

**CONVENIO ESPECIFICO DE COLABORACIÓN ENTRE EL CONSORCIO CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED (CIBER) y EL INSTITUTO DE INVESTIGACION BIOSANITARIA DE GRANADA (ibs.GRANADA), PARA LA PROMOCIÓN E IMPULSO DE LA INVESTIGACIÓN EN EL ÁREA TEMATICA DE EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA.**

En Madrid, a 30 de septiembre de 2015

**INTERVIENEN**

De una parte, el Centro de Investigación Biomédica en Red, con domicilio en c/ Monforte de Lemos número 5, 28029 de Madrid y CIF G85296226, representado por   
gerente del mismo y en virtud de las facultades que le confiere el poder notarial otorgado ante el notario de Madrid,   
el día 15 de noviembre de 2012, con número tres mil seiscientos noventa y ocho de su protocolo (en adelante CIBER).

De otra parte, el Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (en adelante ibs.GRANADA) está constituido en el seno de la Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental (en adelante FIBAO) que ostenta su titularidad jurídica y actúa como Entidad Gestora del Instituto, representada en este acto por D.   
y con domicilio social en Avda. Fuerzas Armadas 2, 18014 Granada y domicilio postal en C/ Dr. Azpitarte nº4, 4ª planta 18012 Granada y en virtud de las facultades que le confiere los poderes otorgados ante el Notario de Granada   
en fecha 23 de Febrero de 2012.

Las partes se reconocen recíprocamente la capacidad para la firma de este Protocolo 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. Que el artículo 106.2 de la Ley General de Sanidad establece que, la investigación en biomedicina y en ciencias de la salud, habrá de desarrollarse principalmente en función de la política nacional de investigación y la política nacional de salud.
- III. La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación científica, 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.
- IV. El artículo 25 de La ley 49/2.002 de 23 de Diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo, define los convenios de colaboración empresarial en actividades de Interés General.
- V. 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 **ibs.GRANADA** es una entidad cuya misión es la de desarrollar y potenciar un espacio científico multidisciplinar en biomedicina donde se desarrollen proyectos de investigación que integren a grupos básicos con otros cuyos objetivos trascienden hacia una investigación traslacional. El **ibs.GRANADA** desarrolla su actividad en el seno del Complejo Hospitalario Universitario de Granada y la Universidad de Granada
- II. Que el **CIBER** es un Consorcio constituido por diversas instituciones y centros de investigación con sede social en distintas Comunidades Autónomas, el **CSIC** y el Instituto de Salud Carlos III, 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 para el periodo 2013-2016, 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.



- 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 y en Horizonte 2020.
- 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 epidemiología y salud pública, en su área de salud ambiental y laboral, por lo que, deciden formalizar el presente Convenio que se regirá por las siguientes

#### **CLÁUSULAS**

##### **PRIMERA.- Objeto del Convenio**

El Ibs.GRANADA 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 Ibs.GRANADA y el CIBER asignarán recursos y coordinarán la labor investigadora en sus centros asistenciales a través de las fórmulas que en el futuro se vayan concretando.

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 epidemiología y salud pública.



## **SEGUNDA. Programa de investigación**

El convenio se concreta en la colaboración conjunta a través de una línea de investigación mediante la aportación del CIBER de fondos al Ibs.GRANADA, a través de su Entidad Gestora (FIBAO,) para la realización del proyecto de Investigación que se adjuntan en el Anexo del presente Convenio.

## **TERCERA. Ayudas Económicas**

- a) Las aportaciones económicas que se efectúen por parte del CIBER se destinarán exclusivamente a la realización de los proyectos de investigación que se adjuntan en el anexo del presente Convenio.
- b) La colaboración en el Proyecto de Investigación **Efectos de la exposición a Bisfenol-A en la salud (cáncer y enfermedad coronaria isquémica) en el Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer (EPIC-España)**, se traducirá en la financiación de una cuantía total de treinta y cinco mil euros (35.000 €).
- c) Del mismo modo, el Ibs Granada aportará el uso de los medios técnicos e infraestructuras científicas para el proyecto de Investigación, descritas en los anexos del presente Convenio, en concreto: se llevará a cabo la determinación analítica de 32 residuos de compuestos orgánicos no persistentes en 1600 muestras de suero pertenecientes al reclutamiento de la cohorte EPIC. Para ello se empleará tecnología de última generación basada en el uso de cromatógrafo líquido-líquido en tandem con espectrometría de masas triple cuadrupolo. El empleo de esta máquina es restringido y supone un aporte sustancial al presupuesto del proyecto, tanto por empleo del instrumental como los reactivos de cromatografía

## **CUARTA. Comisión de seguimiento y evaluación del Programa**

1. - La composición de la Comisión de Seguimiento y Evaluación del Programa será la siguiente:

A) En representación del CIBER:

- El Director Gerente del CIBER, o persona en quien delegue

- El responsable de convenios Gerente del CIBER, o persona en quien delegue.
- Un Investigador Principal del CIBER.

B) En representación del Ibs Granada,

- El Director Científico del Ibs Granada, o persona en quien delegue.
- El Director Gerente de la Fundación FIBAO, o persona en quien el delegue.
- El Investigador principal del proyecto, o en quien el delegue.

El funcionamiento de este órgano paritario y colegiado se adecuara a lo indicada en el Capítulo II de la ley 30/1992, de 26 de Noviembre, de régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común artículos 22 a 27).

#### **QUINTA. Obligaciones de las partes**

La cantidad que el CIBER transferirá a la Ibs.GRANADA) es por un importe de treinta y cinco mil euros (35.000 €).

El Ibs.GRANADA aportará soporte científico, instalaciones e infraestructuras necesarias para la realización del proyecto de conformidad con lo establecido en la cláusula tercera del presente Convenio.

#### **SÉXTA. Seguimiento y justificación económica de las ayudas concedidas**

1. La Comisión de Seguimiento y Evaluación cuya composición se establece en la cláusula cuarta de este convenio será la encargada de velar por su cumplimiento y desarrollo.
2. El CIBER efectuará la transferencia de la cantidad fijada en la cláusula quinta a la Ibs.GRANADA, a partir de la firma de este convenio.



3. **El ibs.GRANADA** presentará al CIBER, antes del 31 de marzo del ejercicio presupuestario inmediatamente posterior, una certificación conforme la transferencia ha sido destinada a la financiación de los objetivos del Programa, detallados en la cláusula segunda de este convenio.
4. **El ibs.GRANADA** deberá comprobar las justificaciones que correspondan a las Instituciones beneficiarias de las ayudas del Programa, y cuando proceda ponerlas a disposición del CIBER, 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 ibs.GRANADA** 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.
6. **El Dr. Nicolás Olea Serrano**, Investigador principal de uno de los grupos de CIBER, se compromete a hacer cumplir las normas que regulan los trabajos de Investigación y, para el objeto del presente convenio, dispone de las autorizaciones de **ibs.GRANADA**.

#### **SEPTIMA. Cotitularidad de los estudios**

1. Las publicaciones que se deriven del desarrollo de éste 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.
2. La titularidad de los derechos de propiedad industrial que puedan resultar de la ejecución del presente convenio se acordarán entre las partes en función de la aportación de las mismas al conjunto del proyecto. Para este convenio se acuerda una titularidad del 50% para cada una de las partes. En el caso de los investigadores implicados en el proyecto, la titularidad corresponderá a las instituciones a las que estén vinculados contractualmente.



**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 y prórroga**

El presente convenio extenderá su eficacia desde momento de su firma hasta el 31 de diciembre de 2015, pudiendo prorrogarse anualmente de forma expresa por las partes antes del vencimiento de su vigencia inicial o, en su caso, de sus prórrogas.

Al término de dicho plazo, y en el caso en que el proyecto de investigación a que se hace referencia en la cláusula segunda no hubiera finalizado las partes firmantes del presente convenio podrán de mutuo acuerdo prorrogar el convenio de cooperación por plazos anuales o hasta la finalización del proyecto de investigación en el caso en que se estime que éste terminará en un plazo de tiempo inferior al año. 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.

**DECIMA. Jurisdicción**

El presente convenio se regulará por mutuo acuerdo entre las partes. Las dudas y controversias que surjan con motivo de la interpretación y aplicación del mismo que no puedan ser resueltas de forma amigable, se resolverán de conformidad con las normas reconocidas por el Derecho y ante la Jurisdicción Contenciosa Administrativa, sometiéndose las partes al fuero territorial de la villa de Madrid, con renuncia expresa a cualquier otro fuero que legalmente pudiera corresponderles.

**UNDECIMA. Naturaleza Jurídica**

El presente es un convenio de colaboración que se suscribe entre dos entes del sector público por lo que a tenor de lo preceptuado por el artículo 4.1 c) del Texto Refundido de la Ley de Contratos del Sector Público, aprobado por Real Decreto Legislativo 3/2011, de 14 de noviembre, este convenio queda fuera del ámbito de aplicación de dicha Ley.



**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 colaboración, de conformidad con lo que dispone la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal así como con la normativa que la desarrolla.

**DECIMOTERCERA. Causas de extinción.**

Será motivo de extinción del presente Convenio:

- La total realización del Objeto del Convenio.
- Extinción por expiración del plazo de vigencia inicial o, en su caso, de cualquiera de sus prorrogas.
- Extinción por resolución basada en el incumplimiento de alguna de las partes, estableciéndose un preaviso de 10 días para que la parte incumplidora pueda subsanar el incumplimiento.
- Extinción por denuncia unilateral de cualquiera de las partes, para que es suficiente un preaviso de tres meses.

Y en prueba de conformidad, lo firman por triplicado ejemplar y a un solo efecto, en la ciudad y fecha al comienzo expresadas.

El Gerente del Consorcio



El Gerente de Ibs Granada



**EIBAO**  
FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA  
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED  
C/ Albitarte, 4-4ª Planta

## ANEXO I

### PROYECTO

# Efectos de la exposición a Bisfenol-A en la salud (cáncer y enfermedad coronaria isquémica) en el Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer (EPIC-España)

Nombres Investigadores del proyecto

#### *Las enfermedades crónicas: epidemiología y etiología*

La carga mundial de las enfermedades crónicas está aumentando de manera alarmante en el mundo. Las enfermedades cardiovasculares (ECV), fundamentalmente la enfermedad coronaria isquémica (ECI), y el cáncer fueron las dos principales causas de mortalidad en España en 2013 (30,3% y 27.5% del total de defunciones, respectivamente). La incidencia de la ECI supera a la incidencia conjunta del cáncer de próstata y mama, que son los cánceres de mayor incidencia en población española. Estas enfermedades son un importante desafío y problema de salud pública, por lo que es prioritario reforzar en las políticas de salud el componente de prevención y control de estas enfermedades .

#### *Cánceres hormonodependientes: cáncer de próstata y de mama*

El **cáncer de próstata** es el más frecuente en hombres en la Unión Europea (UE-27) con 417.000 casos nuevos estimados en 2012 (23% del total del cáncer). En España, se estimó que en 2012 se diagnosticaron 29.877 casos nuevos; su incidencia está aumentando en torno a un 7.3% anual. Entre los factores de riesgo conocidos están los antecedentes familiares de cáncer de próstata y varios polimorfismos genéticos.

La evidencia epidemiológica, clínica y básica sugiere una importante implicación de los andrógenos en la carcinogénesis prostática. El diagnóstico de diabetes y el uso de estatinas protegen frente a este cáncer. En relación con la dieta, el consumo de lácteos y calcio podría aumentar el riesgo , mientras que los tomates (licopenos) lo reduciría . Sin embargo, el conjunto de estos factores no explican del todo la etiología de este tumor.



El **cáncer de mama** es el más frecuente en las mujeres de la UE-27 con 460.000 casos nuevos estimados en 2012 (29% del total del cáncer) [5,6]. En España en 2012 se estimaron 27.000 casos nuevos. La incidencia aumenta un 1.7% anual en las mujeres premenopáusicas, mientras que en las postmenopáusicas desciende, probablemente debido a la saturación de los programas de screening. Los principales factores de riesgo son: historia familiar (mutaciones BRCA1/2) y reproductiva (edad de menarquia y de menopausia, edad al primer parto, paridad, lactancia), patología mamaria benigna, obesidad (en la menopausia), sedentarismo, consumo de alcohol y de hormonas. Entre los factores dietéticos asociados a un menor riesgo destacan la fibra y los fitoestrógenos, mientras que el consumo de grasa saturada parece aumentar el riesgo [18]. No se dispone de suficiente evidencia sobre el papel de la dieta en la etiología de este cáncer.

#### *La enfermedad coronaria isquémica (ECI)*

En 2012 fallecieron 356.366 hombres y 324.984 mujeres de la UE por ECI (20.320 y 15.294, respectivamente, en España). La incidencia del infarto agudo de miocardio (IAM) en España oscila entre 135-210 casos x 100.000 hombres de 25-74 años, y entre 29-38 casos x 100.000 en mujeres. La incidencia se ha mantenido estable en los últimos 20 años, si bien se estimó que en 2013 hubo 115.752 casos de IAM. Son factores de riesgo el tabaco, el sedentarismo, la hipertensión, la dislipemia, la diabetes y la obesidad. Estos factores podrían explicar un 50% del total de casos en mujeres y un 75% en hombres.

#### *Los disruptores endocrinos (DEs): el Bisfenol-A (BPA)*

Los DEs son sustancias químicas, tanto persistentes como no persistentes, que tienen la capacidad de mimetizar, bloquear o antagonizar la acción de algunas hormonas, incluso a dosis muy bajas. Son reconocidos DEs algunos pesticidas y fungicidas, los bifenilos policlorados (PCB), los bisfenoles (bisfenol-A y congéneres: F, S, AF y oligómeros como TCBPA y TBBPA), los ftalatos, los parabenos, etc. BPA es el paradigma de los DEs, tanto por su acción hormonal como por ser uno de los compuestos químicos de mayor producción mundial (>5.2 millones de toneladas en 2008). Es clave en la producción de polímeros como resinas epoxi, policarbonatos y polisulfonatos. Es empleado como aditivo en el PVC, ABS y poliestireno. Por tanto, se encuentra en una gran variedad de productos cotidianos como envases alimentarios, dispositivos médicos y dentales, CDs y DVDs, tintas y tonners, etc. Esto implica que la población esté expuesta de manera constante e inadvertida a este compuesto. Se estima que más del 90% de la población en EEUU, Europa y Asia está expuesta a BPA, presentando niveles detectables de BPA (> 0,4 ng/ml)]. Las fuentes principales de exposición a BPA son la alimentaria (vía oral), la ocupación (vía inhalatoria) y el contacto (vía dérmica) con materiales, tipo plásticos y dispositivos médicos. De menor producción pero igualmente importantes son las aplicaciones de BPF, BPS y TBBPA.

Los monómeros de BPA liberados al medio a partir de los materiales que lo contienen son absorbidos por el organismo y pasan a través de la circulación enterohepática al hígado, donde se metabolizan mediante glucorono o sulfoconjugación, siendo eliminados vía renal. Se ha detectado BPA, tanto libre como conjugado, en prácticamente todos los fluidos biológicos. La **determinación de BPA total en fluidos biológicos** consiste en la suma del BPA conjugado y no conjugado. El BPA no conjugado o libre es la forma biológicamente activa y es un biomarcador de exposición

a BPA. La concentración media de BPA en orina varía entre 0.4-8 µg/L [25]. Esta medida suele ser relativamente constante por la exposición continua y metabolización rápida del BPA (vida media: 6-15 horas)]. La cromatografía líquida de alta resolución en tándem con la espectrometría de masas (HPLC-EM) es un método validado para determinar BPA en suero (límite de detección <0.4 ng/ml). La determinación de BPA en suero, a diferencia de la medida en orina, no se afecta por variaciones en la dilución de la muestra y representa una medida de exposición a BPA reciente y acumulada. La cuantificación de BPA es muy sensible a la contaminación externa y requiere de una metodología estandarizada, por lo que es necesario emplear un estricto control de calidad en el proceso de recogida, manipulación y análisis de las muestras.

Es importante conocer si una medida puntual de BPA es indicativa de exposición prolongada, ya que permitiría evidenciar asociaciones entre BPA y riesgo de enfermedades de períodos de latencia largos. La mayoría de los estudios que han analizado la variación de los niveles de BPA en orina en el tiempo (2-180 días) han encontrado que estos niveles están sometidos a poca variabilidad intraindividual (correlación entre medidas ~0,5). No existen estudios sobre reproducibilidad de niveles de BPA en sangre (suero). Para validar la medida de BPA en suero también debe estudiarse su relación con la medida en orina, que actualmente es aceptada como la matriz biológica de referencia.

#### ***BPA y su relación con los determinantes de salud***

El BPA tiene una alta capacidad para interactuar con receptores estrogénicos ER $\alpha$ , ER $\beta$  y ER, androgénicos, tiroideos, y receptores PPAR y GPR30, involucrados en el metabolismo de la glucosa y en el almacenamiento de los ácidos grasos. BPA ejerce, por tanto, su acción a través de varios receptores hormonales y mecanismos, implicando posiblemente también el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la señalización celular. Tiene un potencial efecto tóxico y carcinógeno en base a lo observado en estudios experimentales *in vivo* e *in vitro*. El primer estudio epidemiológico que relacionaba BPA con riesgo de ECV y diabetes fue el de Lang y col. Varios estudios posteriores han evidenciado asociaciones positivas entre altos niveles de BPA en orina con obesidad y diabetes, ECI y cáncer. La exposición a BPA también se ha relacionado con consumo de tabaco, sedentarismo, obesidad, y otros factores de riesgo de enfermedad. No obstante, el diseño de estos estudios (transversal) limita la evidencia sobre estas posibles asociaciones.

La EFSA (*European Food Safety Authority*) autoriza el empleo de BPA en envases alimentarios. La ingesta diaria tolerable (IDT) de BPA es de 0,005 mg/Kg/día. En la última evaluación del efecto del BPA sobre la salud se concluyó que la exposición a BPA no es un riesgo, a pesar de que más de 450 estudios de experimentación animal habían identificado efectos adversos. Esto puede deberse a la escasez de estudios epidemiológicos de calidad sobre BPA-salud y a las limitaciones de los mismos.

Por otro lado, se espera que la exposición a BPA haya aumentado considerablemente en las últimas dos décadas por una presencia más generalizada de este compuesto (la producción mundial ha aumentado desde 700.000 toneladas en 1990 a 5,2 millones de toneladas en 2008). Los primeros estudios de prevalencia de exposición a BPA se publicaron en los años 2000, por lo que no se ha podido confirmar si realmente ha habido un aumento en la exposición a BPA.

La dieta es la principal fuente de exposición a BPA. Los alimentos enlatados presentan la concentración de BPA más elevada (65-842 ng/g), seguido de las bebidas enlatadas (0.61-8.1 ng/ml) y los alimentos envasados en materiales que contienen resinas epoxi y policarbonatos. La EFSA estima que la exposición a BPA en adultos europeos a través de la dieta es de 1.5 µg/kg peso/día, mientras que la OMS estima que esta exposición está en torno a 0.4-4.2 µg/kg peso/día, si bien ambos asumen que esta exposición está por debajo del IDT. Es importante definir la contribución de la dieta a la exposición de BPA.

### *BPA y cáncer*

La carcinogenicidad del BPA se ha demostrado en estudios de experimentación, *in vivo* e *in vitro*. Los mecanismos de acción establecidos implican la disrupción endocrina, la inducción de la proliferación celular, la genotoxicidad y la interacción sobre vías de señalización celular. En cáncer de mama, varios estudios han mostrado que BPA causa lesiones pre-neoplásicas en la glándula mamaria, aumenta la susceptibilidad mutagénica y carcinogénica a nivel de las células mamarias MCF-7, e induce una mayor expresión de genes BRCA1/2 y de receptores estrogénicos ERα. La unión de BPA a los receptores de proteínas G es otro mecanismo que lleva a la aglomeración de fibroblastos en la mama. En relación con cáncer de próstata, la actividad estrogénica del BPA puede derivar en un aumento del tamaño prostático y una disminución del tamaño del epidídimo, a través de la estimulación del receptor nuclear de translocación AR-T877A y de las vías de señalización p-Akt y p-Erk. BPA aumenta, además, la incidencia de neoplasias intraepiteliales de la próstata (PIN) de alto grado.

Pocos estudios epidemiológicos han evaluado la asociación BPA-cáncer. En un estudio caso-control, con 167 casos de cáncer de mama, se observó que BPA se asocia a factores de riesgo, como edad al primer parto y nuliparidad, pero no se encontraron diferencias significativas en los niveles séricos de BPA entre casos y controles. Otro estudio que evaluó exposición ocupacional a BPA con cáncer de mama (n=25), tampoco encontró una asociación. Por el contrario, un estudio caso-control con 1005 casos de cáncer de mama encontró que la exposición en el ambiente laboral a DEs aumenta el riesgo de este cáncer un 42%. Una alta densidad mamográfica también se relaciona con altos niveles séricos de BPA. No existen más estudios epidemiológicos sobre BPA-cáncer, por lo que es esencial investigar esta relación. La Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC), evaluó la evidencia del efecto carcinogénico del BPA en 1989, concluyendo que no existían datos epidemiológicos ni experimentales de relevancia. En la re-evaluación de 1999 no se alcanzó un mayor nivel de evidencia. Se ha clasificado el BPA en el Grupo 3 (compuesto no carcinógeno), si bien se advierte que no debe descartarse su posible efecto carcinógeno.

### *BPA y ECI*

El BPA también interacciona con receptores de estrógenos nucleares, endoteliales y de las células musculares lisas mioarteriales. En modelos de experimentación animal se ha visto que BPA induce hipertensión arterial, disfunción endotelial y aterosclerosis al aumentar la susceptibilidad para sufrir daño endotelial, arritmias, lipidemia e



hiperinsulinemia. BPA también activa canales iónicos Maxi-K (KCa1.1) de células musculares arteriales [52].

Varios estudios epidemiológicos transversales han reportado relaciones positivas entre niveles de BPA (orina) con factores de riesgo de ECV, como presión arterial, colesterolemia, etc. La asociación BPA-ECI también se apoya en los resultados de un estudio angiográfico realizado en 591 pacientes con enfermedad coronaria arterial, en el que altos niveles de BPA se relacionaron con el grado de severidad de la enfermedad. La presencia de BPA en orina se relacionó por primera vez con ECV en el estudio NHANES (OR incremento 1-DE de BPA=1.4) [27]. En el NHANES/2003-2006 se re-examinó esta asociación, confirmando que el riesgo de ECI aumenta con los niveles de BPA (OR=1.42). Sólo un estudio ha examinado esta asociación prospectivamente, incluyendo 758 casos de ECI de la cohorte EPIC-Norfolk (seguimiento: 10.8 años). Altos niveles de BPA se asociaron con un 11% de mayor riesgo de ECI en este estudio, aunque es necesario confirmar esta asociación en otros estudios prospectivos.

**EPIC** (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) es un estudio de cohortes prospectivo cuyo objetivo es establecer la relación entre dieta, estilos de vida y cáncer, en el que participan 23 centros de 10 países europeos (entre ellos, 5 españoles: Asturias, Granada, Murcia, Navarra, Gipuzkoa, y Barcelona como centro coordinador). EPIC es un estudio de referencia internacional y una oportunidad para la investigación etiológica de las enfermedades crónicas, gracias a varias características ventajosas (población de estudio sana en el reclutamiento, 20 años de seguimiento y disponibilidad de muestras biológicas). EPIC-España es un grupo de investigación consolidado en epidemiología nutricional y de las enfermedades crónicas. Ha publicado más de 300 estudios, contribuyendo a la evidencia actual sobre la relación dieta-cáncer y otras enfermedades crónicas.

**Grupos nacionales e internacionales:** El Dr. Nicolás Olea, catedrático de Radiología y Medicina Física (Universidad de Granada) y Director Científico del Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, lidera a nivel nacional una línea de investigación sobre DEs. Es experto de la UE en DEs y ha contribuido en el informe del Comité de Expertos de la UE SCNIHR sobre *BPA in Medical Devices*. En el contexto internacional, la Dra Antonia Calafat, del Centers for Disease Control Prevention (CDC) en EEUU, tiene una larga trayectoria científica dedicada al desarrollo y aplicación de métodos analíticos a medidas de DEs, y ha contribuido a la publicación del informe CDC "Report on Human Exposure to Environmental Chemicals".

**Justificación:** En el último informe de la OMS se establece que es necesario evaluar el efecto del BPA sobre la salud mediante estudios epidemiológicos prospectivos [55]. EPIC ofrece la oportunidad de evaluar la asociación BPA-salud prospectivamente, proporcionando información exhaustiva y de calidad sobre las fuentes de exposición a BPA (dieta y otras), y permitiendo comparar la exposición en el reclutamiento y en la actualidad, tras 20 años de seguimiento.

El proyecto se enmarca en la línea de la AES-2014: Investigación traslacional y clínica sobre la salud humana: cáncer y ECV

## HIPÓTESIS

**Hipótesis 1:** En la actualidad (2015-2016), la prevalencia de la exposición a BPA y congéneres en la cohorte EPIC-Granada es significativamente superior al reclutamiento (1992-1996), siendo esta exposición similar en hombres y mujeres, aunque más elevada en los grupos de edad más jóvenes. La correlación entre las medidas de BPA en suero y en orina es alta, lo que valida estas medidas como biomarcadores de exposición a BPA.

**Hipótesis 2:** La dieta es el principal contribuyente a la exposición a BPA y congéneres, lo que se pone de manifiesto cuando se comparan los niveles séricos de BPA de individuos que mantienen dietas caracterizadas por consumo de productos precocinados/ensados y/o enlatados (niveles mayores de BPA), más frecuentemente embalados en envases alimentarios, con los niveles de BPA que presentan individuos con una dieta caracterizada por consumo de productos frescos (niveles menores de BPA). El consumo de tabaco, la obesidad, y otros estilos de vida no saludables, así como la exposición ocupacional a BPA, y la historia reproductiva, y la historia médica, también se relacionan con niveles séricos elevados de BPA. La mayor exposición a BPA y congéneres en la cohorte EPIC-Granada actual se puede atribuir, en parte, a un cambio en el patrón de consumo de alimentos (mayor consumo de alimentos precocinados/ensados) y de los estilos de vida (sedentarismo, consumo de tabaco, etc.).

**Hipótesis 3:** Dado el efecto disruptor endocrino que presenta el BPA y sus efectos perjudiciales sobre la salud, una alta exposición a BPA y a sus congéneres se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cánceres hormonodependientes (próstata y mama). Existen diferencias en cuanto a variables clínicas y anatomopatológicas del tumor, subtipos, status menopáusico de la mujer, y otras variables, lo que refleja la heterogeneidad del efecto que ejerce el BPA sobre estos cánceres. Altos niveles séricos de BPA también se asocian con un mayor riesgo para desarrollar ECI; la magnitud de este riesgo depende del sexo y de la edad.

## OBJETIVOS

**Objetivo 1:** Determinar la prevalencia de exposición a BPA y congéneres en la cohorte EPIC-Granada en muestras biológicas de 1.000 participantes (subcohorte), cuantificando los niveles séricos de BPA en el reclutamiento y en la actualidad.

**Objetivo 2:** Establecer la contribución de la dieta y de los estilos de vida (tabaco, ocupación, obesidad, etc.) a la exposición de BPA y congéneres.

**Objetivo 3:** Analizar la asociación entre exposición a BPA y congéneres con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata en hombres y cáncer de mama en mujeres, y ECI en hombres y mujeres.

### Objetivos específicos del objetivo 1:

- 1.1. Determinar la prevalencia de la exposición a BPA/congéneres en la cohorte EPIC-Granada en el reclutamiento (suero) y en la actualidad (suero y orina), en los 1.000 participantes que constituyen la subcohorte EPIC, según edad y sexo.
- 1.2. Evaluar la variación de la exposición BPA/congéneres en los 20 años de seguimiento de la cohorte EPIC, según sexo y edad.

- 1.3. Comparar en una submuestra (n=250) la medida de BPA/congénereos en suero con la medida en orina (medida de referencia) a efectos de validación de esta medida como biomarcador de exposición.
- 1.4 Estudiar en una submuestra la reproducibilidad de la medida de BPA en suero (n=50) y orina (n=50) en un intervalo de 7 días.

**Objetivos específicos del objetivo 2:**

- 2.1. Analizar la contribución de la dieta y de las variaciones en los patrones de consumo de alimentos (frescos, enlatados y envasados) sobre los niveles de exposición a BPA/congénereos.
- 2.2. Determinar la relación entre exposición a BPA/congénereos con la obesidad y otras variables (estilos de vida: sedentarismo, consumo de tabaco, ocupación, nivel socioeconómico, etc.) en la subcohorte, en el reclutamiento y en la actualidad.

**Objetivos específicos del objetivo 3:**

- 3.1. Examinar la asociación entre la exposición a BPA/congénereos y riesgo de cáncer (próstata y mama), controlando por variables de confusión potenciales.
- 3.2. Establecer diferencias en estas asociaciones según variables clínicas y anatomopatológicas de los tumores.
- 3.3. Examinar la asociación entre la exposición a BPA/congénereos y riesgo de ECI, según subtipos de ECI (IAM y angina).
- 3.4. Evaluar las asociaciones anteriores según sexo, edad, estatus menopáusico, y otros posibles modificadores de efecto.

**Diseño, sujetos de estudio, variables, recogida y análisis de datos y limitaciones del estudio**

**Diseño:**

Estudio multicéntrico de cohortes prospectivo (Objetivos 1,2) y de caso-cohorte (Objetivo 3) integrado en 4 centros de la cohorte EPIC-España (Gipuzkoa, Navarra, Murcia y Granada, siendo éste último el centro coordinador del proyecto multicéntrico). El estudio prospectivo se realizará en 4.000 participantes (1.000/centro) que constituirán la sub-cohorte del estudio caso-cohorte. La cohorte EPIC-Granada cuenta con 7.879 participantes.

**Población de estudio de EPIC-Granada:**

**Casos de cáncer:** Los casos incidentes de cáncer invasivo de próstata (C61, según CIE-O-3), y de cáncer de mama (C50), han sido identificados en el seguimiento de la cohorte EPIC-Granada (a 31/12/2011) a través del Registro de Cáncer de Granada, utilizando un protocolo común a los otros centros EPIC para la recolección/estandarización de datos clínicos y anatomopatológicos. EPIC Granada tiene 90 casos de cáncer de próstata y 250 de cáncer de mama (un 75% en mujeres postmenopáusicas).

**Casos de ECI:** Los casos incidentes de ECI (Códigos: 410-414, según CIE-9), identificados en el seguimiento de la cohorte (a 31/12/2008) a través de diferentes fuentes (altas hospitalarias, atención primaria, registro de ECV y registro de

mortalidad). La verificación de casos se hizo mediante revisión de historias clínicas y aplicación de criterios de diagnóstico MONICA. EPIC-Granada tiene 240 casos de ECI incidentes validados (72% IAM).

**Subcohorte:** 1000 participantes seleccionados aleatoriamente de la cohorte EPIC-Granada (vivos), estratificando por sexo y edad.

Criterios de inclusión: i) participantes con información de dieta del Recuerdo de 24-Horas preferiblemente; ii) con muestra sanguínea y en ayuno en el momento de la extracción de la muestra de sangre (existe información sobre tiempo desde última ingesta de alimentos) con objeto de valorar niveles de BPA basales; iii) que no autoreportaron enfermedades crónicas en el reclutamiento (cáncer, diabetes y ECV).  
Criterio de exclusión: participantes con valores extremos de ingesta de energía.

Los participantes de la sub-cohorte que hayan desarrollado un evento de cáncer o ECI en el seguimiento se contabilizarán también como casos.

La identificación de los casos fallecidos y la recogida de información sobre la causa de muerte y la fecha de defunción se realiza en el Registro Nacional de Mortalidad, gracias a un convenio especial firmado entre EPIC-España y el INE.

#### **Cálculo del tamaño muestral:**

Para estimar un RR de 1.4 con una potencia del 80% y con 95% de confianza se necesita una  $n=509$ , considerando niveles de riesgo de exposición aquellos que superen el percentil 75% (a falta de estudio previos) y 2 controles por caso. EPIC-España dispone de un número suficiente de casos: 600 de cáncer de mama, 600 de cáncer de próstata y 940 de ECI.

Los participantes de la sub-cohorte serán invitados a participar. Para caracterizar la no respuesta, se solicitará información sociodemográfica y causa del rechazo. Se espera una tasa de respuesta de 70-80% ( $n=3.200-2.800$ ; 800-700/centro), en base a experiencias previas (contacto telefónico en primer seguimiento de la cohorte). Se les enviará una carta firmada por la IP, explicando los objetivos del estudio, la relevancia científica y lo que se solicita al participar. Serán contactados después por teléfono, para organizar citas y la recogida de información.

#### **Variables:**

##### **En relación con el evento de interés:**

**Cáncer:** Los registros de cáncer de población disponen de información básica sobre: datos demográficos (edad, sexo, municipio de residencia), datos del tumor (fecha de diagnóstico, localización anatómica, morfología o tipo histológico, grado de diferenciación, base más válida del diagnóstico y extensión), fecha de último contacto, estado vital (vivo/muerto), y fuentes de información (hospitalarias y administrativas). Será necesario realizar una recogida de información complementaria sobre otros datos clínicos y anatomopatológicos del tumor, mediante revisión de la documentación clínica en los centros sanitarios públicos y privados, sobre:

- i) Cáncer de próstata: grado de Gleason, PSA
- ii) Cáncer de mama: receptores hormonales (RE+/RP+; RE+/PR-; RE-/PR-), subtipos luminal A, B, Her2, basal-like y normal-like, estadio clínico y postquirúrgico

iii) Estatus menopáusico en el diagnóstico: a partir de información de cuestionarios de estilos de vida y de historia clínica. Si esta información no está disponible, se considerarán postmenopáusicas las mujeres sin regla en los últimos 12 meses o mayores de 50 años. Las mujeres histerectomizadas se considerarán postmenopáusicas si tienen > 50 años.

**ECI:** Se dispone de información sobre diagnóstico de ECI incidente, tipo (IAM, angina con intervencionismo), exposición a factores de riesgo (tabaco, hipertensión, obesidad, diabetes, etc.), consumo de medicamentos, e historia familiar de ECI.

### **En relación con la exposición: BPA y congéneres**

La concentración de BPA/congéneres se determinará en las muestras biológicas (suero) que se recogieron en el reclutamiento. Estas muestras están disponibles para los casos (n=1.350 de cáncer + 940 de ECI) y para la sub-cohorte (n=4.000; 1.000 de EPIC-Granada). Para la sub-cohorte se recogerá una nueva muestra de sangre (n=2.800; 700 de EPIC-Granada, considerando una tasa de respuesta: 70%).

Para el objetivo 1.3. (Validación de la medida de exposición a BPA en suero y orina) se recogerá adicionalmente una muestra de orina en 1000 participantes de la sub-cohorte (250 de EPIC-Granada).

Para el objetivo 1.4. (Reproducibilidad de la medida de BPA) se recogerá otra muestra de sangre y de orina en 200 participantes de la sub-cohorte (50 de EPIC-Granada) tras 7 días desde la primera recogida de muestra.

Estos tamaños de muestra son suficientes para identificar coeficientes de correlación > a r=0.15, con una confianza del 95% y potencia del 80%.

### Muestras biológicas:

*Reclutamiento:* Por cada muestra de sangre se obtuvieron 28 pajuelas de 0,5 ml: 12 de plasma, 8 de suero, 4 de eritrocitos y 4 de células blancas para la obtención de ADN. La mitad de estas pajuelas se conservan en cada uno de los centros EPIC-España [1]. EPIC-Granada conserva sus muestras en el biobanco del SSPA, estando inscritas como colección de muestras biológicas en el ISCIII.

*Re-evaluación:* La nueva muestra de sangre se extraerá en ayunas. Será alicuotada y almacenada en 2 tubos de 9 ml con EDTA para obtener plasma (8 alicuotas de 1 ml) y suero (8 alicuotas de 1 ml). Las muestras de orina de 1ª hora de la mañana serán recogidas y almacenadas en 6 tubos de 1 ml.

Las muestras serán codificadas y almacenadas en congelador eléctrico a -80°C y contenedor de nitrógeno líquido (en el biobanco), usando un programa informático para la gestión y trazabilidad de muestras. El transporte de las muestras, tendrá lugar en adecuadas condiciones de conservación. Tiempo estimado de extracción y procesamiento de muestras: 15 minutos/muestra.

Análisis de laboratorio: La determinación de BPA (total, conjugado y no conjugado) y congéneres en suero y orina se realizará mediante HPLC-EM en un laboratorio acreditado (ISO-17025) (Universidad de Córdoba), considerando la posible contaminación externa por BPA durante el muestreo y/o análisis. La extracción de BPA en las muestras se realizará, previo dopaje con patrón interno, mediante Extracción en Fase Sólida (SPE) con cartuchos C18 Isolute Sorbent Technologies (Mid Glamorgan, Reino Unido) y mediante Extracción con Líquidos Presurizados (PLE), siendo el disolvente de extracción n-hexano. Se procederá a un proceso de derivatización y a la



inyección del extracto en el HPLC. Dado que la pajueta del reclutamiento puede contener trazas de BPA (aunque es improbable que contenga BPA no conjugado), se realizará previamente un ensayo de determinación de BPA en este material. Esta determinación servirá para realizar correcciones de la medida de BPA. Los tubos que se emplearán en la nueva extracción están libres de BPA. La gestión de muestras y análisis se realizará en el centro coordinador, EPIC-Granada.

### **Otras variables**

#### Dieta:

*Reclutamiento:* La información sobre la dieta (en el año previo al reclutamiento) se recogió con cuestionario de historia de dieta validado. Además, se administró un Recuerdo de 24-Horas a un 8% de la cohorte.

*Re-evaluación:* La nueva medida de la dieta se obtendrá mediante administración (por teléfono) de cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos validado de 150 ítems [3]. Asimismo, se administrará un R-24H, que incluirá un checklist de consumo de alimentos. Esta información se recogerá de nuevo mediante la plataforma EPIC-SOFT [4]. Los tamaños de ración serán recogidos con ayuda de un álbum de fotos, enviado previamente por e-mail o por correo postal. El cuestionario incluirá también preguntas específicas sobre consumo de alimentos frescos, enlatados, consumo de bebida embotellada, calentamiento de alimentos en envases/envoltorio, etc. Se estima que pueda ser respondido en 30 minutos.

#### Estilos de vida:

*Reclutamiento:* Se recogió información detallada sobre nivel socioeconómico, consumo de alcohol y tabaco, antecedentes personales (diabetes, hipertensión, hiperlipidemias, etc.), historia familiar, historia reproductiva, actividad física, etc. [1].

*Re-evaluación:* Se recogerá información sobre estilos de vida con un cuestionario similar al empleado en el reclutamiento, incluyendo adicionalmente una lista de ocupaciones con potencial exposición a BPA y preguntas específicas sobre uso de dispositivos médicos e historia médica. Se estima que un promedio de 90 ítems se respondan en 35 minutos.

Los cuestionarios de dieta y estilos de vida podrían ser aplicados en dos llamadas telefónicas diferentes o en la misma, según el cansancio del entrevistado. Se espera una tasa de respuesta del 80% (n=3.200; 800 de EPIC-Granada).

#### Antropometría y otras medidas:

*Reclutamiento:* Se dispone de información sobre peso, altura, circunferencia de cintura y cadera de los participantes. Estas mediciones se realizaron físicamente por parte de personal entrenado y siguiendo un protocolo estandarizado (ropa ligera y sin zapatos). También se realizaron medidas de presión arterial (sistólica y diastólica).

*Re-evaluación:* Se realizará siguiendo el mismo protocolo definido en el reclutamiento. La altura será medida con un estadiómetro portátil Holtain. La circunferencia de la cintura y cadera será medida con una cinta métrica. El peso será medido con un analizador portátil (Tanita BC-420) que proporciona información sobre peso, grasa total y visceral, masa muscular y ósea y tasa metabólica basal. La presión arterial

será medida con el aparato Omrom M5 Profesional. Se estima un promedio de 20 minutos por participante.

La extracción de sangre y medidas antropométricas (tasa repuesta: 70%, n=2.800; 700 de EPIC-Granada) se harán simultáneamente, aprovechando el contacto físico con el participante en el centro de salud (previa cita).

### **Análisis estadístico:**

**Objetivo 1:** La prevalencia de exposición a BPA/congénereos se determinará como proporción de participantes en el total de la subcohorte con niveles detectables de BPA séricos. Estos niveles se describirán mediante medias geométricas. A los niveles de BPA por debajo del límite de detección se les asignará la mitad del LOD. Las diferencias entre el reclutamiento y el seguimiento en estos niveles se analizarán mediante el test no paramétrico de Wilcoxon para datos apareados. Las diferencias según variables categóricas se examinarán con el test Chi-cuadrado. La correlación entre la medida de BPA en suero y orina se evaluará mediante el coeficiente de correlación de Spearman y el coeficiente R2. Este análisis se aplicará también para evaluar la reproducibilidad de la medida de BPA en suero y en orina entre 7 días.

**Objetivo 2:** La relación entre los niveles séricos de BPA/congénereos (log-transformados) con el consumo de alimentos frescos, enlatados y envasados (gramos/día) se explorará mediante modelos de regresión lineal. Se establecerá también la relación entre la obesidad (general y abdominal), el tabaco (cigarrillos/día, duración), etc. con la exposición a BPA. Se estimará asimismo la contribución individual de la dieta y de estos factores a los niveles de BPA.

**Objetivo 3:** La asociación entre los niveles de BPA/congénereos (como variable continua y categórica en cuartiles) con cáncer y ECI se cuantificará mediante el Hazard Ratio (HR) (regresión de Cox con escala de tiempo=fecha seguimiento-reclutamiento), considerando la corrección de Prentice [5]. Estos modelos incluirán como variable de ajuste la edad, y el centro EPIC como término de efectos aleatorios. Se evaluará el posible efecto confusor de variables como dieta, antropometría, tabaco, etc. La linealidad de las asociaciones se valorará mediante splines [6]. El efecto modificador de variables (estatus menopáusico, grado, etc. en cáncer, y sexo, hipertensión, obesidad, etc. en ECI) se evaluará mediante análisis estratificados y de interacción.

### **1. Capacidad del proyecto de fomentar sinergias e impulsar el talento en el SNS.**

Los investigadores de EPIC-España de este proyecto pertenecen a 4 centros de 4 comunidades autónomas diferentes, integrados como grupos de investigación consolidados en el CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Los centros EPIC-España han trabajado de manera colaborativa y coordinadamente durante los últimos 20 años con los otros 23 centros europeos (de 10 países) que participan en el proyecto EPIC-Europa, que integran unos 200 investigadores de diversas disciplinas (epidemiólogos, biólogos moleculares, genetistas, nutricionistas, estadísticos, etc.). EPIC es un gran estudio prospectivo que ha publicado >300 artículos en revistas internacionales, con factor de impacto acumulativo de 2.100 puntos y promedio por artículo de 6.9. Ha demostrado su excelencia, siendo la mejor garantía para una



amplia producción científica de calidad en los próximos años, aportando evidencias sobre el conocimiento actual de la relación dieta-cáncer y dieta-enfermedad.

Los investigadores de EPIC son reconocidos como líderes por la comunidad científica Europea e internacional en diversas líneas de investigación del cáncer y otras enf. crónicas. Cualquier avance que se logre podrá ser proyectado y/o replicado en EPIC-Europa, para una mayor y más rápida transferencia de resultados a la población, aumentando además la presencia española en acciones internacionales cooperativas, línea fomentada por la EECTI.

Por otra parte, la utilización de información y muestras biológicas ya recogidas en EPIC-España y la participación de personal de centros universitarios (no incluidos en EPIC) que trabajan en líneas afines (dieta, disruptores endocrinos, contaminación ambiental,...) permite conseguir sinergias e impulsar la transferencia de conocimiento entre grupos, lo que redundará en un mejor aprovechamiento de los recursos públicos en la actual situación de escasez de fondos de investigación (Khoury et al. A Challenge to the Research Community from the Epidemiology at the NCI". CEB&P 2012).

La información recogida en este proyecto podrá ser utilizada en el futuro para otros proyectos de interés que contemplen puntos finales diferentes a los planteados en este momento (por ej. diabetes y obesidad), lo que abre nuevas expectativas de interacción y colaboración con otros grupos de investigación, españoles y extranjeros. Con todo ello, este proyecto ofrece la oportunidad de impulsar el talento de investigadores y centros españoles al primer nivel de investigación en Europa.

