Martí i Julià, 17190 Salt (Girona). Teléfono: (+34) 872 98 70 87. Email: [transparencia@idibgi.org](mailto:transparencia@idibgi.org). Delegado de Protección de Datos: [dpd@ticsalutsocial.cat](mailto:dpd@ticsalutsocial.cat).

Para el CIBER:

Dirección: Instituto de Salud Carlos III, avenida Monforte de Lemos, número 5, 28029, pabellón 11. Delegado de Protección de Datos: [info@ciberisciii.es](mailto:info@ciberisciii.es).

Decimotercera. *Causas de extinción y resolución.*

El presente convenio se extingue por el cumplimiento de las actuaciones que constituyen su objeto o por incurrir en causa de resolución.

Son causas de resolución del presente convenio:

- El acuerdo unánime de todos los firmantes.
- La expiración del plazo de eficacia inicial o, en su caso, de cualquiera de sus prórrogas.
- El incumplimiento de las obligaciones y compromisos asumidos por parte de alguno de los firmantes. En este caso, cualquiera de las partes podrá notificar a la parte incumplidora un requerimiento para que cumpla en un determinado plazo con las obligaciones o compromisos que se consideran incumplidos. Este requerimiento será comunicado al responsable del mecanismo de seguimiento, vigilancia y control de la ejecución del convenio y a otra parte firmante. Si transcurrido el plazo indicado en el requerimiento persistiera el incumplimiento, la parte que lo dirigió notificará a la otra parte firmante la concurrencia de causa de resolución y se entenderá resuelto el convenio. La resolución del convenio por esta causa podrá conllevar la indemnización de los perjuicios causados cuando así lo determine la comisión de seguimiento a que se refiere la cláusula cuarta del presente convenio.
- Denuncia unilateral de cualquiera de las partes, para lo cual es suficiente un preaviso de tres meses.
- Por decisión judicial declaratoria de la nulidad del convenio.

Y en prueba de conformidad, firman el presente convenio en Madrid, el 27 de julio de 2023.–La Gerente del CIBER, Margarita Blázquez Herranz.–La Gerente del IDIBGI, Anna Ribas Gubau.

## ANEXO I

**Investigación traslacional en arritmias hereditarias y muerte súbita en adultos e infantes**

La muerte súbita cardíaca (MSC) afecta a ~800.000 personas cada año y es una causa muy importante de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental. Los estudios epidemiológicos han confirmado que los determinantes hereditarios juegan un papel fundamental en la MSC. Actualmente se conocen dos grandes grupos de enfermedades genéticas asociadas a la muerte súbita: Las miocardiopatías, o alteraciones del tejido cardíaco, causadas por alteraciones en proteínas estructurales (sarcoméricas, desmosómicas y citoesqueléticas) y canalopatías o arritmias hereditarias en un corazón estructuralmente normal, causadas por alteraciones en las proteínas que controlan el sistema eléctrico cardíaco (canales iónicos). Las arritmias hereditarias pueden causar el síndrome de muerte súbita inexplicable (SUDES), el síndrome de muerte súbita del lactante (SIDS) y el síndrome de muerte súbita en la epilepsia (SUDEP), muertes que quedan sin explicación después de una autopsia completa. Todas estas enfermedades genéticas suelen afectar a jóvenes, a menudo deportistas, y hasta en un 50 % de los casos, la muerte súbita es la primera y única manifestación de la enfermedad.

En los últimos años, la genética se está utilizando como herramienta diagnóstica, dado que los resultados genéticos pueden complementar la evaluación clínica y proporcionar un diagnóstico, y actuar con estrategias preventivas para el paciente y sus familiares.

*Objetivos*

El objetivo principal del proyecto es redefinir las estrategias actuales en arritmias cardíacas hereditarias para mejorar el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la muerte súbita, contribuyendo así a la solución de este importante problema.

Para conseguirlo, el proyecto se propone cuatro objetivos: los dos primeros serán desarrollados por CIBER, y el tercero y cuarto, por IDIBGI.

Objetivo 1. Identificación sistemática de variantes genéticas causales y moduladores en arritmias hereditarias.

A) Variabilidad genética en exones. Usando un panel patentado (panel MS), primero investigaremos la presencia de alteraciones genéticas (es decir, SNV, indels y variantes estructurales) en los límites de exones e intrones-exones. Nuestro panel ha sido validado y tiene la calidad necesaria para la detección de grandes reordenamientos genéticos (CNVs), como ya ha sido publicado por nuestro grupo. El panel se utilizará para determinar la prevalencia de variantes genéticas en la población de pacientes.

B) Variabilidad genética en regiones reguladoras. La alteración de la expresión génica por variantes en sus regiones reguladoras podría causar o modular el riesgo de MSC. Hemos desarrollado un enfoque rápido, simplificado y rentable para el estudio específico de variantes genéticas en regiones reguladoras (Regulome-seq). Por lo tanto, buscaremos variantes genéticas que afecten a elementos reguladores en cis utilizando un panel propietario (panel MSreg).

C) Identificación de nuevos genes asociados a la ECF. Si no identificamos variantes causales con las estrategias mencionadas anteriormente, procederemos a la secuenciación del genoma (WGS) en algunas familias seleccionadas para identificar nuevos genes asociados con la ECF.

Objetivo 2. Investigación funcional de la causalidad.

A) Evaluación electrofisiológica de la causalidad genética y la influencia de la genética en el fenotipo celular. Usaremos cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas (iPS-CM) para estos experimentos. Las variantes genéticas

seleccionadas detectadas en el objetivo 1 serán investigadas para definir su causalidad. Para definir la variabilidad del fenotipo, estudiaremos miembros de familias con grandes diferencias en el fenotipo.

B) Evaluación de la expresión génica debida a variantes genéticas en las regiones reguladoras. Las variantes identificadas se investigarán con ensayos de promotor/enhancer para evaluar si afectan la funcionalidad de la supuesta región reguladora. Aquellas variantes que afecten significativamente a la actividad del promotor serán examinadas en células iPS editadas con tecnología CRISPR/Cas9.

Objetivo 3. La transferencia de los descubrimientos de la investigación a la práctica clínica.

A) Determinar el papel de un estudio genético completo en la valoración del riesgo de muerte súbita. Las guías clínicas actuales recomiendan la detección genética de un número limitado de genes. Mediante el uso de un panel NGS, nuestro grupo ha demostrado que la tasa de detección de variantes patogénicas se puede aumentar hasta en un 40% en casos de MSC. Nuestra intención es proporcionar más evidencia de si se deben incorporar más análisis genéticos en el diagnóstico clínico.

B) Mejorar la definición de patogenicidad. Para continuar avanzando en la comprensión clínica de la causalidad y la variabilidad genética, es necesario combinar datos de investigaciones clínicas, genéticas y funcionales, así como análisis de segregación familiar. Esta información es fundamental para definir el nivel de patogenicidad de las variantes genéticas. Previamente hemos sugerido una puntuación de patogenicidad para las variantes asociadas a la MSC, que validaremos clínicamente incorporando un mayor número de casos en el análisis.

Objetivo 4. Identificación de factores genéticos, fisiológicos y/o ambientales moduladores del fenotipo.

La miocardiopatía arritmogénica (MCA) es una enfermedad hereditaria asociada con la MSC. La MCA se caracteriza por ser una patología progresiva presentar una marcada variabilidad en la expresión del fenotipo y penetrancia incompleta. Sin embargo los factores que determinan esta variabilidad son aún desconocidos. Nuestra hipótesis es que la gravedad clínica de la MCA; el fenotipo celular y los mecanismos moleculares implicados dependen de una combinación de factores genéticos y fisiológicos/ambientales. Los objetivos principales son identificar qué factores determinan el fenotipo de MCA, la variabilidad de la gravedad e investigar nuevas dianas terapéuticas.

A) Comprender las bases moleculares básicas de la enfermedad. Los estudios se centraron en la variabilidad genéticamente determinada, con el objetivo de dilucidar si existen vías moleculares específicas de genes, que no solo desencadenan el fenotipo celular de MCA, sino también su expresividad fenotípica variable. Examinaremos a fondo el perfil transcriptómico en modelos celulares MCA desmosómicos editados con CRISPR para evaluar más a fondo las alteraciones funcionales.

B) Esclarecer el solapamiento molecular y funcional entre genes desmosomales. Basado en los hallazgos descritos en el perfil transcripcional. Realizaremos estudios *in vitro* para investigar cómo las vías moleculares enriquecidas en el fenotipo MCA se traducen en alteraciones funcionales, especialmente vías novedosas con potencial para nuevas dianas terapéuticas.

C) Determinar cómo los factores que modulan el desarrollo y la progresión del fenotipo. Nuestro objetivo es profundizar nuestra comprensión de los moduladores fisiológicos y ambientales. Sin embargo, la razón que subyace a esta diferencia aún es muy desconocida. Proponemos abordar este desafío mediante el estudio de dos cohortes de individuos: las familias que estamos siguiendo actualmente en la Unidad de Cardiopatía Familiar, así como nuestra cohorte de muerte súbita por debajo de los cincuenta años.