

III. OTRAS DISPOSICIONES

MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES

- 5513** *Resolución de 10 de marzo de 2025, del Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, por la que se publica el Convenio con la Federación Española de Enfermedades Raras y la Fundación Federación Española de Enfermedades Raras, para la promoción y ejecución del proyecto «Caracterización del envejecimiento celular acelerado como diana terapéutica para la fenilcetonuria».*

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, FEDER y Fundación FEDER han suscrito con fecha 10 de marzo de 2025 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, 10 de marzo de 2025.—La Presidenta del Consejo Rector del Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, Marina Anunciación Pollán Santamaría.

CONVENIO ENTRE EL CONSORCIO CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED (CIBER), FEDER Y FUNDACIÓN FEDER, PARA LA PROMOCIÓN Y EJECUCIÓN DEL PROYECTO «CARACTERIZACIÓN DEL ENVEJECIMIENTO CELULAR ACELERADO COMO DIANA TERAPÉUTICA PARA LA FENILCETONURIA»

En Madrid, el 10 de marzo de 2025.

INTERVIENEN

De una parte, el Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red (en adelante, CIBER) con domicilio en la Calle Monforte de Lemos, número 5, 28029 de Madrid y NIF G85296226, representado por doña Margarita Blázquez Herranz, con DNI núm. ****3455-*, gerente del mismo y en virtud de las facultades que le confiere el poder notarial otorgado ante el Notario del Ilustre Colegio de Madrid, don Santiago Cháfer Rudilla, el día 1 de febrero de 2022, con el número ciento setenta y cuatro de su protocolo.

De otra parte, la Federación Española de Enfermedades Raras (en adelante, FEDER), con domicilio la calle Pamplona, 32, CP: 28039 de Madrid y NIF G91018549, representada en este acto por doña Fidela Mirón Torrente, con DNI ****7988-*, en calidad de miembro de la Junta Directiva y representante legal y en virtud de las facultades que le confiere la escritura de poder otorgada ante el Notario del Ilustre Colegio de Murcia, don Patricio Chamorro Gómez, con fecha diez de agosto de dos mil veintidós y número de protocolo 1897/2022.

Y, de otra parte, la Fundación de la Federación Española de Enfermedades Raras (en adelante, Fundación FEDER), con domicilio calle Pamplona, 32, CP: 28039 de Madrid y NIF G91533596, representada en este acto por don Juan Carrión Tudela, con DNI ****8420-*, en calidad de Presidente y en virtud de las facultades que le confiere el Modelo de certificación de acuerdos del Patronato ante el Notario del Ilustre Colegio de Murcia, don Patricio Chamorro Gómez con fecha once de octubre de dos mil veinticuatro y número de asiento 548 de la sección 2.ª del libro indicador.

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

EXPONEN

I. Ámbito normativo

I. Que corresponde a la Administración General del Estado en virtud de lo establecido en el artículo 149.1.15 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, por la que se regula la 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 o con sujetos de derecho privado para un fin común.

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 Fundación FEDER, es una organización sin ánimo de lucro que tiene como fin el contribuir al desarrollo y mejora de las condiciones de vida de las personas afectadas por enfermedades raras, a través de la promoción y apoyo a programas de investigación.

II. Que FEDER es una entidad sin ánimo de lucro, independiente y cuya misión es representar a las personas con enfermedades poco frecuentes, agrupando más de 400 asociaciones de pacientes de más de 1.500 patologías distintas. Tiene como fines generales contribuir al desarrollo y mejora de las condiciones de vida de las personas afectadas por enfermedades raras, a través de sus proyectos y servicios.

III. 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., siendo el CIBER, de conformidad con el artículo 2 de sus estatutos CIBER, uno de los instrumentos de los que dispone la Administración para alcanzar las metas establecidas en la Estrategia Estatal y en el Plan

Estatad de Investigación Científica y Técnica y de Innovación, así como contempla que son actividades 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 promueva y ejecute el proyecto «Caracterización del envejecimiento celular acelerado como diana terapéutica para la fenilcetonuria», por lo que, deciden formalizar el presente convenio que se registrá por las siguientes

CLÁUSULAS

Primera. *Objeto del convenio.*

Fundación FEDER, FEDER 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, Fundación FEDER, FEDER y el CIBER asignarán recursos para el correcto desarrollo del proyecto denominado «Caracterización del envejecimiento celular acelerado como diana terapéutica para la fenilcetonuria», tal y como se detalla en el anexo.

Segunda. *Proyecto de investigación.*

El convenio se concreta en la colaboración conjunta a través de una línea de investigación mediante la aportación de Fundación FEDER de fondos al CIBER para la realización 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 de Fundación FEDER al CIBER se destinarán exclusivamente a la realización del Proyecto de Investigación que se adjunta en el anexo del presente convenio y no se utilizarán para gastos generales institucionales y/o gastos de gestión, cualesquiera fueran.
- b) La colaboración en el Proyecto de Investigación «Caracterización del envejecimiento celular acelerado como diana terapéutica para la fenilcetonuria», será financiado por la Fundación FEDER, por una cuantía total de veintidós mil quinientos euros (22.500,00 €).
- c) FEDER se encargará de acompañar al movimiento asociativo de enfermedades raras, en que se integran las principales asociaciones de referencia en la enfermedad de fenilcetonuria, y que forman parte de la Federación, para que conozcan el proyecto en

sus diferentes fases y ayudarles en el manejo de sus expectativas a través de los servicios de atención de FEDER. Esta aportación está valorada en un total de dos mil quinientos euros.

d) Del mismo modo, el CIBER aportará el uso de los medios técnicos e infraestructuras científicas para el proyecto de Investigación, descritas en el anexo del presente convenio, en concreto: la caracterización clínica de pacientes para establecer grupos de trabajo, establecer los niveles de neurodegeneración, realizar ensayos relacionados con la función mitocondrial, y preparar las muestras para la obtención de ácidos nucleicos. Todas estas aportaciones están valoradas en un total de veintidós mil quinientos 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 los convenios del CIBER, o persona en quien delegue.

B) En representación de FEDER:

- El presidente de FEDER, o persona en quien delegue.
- La persona responsable del eje de Transformación Social de FEDER, o persona en quien delegue.

C) En representación de Fundación FEDER:

- El presidente de Fundación FEDER, o persona en quien delegue.
- El tesorero de Fundación FEDER, 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.

Quinta. Obligaciones de las partes.

La cantidad que Fundación FEDER transferirá al CIBER será por un importe de veintidós mil quinientos euros (22.500,00€) que se utilizará íntegra y exclusivamente para sufragar los gastos asociados al proyecto que se especifican en el anexo, sin que ésta pueda ser utilizada para otros fines.

Dicha cuantía no incluye IVA pues las cantidades a aportar por Fundación FEDER 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.

FEDER y el CIBER por su parte, realizarán las funciones descritas en la cláusula tercera apartados c) y d), respectivamente. Se estima que la cuantificación de gasto en el que incurren FEDER y CIBER, con ocasión de este convenio, es por un importe de 2.500 euros, y 22.500 euros respectivamente.

Asimismo, el CIBER se compromete a entregar a Fundación FEDER los siguientes informes:

- Un informe detallado de los estudios realizados y de las conclusiones del proyecto en los tres meses siguientes a la finalización del proyecto, excluyéndose de dicho informe, si así se considera, aquella información que sea susceptible de protección

industrial. En cualquier caso, toda la información de carácter científico suministrada por el CIBER a FEDER y a la Fundación FEDER, será considerada confidencial y no podrá ser divulgada a terceros sin el permiso expreso del CIBER y el coordinador del proyecto.

– Un informe de gastos firmado por el responsable de la gestión económica del centro investigador dentro de los tres meses siguientes a la finalización del proyecto.

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. Fundación FEDER efectuará la transferencia de la cantidad fijada en la cláusula tercera al CIBER, a los 30 días de que este convenio sea eficaz.

4. El CIBER deberá comprobar las justificaciones que correspondan a las Instituciones beneficiarias de las ayudas del Proyecto, y cuando proceda ponerlas a disposición de Fundación FEDER, 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.

5. 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. Titularidad 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 derivados de este convenio se repartirán entre las partes de la siguiente forma: CIBER 100 %.

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 duración de un año, pudiendo prorrogarse de forma expresa por las partes antes del vencimiento de su duración 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 eficacia 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».

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 mismo que no puedan ser resueltas en el seno de la Comisión de Seguimiento prevista en la cláusula cuarta del convenio, se resolverán de conformidad con las normas reconocidas por el Derecho y ante la jurisdicción contencioso-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.

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.
- El transcurso del plazo de vigencia del convenio sin haberse acordado la prórroga del mismo.
- 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 la otra parte firmante. Si transcurrido el plazo indicado en el requerimiento persistiera el incumplimiento, la parte que lo dirigió notificará a la parte firmante la concurrencia de causa de resolución y se entenderá resuelto el convenio. La resolución del convenio por esta causa de incumplimiento por parte de alguno de los firmantes de cualquier obligación o compromiso que hubiera asumido en este convenio conllevará la indemnización de los perjuicios causados, cuya cuantía y criterios de determinación corresponderán a 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. La resolución del convenio por esta causa de denuncia unilateral de cualquiera de las partes conllevará la indemnización de los perjuicios causados, cuya cuantía y criterios de determinación corresponderán a la comisión de seguimiento a que se refiere la cláusula cuarta del presente convenio.
- Por decisión judicial declaratoria de la nulidad del convenio.

Y en prueba de conformidad, firman electrónicamente el presente convenio en Madrid, el 10 de marzo de 2025.–La Gerente del CIBER, Margarita Blázquez Herranz.–El Presidente de Fundación FEDER, Juan Carrión Tudela.–La representante legal de FEDER, Fidela Mirón Torrente.

ANEXO

Título: Caracterización del envejecimiento celular acelerado como diana terapéutica para la fenilcetonuria.

Centro de realización: Fundación de Investigación Clínic Barcelona-Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

Investigadora Principal: Glòria Garrabou.

Enfermedad rara: fenilcetonuria (OMIM 261600, ORPHA:716).

1. Resumen de la propuesta

La fenilcetonuria (PKU, ORPHA:716) es una enfermedad metabólica hereditaria causada por una deficiencia en la enzima fenilalanina hidroxilasa. Esta enzima convierte la fenilalanina (Phe) en tirosina (Tyr) utilizando tetrahidrobiopterina (BH4) como cofactor. La PKU es la hiperfenilalaninemia (HPA) más frecuente y presenta una alta variabilidad genotípica debido a la existencia de más de 600 mutaciones responsables asociadas. El diagnóstico neonatal precoz y un riguroso control dietético son fundamentales para prevenir la acumulación de Phe y la consiguiente neuro/cardiotoxicidad. Esto permite que los pacientes alcancen la edad adulta con complicaciones menos severas. No obstante, la base molecular del envejecimiento neuro/cardiovascular prematuro sigue siendo desconocida. El hipermetabolismo y el envejecimiento celular prematuro se han asociado, en otras enfermedades metabólicas (como las mitocondriales), a deterioro de la salud neurológica y cardiovascular en edades precoces, sin embargo, hasta la fecha, no se han evaluado en la primera generación de pacientes con PKU que alcanzan la edad adulta.

El objetivo es evaluar el hipermetabolismo y el envejecimiento celular acelerado como factores causales de la variabilidad fenotípica presente en la PKU, atendiendo a la penetrancia de la mutación, la dieta y la respuesta al tratamiento y del envejecimiento clínico precoz (neuro/cardiovascular) de estos pacientes. Para ello, se medirán varios parámetros moleculares en una cohorte pediátrica y adulta de PKU: estrés oxidativo, neurodegeneración, disfunción mitocondrial, y longitud de telómeros. La integración de toda esta información molecular junto con datos clínicos previamente recogidos (sobre el estado de salud neurodegenerativa/cardiovascular) permitirá crear un perfil biológico integral. Este perfil será de gran utilidad para desarrollar terapias nutracéuticas antienvjecimiento destinadas a mejorar la calidad de vida de los pacientes con PKU.

2. Hipótesis y objetivos

La hipótesis de este trabajo parte de la base de que la población de pacientes con PKU presentan un hipermetabolismo que va a contribuir a un envejecimiento celular prematuro. La propuesta postula que la desregulación asociada a esta alteración podría tener un impacto negativo sobre los niveles de estrés oxidativo, la neurodegeneración, la función mitocondrial y los sistemas de mantenimiento de la información genética como la longitud de telómeros. Estos factores contribuirán a acelerar los niveles de envejecimiento celular. La alteración de estos factores podría explicar, al menos en parte, la gravedad y/o progresión de la enfermedad, la penetrancia de la mutación o la variabilidad en la respuesta al tratamiento. Todo ello abre la puerta al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas que puedan servir para mejorar la esperanza y calidad de vida de los pacientes con PKU.

El objetivo principal de este estudio es demostrar la presencia de envejecimiento celular prematuro en sujetos con PKU, tanto pediátricos como adultos, y establecer relaciones causales con factores conocidos de una cohorte PKU para explicar la

variabilidad fenotípica, incluyendo la penetrancia de la mutación, presente en la enfermedad. Los objetivos específicos son:

1. Medir el estrés oxidativo (balance pro y antioxidante) en suero y células mononucleares de sangre periférica (CMSPs).
2. Determinar la presencia de neurodegeneración mediante la cuantificación de marcadores solubles en suero.
3. Cuantificar disfunción mitocondrial midiendo los niveles de sirtuínas/mitoquinas en suero.
4. Estudiar los sistemas de mantenimiento de la información genética a través de la determinación de la longitud telomérica para establecer el nivel de envejecimiento celular en muestras de CMSPs.
5. Generar un perfil biológico con todos los resultados generados del cumplimiento de los objetivos anteriores que permita una mejor caracterización de los pacientes y definir opciones terapéuticas individualizadas de acuerdo a estos. Correlacionar los datos del presente proyecto con información clínica de esta misma cohorte ya disponible.

El objetivo final de la presente propuesta es confirmar que los parámetros estudiados (estrés oxidativo, neurodegeneración, disfunción mitocondrial y sistemas de mantenimiento de la información genética, incluyendo telómeros) y el perfil biológico resultante podrían explicar, al menos en parte, la variabilidad fenotípica presente en la PKU.

3. Metodología

Esta propuesta incluye a una cohorte que agrupa a gran parte de la población PKU de Cataluña (PKU.CAT). Puesto que se trata de una patología minoritaria, la inclusión en el estudio de una población grande garantiza la obtención de resultados representativos y valiosos, no solo para las instituciones implicadas en el proyecto, sino también para los afectados del resto del Estado. El estudio del envejecimiento celular prematuro a través de las distintas variables ofrece un enfoque novedoso para el estudio de la etiopatogenia de la PKU y genera nuevas opciones terapéuticas para esta y otras patologías metabólicas, que son difíciles de abordar debido a su baja prevalencia.

A. Diseño: Retrospectivo, mediante la colección asociada al proyecto que incluye a la cohorte de estudio, Marató de TV3, Código: 202014-30. El trabajo incluye análisis transversal (casos vs. controles, adultos y pediátricos).

B. Sujetos de estudio:

- i. Sujetos pediátricos: menores de edad diagnosticados de PKU o HPA, con y sin tratamiento de suplementación con BH4 (n=15 por grupo hasta los 60 sujetos totales).
- ii. Sujetos adultos: mayores de edad con diagnóstico de PKU o HPA, con y sin tratamiento de suplementación con BH4 (n=15 por grupo hasta los 60 sujetos totales).
- ii. Sujetos controles pediátricos y adultos: individuos libres de enfermedad y pareados por edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) y nivel de estudios. Esta población servirá para establecer los rangos de normalidad de las distintas variables.

C. Muestras pertenecientes a la colección de la cohorte PKU.CAT.

D. Variables. Las variables están asociadas a un objetivo específico y, de forma integrada validarán/refutarán nuestra hipótesis.

Para todos los pacientes, y controles pareados (por edad, sexo, IMC y nivel de estudios) en el momento de la inclusión se registrará: demografía, condición médica, medicación actual, altura, peso y presión sanguínea. En el grupo PKU también se recogerán datos relacionados con las concentraciones de Phe a lo largo de la vida, respuesta a BH4, así como el tipo de nutrición y suplementación que llevan a cabo.

- i. Caracterización del estrés oxidativo. Se realizará un análisis de la capacidad pro/antioxidante para medir el balance de estrés oxidativo.

- ii. Identificación la presencia de neurodegeneración mediante la detección de marcadores solubles en plasma a través de ensayos multiplex.
 - iii. Caracterización de la disfunción mitocondrial.
 - iv. Caracterización de los sistemas de mantenimiento de la información genética a través de la determinación de la longitud telomérica.
 - v. Análisis según severidad/evolución, respuesta a dieta y a tratamiento con BH4, para la generación del perfil biológico.
- E. Análisis de datos.
- F. Cálculo del tamaño de la muestra.

4. Bloques de trabajo

De acuerdo con los objetivos presentados, se prevé que el proyecto se ejecute en cuatro bloques:

1. Primer bloque. Caracterización clínica de pacientes para establecer los grupos de trabajo. Además, se realizarán los estudios relacionados con el estrés oxidativo en las poblaciones pediátricas y adultas de la cohorte. Se calcularán los balances pro/antioxidante y se correlacionarán los resultados con aspectos moleculares y clínicos de la cohorte.

2. Segundo bloque. Estudios relacionados con la neurodegeneración. Se establecerán los niveles de neurodegeneración en las poblaciones pediátricas y adultas. Además, se correlacionarán estos parámetros con las características moleculares resultantes del bloque 1 y la clínica de la población.

Los resultados derivados de los dos primeros bloques se presentarán en un congreso nacional/internacional.

3. Tercer bloque. Ensayos relacionados con la función mitocondrial. Generación del perfil de deterioro mitocondrial en las poblaciones pediátricas y adultas de la cohorte. Estos resultados se relacionarán con los obtenidos en los bloques de estrés oxidativo (bloque 1) y neurodegeneración (bloque 2), así como con los aspectos clínicos que definen a la cohorte.

4. Cuarto bloque. Preparación de las muestras para la obtención de los ácidos nucleicos. Se llevarán a cabo los estudios de acortamiento de telómeros que permitan determinar los niveles de envejecimiento. Estos resultados se correlacionarán con los obtenidos en los bloques anteriores (1, 2 y 3) y la clínica de los pacientes.

Finalmente, se preparará un manuscrito que recoja los resultados derivados de la ejecución del proyecto y que será publicado en una revista de acceso abierto con el mayor factor de impacto posible.

5. Cronograma

Tareas	Meses	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Bloque 1	Caracterización clínica PKU.												
	Determinación de estrés oxidativo.												
	Correlación con la clínica de la cohorte.												
Bloque 2	Detección de neurodegeneración.												
	Integración y correlación con clínica.												
Bloque 3	Estudio de la disfunción mitocondrial.												
	Correlación con datos moleculares y clínicos.												

Tareas	Meses	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Bloque 4	Aislamiento de ácidos nucleicos.												
	Determinación acortamiento telómeros.												
	Integración de toda la información.												

6. Presupuesto

Concepto	Importe - Euros
Fungible.	18.400
Bloque 1: Determinación del estrés oxidativo.	2.710
Bloque 2. Valoración de la neurodegeneración.	6.375
Bloque 3. Establecimiento de la disfunción mitocondrial.	4.155
Bloque 4. Estudio del acortamiento de telómeros.	5.160
Viajes y dietas.	1.350
Presentación de los resultados en un congreso nacional/internacional.	1.350
Gastos derivados de la publicación en una revista Open Access.	2.750
Presupuesto total.	22.500