



CEIBS

9-11 DE MARZO DE 2022

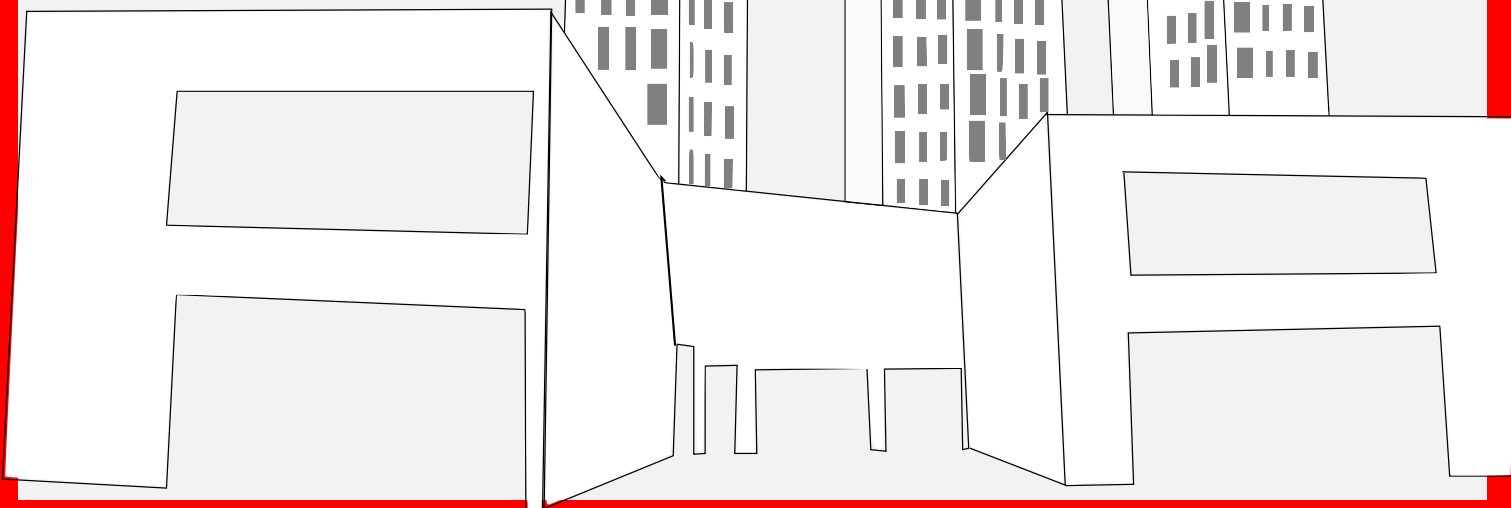
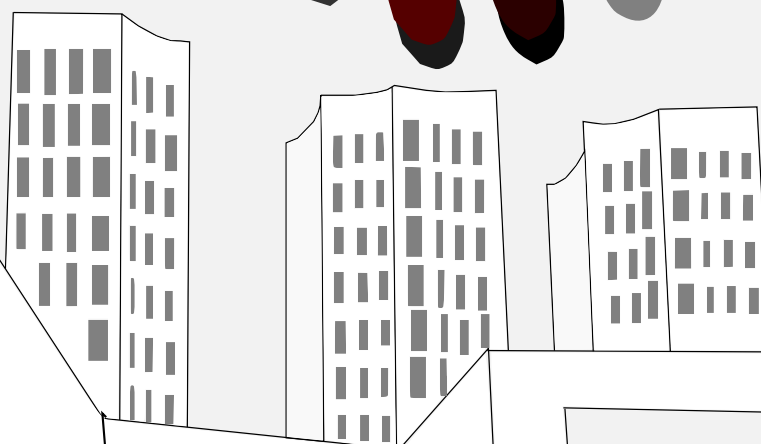
VII CONGRESO DE ESTUDIANTES DE INVESTIGACIÓN BIOSANITARIA



LIBRO DEL CONGRESO

ACHIVOS DE
MEDICINA
UNIVERSITARIA

SUPLEMENTO
VIII CEIBS
(MARZO 2022)



ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. Sobre el VIII CEIBS

1. AGRADECIMIENTOS
2. PRESIDENTE AAI
3. PRESIDENTE CEIBS
4. HLA
5. CAJA RURAL
6. OXIMESA

II. Guía rápida para el VIII CEIBS

III. Libro de abstracts

1. Comunicaciones orales
2. Pósters

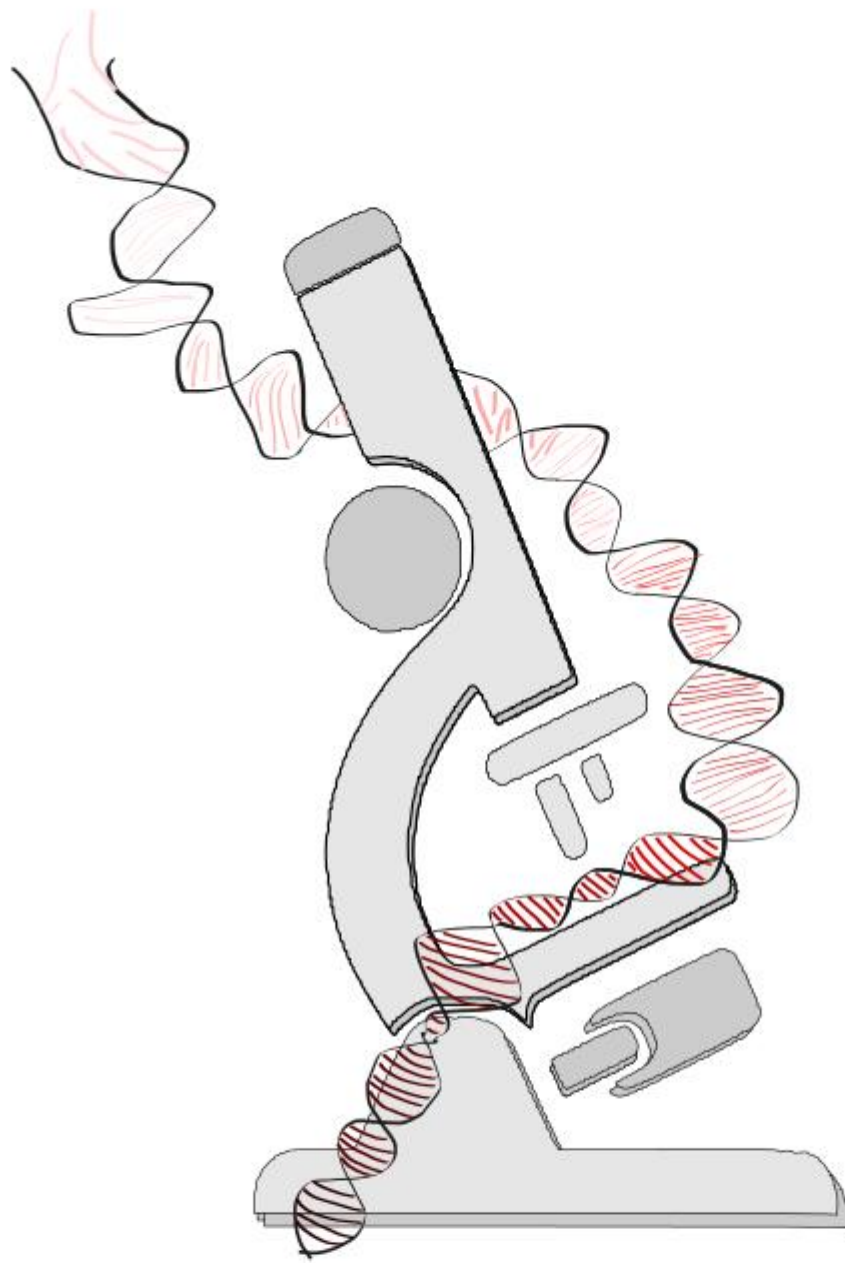
IV. Comité Organizador

AGRADECIMIENTOS

Desde el Comité Organizador del **VIII** Congreso de Estudiantes para la Investigación Biosanitaria (CEIBS) y la Academia de Alumnos Internos de la Facultad de Medicina de Granada nos gustaría expresar nuestro más sincero agradecimiento a:

- Conferenciantes, Investigadores y Profesores
 - Docentes de Talleres
- Jurado para los trabajos de los estudiantes
 - Entidades científicas colaboradoras
- Todos los patrocinadores del **VIII** CEIBS
 - Hospital La Inmaculada y Caja Rural
 - Archivos de Medicina Universitaria
 - Facultad de Medicina de la UGR
 - Universidad de Granada





Parte I

Sobre el CEIBS

Capítulo 1



Discurso VIII CEIBS

Luis Martínez Girón

Presidente de la Academia de Alumnos Internos

La ciencia es el arte de encontrar respuesta a la pregunta, y a su vez de entender el pasado, explicar el presente y anticipar el futuro. Pero al igual que un lienzo necesita un pincel y una partitura sus notas, la ciencia necesita la investigación. Es imprescindible el continuo avance para evitar caer en el conformismo. La medicina junto con el resto de ramas biosanitarias deben evolucionar constantemente como ciencias que son, deben buscar nuevas preguntas y nuevas respuestas, ya que estas serán la llave del futuro bienestar. Cuando falta salud, los demás elementos son insuficientes. Pero no solo salud física, también la mental. Es necesario cuidar cuerpo y mente para que nuestra maquinaria funcione a pleno rendimiento y muchas veces olvidamos una de estas o incluso a ambas.

Todo empezó comprando una bolsita de dinosaurios de juguete con el euro que me daba mi abuela al visitarla. Luego pasó a un juego de química. Más tarde me planteé el sueño de quién quería ser de mayor y ahora lo estoy viviendo. No hay que esperar a cumplir tus metas para estar orgulloso, porque cada centímetro del camino es una meta en sí, es un logro. Creo que hay que aprender a disfrutar del recorrido, enfocados siempre en un final, pero sin la necesidad de correr.

La investigación es una travesía muy larga y tortuosa en el que muchas veces la niebla te impide ver ese ansiado final, pero si prestas atención serás capaz de ver a través de ella y admirar la belleza de que cada paso que des supondrá un poquito de felicidad en algún lugar de este mundo. Pero es que además, en algunas ocasiones se consigue llegar a donde se quería y entonces se alcanza la catarsis. No solo es la satisfacción personal, sino que tu logro va a ser la victoria de otros tantos, y no hay mayor bien que poder compartir una sonrisa.

Sin investigación no hay medicina, sin medicina no hay salud y sin salud corremos el riesgo de perderlo todo. La importancia de la investigación se demuestra en casos catastróficos, en los que nos damos cuenta de lo que realmente importa, porque no sabemos entender el valor de las cosas hasta que estas se tambalean. No demos lugar a estas situaciones, seamos más listos y demos un empujón todos juntos en la misma dirección, en la dirección del crecimiento científico y social.

Habrà gente que deposite su vida en tus manos, y eso es una gran responsabilidad que muchas veces quitarà el sueño. Hay que aprender a gestionar el peso de la ciencia. Invito a todo el mundo a que reflexione sobre la importancia que da a cada cosa y sobre la gestión de las emociones. Tras la pandemia la salud mental se ha visto gravemente afectada y es de importancia mayor que esto se resuelva. Hay que encontrar soluciones al problema, pero soluciones científicas que realmente den fin a la cuestión y no dejar que el miedo y la desinformación nos desvíen de la respuesta correcta. Que el buen criterio sea nuestra mayor herramienta.

Finalmente, quiero agradecer a todas la personas y entidades que hacen esta octava edición posible su gran labor por la sociedad. Si no os habíais dado cuenta aún, yo os lo hago saber. Sois un granito de arena en la playa, pero esta no sería la misma sin vosotros, vuestra aportación a la ciencia, por pequeña que sea se suma al resto y eso significa avance. Yo digo: mi sueño es que una sonrisa sea más contagiosa y fuerte que cualquier enfermedad. Y tú, ¿qué sueño vas a hacer realidad?

Capítulo 2



Discurso VIII CEIBS

Alberto Jesús Medina Martínez
Presidente de la Academia de Alumnos Internos

¿Por qué existe el CEIBS? Porque la ciencia os merece

“Si he logrado ver más lejos ha sido porque he subido a hombros de gigantes.” Esta cita, atribuida a Isaac Newton, resume el porqué de este congreso.

Aunque el CEIBS se define en todo su esplendor por sí solo durante su desarrollo, me gustaría explicar brevemente en qué va a consistir esta octava edición del congreso: Talleres interactivos y personalizados donde los asistentes aprenden de forma práctica y multidisciplinar conocimientos y habilidades útiles y reales. Comunicaciones Orales y presentación de Posters que brindan a los investigadores más jóvenes la capacidad de mostrar sus novedosas ideas, trabajo y esfuerzos al resto de los asistentes. Meriendas y la cena de gala donde se ofrece la oportunidad a los asistentes de socializar en un ambiente intelectual y enriquecedor. Por último, conferencias de ponentes de enorme renombre tales como: **Luis Enjuanes**, virólogo del CSIC e impulsor de la vacuna española contra la COVID-19; **Álvaro Pascual-Leone**, profesor de Neurología en la Facultad de Medicina de Harvard; **Manuela Camino**, jefa de la Unidad de Trasplante Cardíaco Infantil en el Hospital Gregorio; **Celso Arango**, jefe del Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente del Hospital Gregorio Marañón y presidente de la SEP; **Isabel Rodríguez Bravo**, especialista en Medicina de Familia y Comunitaria y directora de UGC Almanjáy; y **José Antonio Lorente**, director de GENYO.

Tras definir en qué consiste el CEIBS, me gustaría dar mi opinión sobre el porqué del mismo. Diría que este congreso es importante porque la ciencia, es si misma, lo es. Me atrevería incluso a decir que lo es por ser una oportunidad única e ideal para conocer el

estado del conocimiento biosanitario de la boca de sus mismísimos promotores y conocer como poder unirte a este mundo. Sin embargo, aun siendo todas estas razones más que de peso para organizar un evento de tal envergadura, no es la razón última del mismo. Esta, no es otra más que la de inspiraros.

Llegamos a la universidad cargados de ilusión, inquietudes, ideas y ganas de ser parte de este crecimiento exponencial de conocimiento que es la ciencia del Siglo XXI. No obstante, un desencanto inicial al darnos cuenta que la vida real no es tan emocionante como nuestras fantasías, sumado a una falta de estímulos y oportunidades que aviven estos pensamientos provocan que poco a poco, estos, se vayan diluyendo en el mar de responsabilidades, tareas mundanas y planes sociales en los cuales consiste realmente la vida universitaria.

Todo este proceso acaba desembocando en una desidia y abulia académica que nos agota. Nada ni nadie es el culpable real de este proceso. Llana y simplemente las llamas se van consumiendo. Sin embargo, ese fuego primigenio sigue ahí, a la espera de que alguien la avive provocando un verdadero incendio.

A pesar de ser el congreso un excelente medio para aprender y desarrollar ciencia, no es el único. Para ello siguen existiendo la universidad, los cursos especializados y las propias revistas científicas. No obstante, no he dado aún con ningún otro medio mejor de inspirar a la gente hacia la decisión de aprender y desarrollar ciencia que ofreciendo a los estudiantes esta primera oportunidad para saciar ese deseo inicial con el que comenzaron esta etapa. Descubriendo así este mundo de avance y progreso sin parangón, y más importante aún, real, a hombros de los gigantes que en un futuro también seremos. Y es por ello que existe este congreso, porque la ciencia merece que os dediquéis a la misma.

Capítulo 3



Francisco Marti Jiménez
Director Médico

Una vez más, el Hospital Inmaculada del grupo HLA, cumpliendo con el compromiso de facilitar en la medida de sus posibilidades la formación práctica de los alumnos de las diferentes ramas de Ciencias de la Salud de la Universidad de Granada, mantiene su apoyo a la Academia de Alumnos Internos de la Facultad de Medicina y por lo tanto al V Congreso de Estudiantes de Investigación Biosanitaria. La Dirección de este Centro tiene entre sus objetivos apoyar, favorecer y facilitar la formación práctica de los alumnos de Medicina y desarrollar y contribuir al desarrollo de la investigación. Nuestro compromiso con la figura del Alumno Interno, su recuperación y su mantenimiento nos hace sentir útiles en el desarrollo práctico de futuros profesionales de la medicina, entendiendo dicha labor como una obligación por parte de cualquier centro hospitalario público o privado y poniéndonos al servicio de la Facultad de Medicina y sobre todo de los alumnos. Quiero continuar exaltando la figura del MAESTRO en Medicina porque siempre está y estará con vosotros transmitiendo sus conocimientos, vivencias y experiencia enseñándoos a ser médicos y sobre todo personas.

En un mundo dominado por la tecnología, donde los avances en ingeniería informática alcanzan cotas impensables hace no muchos años, la prisa, la despersonalización de algunas facetas de nuestra vida, no ha impedido al menos por ahora que el médico se sienta a escuchar, a dejar que el paciente sea el protagonista de su propia enfermedad, siendo el profesional el encargado de informar, tratar y aconsejar.

A lo largo de nuestra actividad profesional pasamos por situaciones difíciles, de una dureza muy importante, que puede quebrantar nuestros principios y nuestra voluntad. Para estos momentos, el médico debe estar lo mejor preparado posible, y esta preparación solo la da la experiencia, el contacto con los pacientes y sus familiares, y la capacidad de empatizar con el dolor ajeno para superar nuestros miedos, nuestra inseguridad, y porque no nuestra propia soledad ante dichas situaciones, para esto no existen guías de práctica clínica, algoritmos diagnósticos, etc. Esto solo se vence con la experiencia, este es el compromiso del hospital HLA Inmaculada, ayudaros a andar en esta profesión que tiene las dos caras: su magnífica belleza y su fealdad más absoluta. Esto es lo que significa ser MÉDICO.

Capítulo 4



"Compromiso con la investigación biosanitaria"

Poli Servián López

Responsable de Fundación Caja Rural Granada

Fundación Caja Rural de Granada lleva 17 años reconociendo el esfuerzo y la excelencia de la comunidad científica y respaldando la investigación biosanitaria. Lo hace desde sus Premios Ciencias de la Salud que organiza en estrecha colaboración con la Fundación Pública Andaluza Parque Tecnológico de la Salud y con el apoyo de la Universidad de Granada, de la Consejería de Salud y de los Colegios de Médicos y Farmacéuticos de nuestra provincia.

Nos sentimos orgullosos de recoger los frutos de un riguroso trabajo, prestigiado por un jurado de primer nivel, que ha conseguido la excelencia para este proyecto, nacido en 2005 con la intención de colocar a Granada en el mapa de investigación internacional y de reconocer la labor callada de tantos hombres y mujeres de Ciencia.

A través de esta convocatoria hemos premiado a algunos de los científicos más brillantes de este país como Valentín Fuster, María Blasco, Manell Steller, Eduard Batlle, Ignacio Melero...

Desde Fundación Caja Rural Granada siempre hemos sido conscientes de la necesidad de invertir en tecnología, en investigación... como motor de desarrollo, bienestar y prosperidad de nuestro entorno. Ahora lo somos aún más. La pandemia de COVID-19, que asola el mundo, ha sacado a la luz todas las debilidades de nuestra economía, la gran dependencia del sector turístico y hostelero, la falta de formación digital y tecnológica de los trabajadores, la rigidez de las empresas españolas... Es necesario un cambio estructural y nosotros queremos formar parte de él. Pero no se trata solo de que nos volvamos más competitivos, es que sin salud no somos nada. Este virus nos ha demostrado también que por muy diversificada que esté nuestra economía, por fuerte que sea nuestro tejido industrial, la propia existencia de una nación depende de equipos de investigación con recursos, de una industria farmacéutica potente y de un sistema sanitario fuerte.

También la divulgación científica es para nosotros un objetivo prioritario. Una sociedad bien informada se traduce en una sociedad más libre y menos vulnerable.

En España existen centros y grupos de investigación que están a primer nivel mundial. Nuestro trabajo como Fundación consiste en subvencionar proyectos innovadores destinados a la cura de patologías, pero, también, en popularizar la labor de los científicos. Gracias a nuestro contacto directo con el ciudadano de a pie, a nuestra capacidad para llegar a él, podemos actuar como mensajeros y transmisores del conocimiento entre la sociedad. Y esa labor resulta casi tan imprescindible como el apoyo económico, porque sólo si todos tomamos conciencia de los logros de nuestra comunidad científica podremos exigir a las administraciones públicas que rindan cuentas sobre sus políticas sanitarias. Desde una óptica más genérica, Fundación Caja Rural Granada está comprometida con la difusión llevada a cabo por el Parque de las Ciencias, el Museo más visitado de Andalucía. Somos socios colaboradores de este centro y con nuestro apoyo contribuimos a que cada año más de 800.000 personas conozcan sus programas educativos y expositivos.

Pero, al margen de nuestra indiscutible finalidad social, somos una Fundación vinculada a una entidad financiera y no podemos obviar nuestra conexión con el mundo empresarial. Por eso, también invertimos en la aceleración de trabajos innovadores que faciliten o mejoren su aplicabilidad en el ámbito asistencial.

Estamos convencidos de que necesitamos muchos emprendedores con ideas novedosas que creen nuevos nichos de mercado y hagan nuestra economía más moderna y competitiva. Y para ello debemos unir recursos públicos y privados. Sacar adelante una startup es difícil. Para ello es imprescindible colaboración financiera, pero además una burocracia más flexible, incentivos fiscales...

Con el apoyo al CEIBS, Fundación Caja Rural Granada quiere ampliar su respaldo a la investigación biosanitaria desde las bases. Bajamos a las aulas para ayudar a los futuros expertos de este país a alcanzar la excelencia, la calidad y la innovación en salud, porque estamos convencidos de que la Ciencia tiene en sus manos la clave para rescatar a este país de la agonía económica, convirtiendo el conocimiento en riqueza.

De los alumnos que ahora participáis en este congreso depende también el desarrollo de estrategias de comunicación que consigan sensibilizar a personas de todos los niveles formativos sobre la importancia de la Ciencia en nuestras vidas.

Queremos, en definitiva, con nuestra cooperación con el CEIBS respaldar a las próximas generaciones de un colectivo injustamente tratado por las administraciones públicas y el tejido empresarial que, a pesar de ello, protagonizará el futuro de una Medicina más humana y brillante.

Capítulo 5



José Manuel Moreno Rodríguez,
Director de Relaciones Institucionales.

OXIMESA Nippon Gases, empresa fabricante y distribuidora de oxígeno medicinal, nace en la localidad Andaluza de Granada en el año 1966, prestando únicamente el servicio de oxigenoterapia mediante cilindro de gas a presión. Desde entonces y gracias al a incorporación de nuevos tratamientos, trabajo incansable, profesionalidad y esfuerzo de todos sus empleados ha logrado situarse en lo más alto del ranking de empresas de servicios de asistencia domiciliar para la prestación de terapias respiratorias, y lo que aún es más importante, la valoración por parte de pacientes atendidos y facultativos prescriptores dentro del ámbito de actuación de OXIMESA.

Desde 2018 OXIMESA forma parte del **Taiyo Nippon Sanso Corporation (TNSC)**. Taiyo Nippon Sanso, es una empresa perteneciente a la corporación Mitsubishi, con una fuerte consolidación de su negocio en Japón, Sudeste asiático, Estados Unidos y en Europa, siendo ya el cuarto operador mundial de gases Medicinales e Industriales. **TNSC participa decisivamente en la investigación y desarrollo de nuevas tecnologías para el empleo de gases medicinales y mezclas terapéuticas.**

"La excelencia en el cuidado a los pacientes", este es el fin común por el que todos los integrantes de la compañía **Oximesa Nippon Gases** trabajan diariamente aportando su esfuerzo para el desarrollo e innovación en la prestación de **Terapias Respiratorias Domiciliarias (TRD)**. Bajo el nombre de TRD, se engloban principalmente a la **Oxigenoterapia** (en todas sus variedades), **Ventiloterapia** (tanto para el tratamiento de las patologías relacionadas con el sueño, como con la ventilación mecánica domiciliaria), **Aerosolterapia**, **Monitorización de constantes** y otras terapias alternativas utilizadas como apoyo a la ventilación mecánica.

Actualmente más de **275.000 pacientes** distribuidos a lo largo de toda la geografía española son atendidos con profesionalidad y entusiasmo. Prestar un servicio con la calidad necesaria, requiere de un **gran equipo humano**, el cual está formado entre otros por médicos especialistas en neumología, personal de enfermería, fisioterapia, nutricionistas. Este equipo se forma de manera constante y se refuerza para permitir dar una respuesta rápida y profesional a las diferentes situaciones domiciliarias y/o ambulatorias notificadas por el paciente o bien indicadas por los profesionales autorizados para la prescripción de TRD.

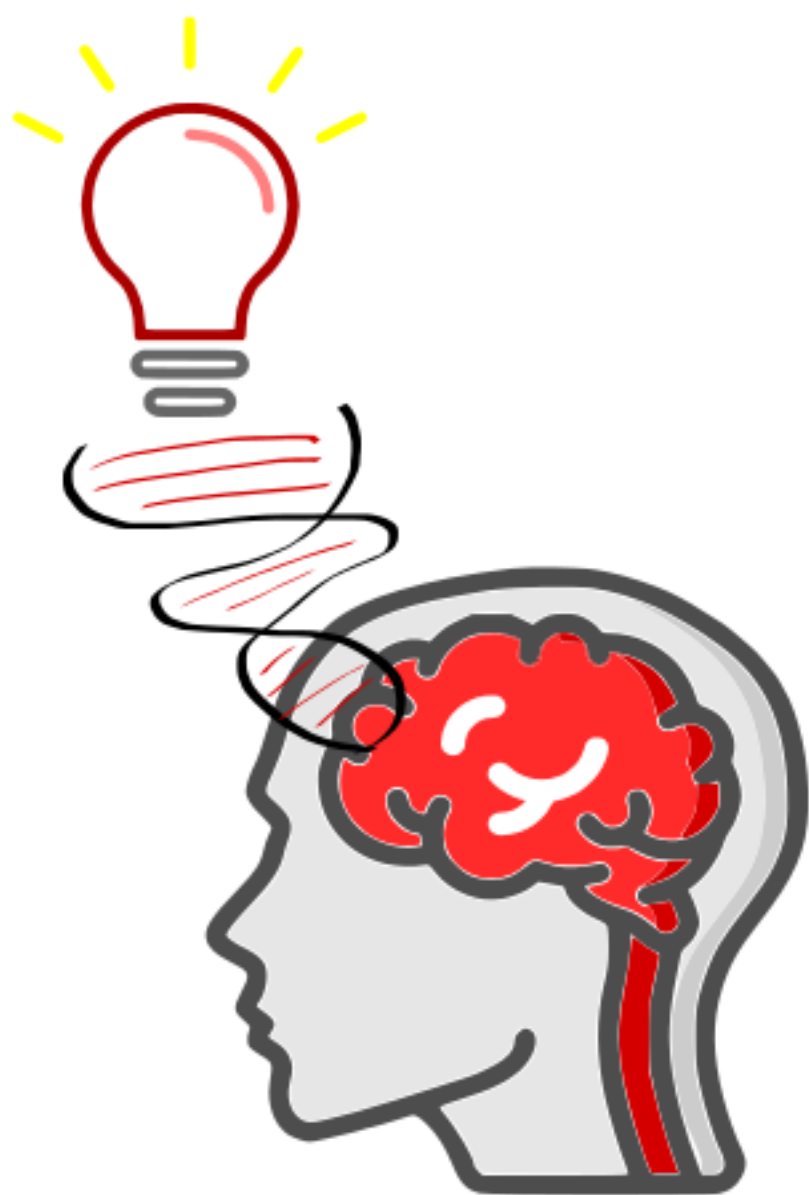
OXIMESA ofrece atención personalizada al paciente en el **domicilio**, dentro de las **consultas hospitalarias**, Centros de atención al paciente (**CentroOX**) o las **unidades móviles**, que perfectamente equipadas para atender cualquier servicio, permiten la atención de los pacientes en su localidad reduciendo los plazos y aumentando la satisfacción del usuario. Adicionalmente, la compañía dispone un teléfono de atención técnico-sanitaria 24 horas / 365 días.

Durante los últimos años, **OXIMESA** ha apostado por la aplicación de las **nuevas tecnologías** en todo lo relacionado con la atención al paciente y la información a los profesionales sanitarios involucrados en el tratamiento del paciente. Muestra de ellos es la aplicación de la **telemedicina** en los dispositivos para el tratamiento de la apnea del sueño y la ventilación mecánica, que permiten disponer al servicio prescriptor información puntual sobre la adherencia del paciente, así como de su evolución e incidencias.

OXIMESA Nippon Gases va transformando año tras año el **perfil de sus profesionales** para adaptarse y obtener el máximo beneficio de la telemedicina, personal que interactúa a diario con las diferentes plataformas que gestionan y almacenan los datos. En la actualidad las empresas como OXIMESA, almacenan de miles de datos proporcionados por los propios dispositivos, y será el uso de **algoritmos e Inteligencia Artificial** los que ayuden a discriminar a los especialistas, entre los verdaderos **datos útiles (Util Data)** y el resto de información que no aporta información relevante a los médicos prescriptores y personal responsable del tratamiento del paciente.

La pandemia provocada por el **COVID-19**, ha impulsado el cambio de mentalidad de entidades sanitarias públicas y privadas, así como de las empresas que, como OXIMESA, asumen un papel significativo en el cuidado de los pacientes infectados por el coronavirus. En este caso particular, **potenciar la telemedicina ha ayudado mucho a todas aquellas personas que por sus circunstancias tenían que desplazarse a centros de salud u hospitales para revisiones, haciéndose de en este sentido de una manera remota y sin posibilidad de contagio, y por tanto con control sanitario, de forma rápida y eficaz.**

Es por ello que **OXIMESA Nippon Gases** seguirá buscando encontrarse a la **vanguardia de la tecnología** que permita ofrecer una **medicina preventiva**, precisas y personalizada a todos sus pacientes beneficiarios de los servicios que prestan los 365 días del año, durante las 24 horas del día.



Parte III
Libro de abstracts

Capítulo 6

Comunicaciones orales

C1.

REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE CAVEOLAS TRAS UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO: VALORACIÓN MORFOMÉTRICA EN MUESTRAS DE AUTOPSIAS DE PACIENTES.

Marta Arnal Forné¹, Gloria Cantos Amores¹, Cesar Ríos Navarro², Jose Gavara², Clara Bonanad^{3,4,5}, Elena de Dios^{4,5}, Nerea Perez Sole², Vicente Bodí^{3,4,5}, Francisco J Chorro^{3,4,5}, Amparo Ruiz Sauri^{1,2}

¹Dpto de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. Valencia, España

²Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Valencia, España

³Dpto de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia, España

⁴Dpto de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. Valencia, España

⁵Centro de Investigación Biomédica en Red - Cardiovascular (CIBER-CV). Madrid, España

Palabras clave: caveola, infarto de miocardio

Objetivo: Las caveolas son invaginaciones lipídicas de 50 a 100 nm en la membrana plasmática de células endoteliales, musculares y adipocitos. Están constituidas sobre todo por tres proteínas: caveolina (Cav) 1, 2 y 3. Participan en la regulación de los canales iónicos y en la homeostasis lipídica. También se les atribuye funciones como un papel cardioprotector y una implicación en procesos inflamatorios. A pesar su intervención en diferentes patologías, no existen evidencias de su participación en la fisiopatología del infarto agudo de miocardio (IAM). Por ello, el objetivo del estudio es comparar la expresión de caveolas en el miocardio humano de pacientes con IAM y controles.

Métodos: En muestras de autopsias humanas, se aisló miocardio sano de 4 pacientes control y de la zona peri-infarto de 4 pacientes con IAM de >6 meses de evolución. Mediante inmunohistoquímica, se identificaron Cav-1, Cav-2 y Cav-3. Para cada anticuerpo y muestra, se tomaron 5 fotografías y se cuantificó morfométricamente la presencia de las tres proteínas mediante ImageProPlus. Los resultados se corroboraron mediante inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

Resultados: En el miocardio control, se observa una expresión constitutiva de las tres caveolinas, siendo Cav-3 la más expresada. Cav-2 y Cav-3 se expresan principalmente en cardiomiocitos, mientras que Cav-1 se expresa más en células endoteliales. Analizando la zona peri-infarto de pacientes con IAM crónico, se observa una reducción significativa en la expresión de los tres tipos de Cav, así como una disminución de las invaginaciones lipídicas mediante inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

Conclusión: En el miocardio sano se expresan constitutivamente los tres tipos de caveolas, encontrándose las Cav-2 y Cav-3 en los cardiomiocitos y la Cav-1 tanto en las células endoteliales como en cardiomiocitos. Tras un IAM, se produce una disminución significativa de los tres tipos de caveolinas en la zona peri-infarto. Se requieren más estudios para confirmar el posible papel cardioprotector de las caveolas en el contexto del IAM y su implicación en la génesis de arritmias post-IAM.

C2.**Evaluación a ciegas de los potenciales efectos antiangiogénicos in vitro de compuestos naturales bioactivos**

María del Carmen Banqueri Pegalajar 1

1 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Málaga

Palabras clave: angiogénesis, cáncer, compuestos naturales

Introducción

La angiogénesis es el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes, esencial para el crecimiento y reparación de órganos. Comenzando con la activación de células endoteliales en respuesta a un desequilibrio entre las señales angiogénicas, las células endoteliales adquieren un potencial invasivo y la capacidad de degradar la matriz circundante, migrar e invadir el espacio adyacente para formar nuevos capilares.

Este proceso es un sello distintivo del cáncer, crucial en la transición de los tumores a un estado maligno, y es esencial en el crecimiento, la invasión y metástasis. Además, muchas patologías están relacionadas con la desregulación de la angiogénesis, y por ello es necesaria la búsqueda de nuevos inhibidores de la angiogénesis para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades.

El desarrollo de fármacos ha incluido la síntesis individual y posterior validación biológica de compuestos para caracterizar su actividad biológica, selectividad, biodisponibilidad y toxicidad. Esto implica un alto coste económico y años de investigación para identificar un medicamento con características adecuadas para ser comercializado. Por tanto, la identificación de nuevos compuestos mediante un screening ciego de diferentes extractos naturales biológicamente activos ofrece una alternativa más efectiva, económica y eficiente.

Materiales y métodos

Para los estudios in vitro se van a utilizar células endoteliales de venas umbilicales humanas (HUVECs) y células epiteliales aisladas de cáncer de mama triple negativo (MDA-MB231). Se procederá al análisis de la viabilidad y proliferación celular por ensayos MTT, el estudio del ciclo celular, la migración celular y la entrada en apoptosis de las células.

Resultados y discusión

Los ensayos de proliferación celular con MTT permitirán estudiar la viabilidad celular y citotoxicidad, desvelando el valor de la concentración inhibitoria media máxima (IC50) de los compuestos bioactivos. El estudio del ciclo celular mediante citometría de flujo permitirá el efecto de los compuestos a las diferentes fases del ciclo celular. Además, el ensayo de la herida permitirá evaluar la actividad migratoria con la realización de una "herida". La migración celular de las células tumorales indicativo de la colonización de tejidos tras la metástasis se estudiará mediante el ensayo de invasión en Cámara de Boyden. La inducción de condensación de cromatina, la fragmentación de núcleos y la expresión de caspasas son señas de muerte celular mediada por apoptosis.

Conclusiones

Aunque cualquier compuesto capaz de inhibir alguno de los pasos de la angiogénesis podría ser un candidato útil para la inhibición farmacológica de la angiogénesis, tras la caracterización y validación in vitro de potenciales inhibidores angiogénicos en líneas celulares humanas, facilita el éxito de posteriores estudios en modelos animales de la enfermedad. De esta forma, se acelerará la búsqueda de nuevos compuestos prometedores para la terapia antiangiogénica del cáncer y otras enfermedades dependientes de este proceso.

C3.**HALLAZGOS FENOTÍPICOS Y GENÉTICOS EN PACIENTES CON SOSPECHA DE ANEURISMAS Y DISECCIONES DE LA AORTA TORÁCICA HEREDITARIOS NO SINDRÓMICOS**

Daniel Carrasco-Gómez¹, Víctor M. Becerra-Muñoz¹, Arancha Díaz-Expósito¹, Victoria Doncel-García¹, Patricia Fernández-Pérez¹, José Luis López-Benítez¹, Juan Robledo-Carmona¹, Carlos Porras-Martín, José María Melero-Tejedor¹, Manuel Jiménez-Navarro¹, Juan José Gómez-Doblas¹, Fernando Cabrera-Bueno¹

¹ Unidad del Corazón. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. Universidad de Málaga. CIBERCV.

Palabras clave: aortopatía torácica, genotipo, fenotipo, aneurisma, disección

Introducción

Nuestro objetivo fue resumir las variantes genéticas presentes y establecer una precisa asociación genotipo-fenotipo en una amplia población de pacientes con sospecha inicial de Aneurismas y/o Disecciones de la Aorta Torácica Hereditarios (ADATH) No Sindrómicos (ADATHNS), es decir, sin rasgos fenotípicos extra-vasculares definitorios para ADATH Sindrómicos (ADATHS).

Material y Métodos

Análisis retrospectivo unicéntrico que incluyó a los pacientes estudiados en la consulta de Aortopatías Hereditarias de un hospital de tercer nivel entre 2010 y 2020. Nos centramos en los pacientes a los que se les solicitó estudio genético (EG) y no presentaban manifestaciones extravasculares que les hicieran cumplir criterios definitivos para ADATHS.

Resultados

De los 389 casos índice atendidos, 59 pacientes sin datos sugestivos de ADATHS obtuvieron un EG positivo para alguna variante de interés. Su edad media fue de 45,7 años y el 32,2% habían sido intervenidos de la aorta. Del estudio “en cascada”, se hallaron las variantes en estudio en 41 familiares. En total, se hallaron 74 variantes de interés. 16 de ellas fueron en el gen *FBN1*, el 81,25% patogénicas o probablemente patogénicas (P/PP). Dentro de los genes relacionados con la matriz extracelular (MEC), sólo *COL3A1* conllevó variantes patogénicas o probablemente patogénicas (5 de 8, 62,5%). De entre los genes relacionados con la vía del TGF- β , se observaron variantes con elevada probabilidad de patogenicidad en 5 de 6 (83,3%), y una VUS en *SMAD6*. Globalmente, el 13% de las variantes fueron patogénicas y el 23% probablemente patogénicas, y en su mayoría fueron *missense* (68,9%). Sólo el 14,9% han sido descritas previamente.

Conclusiones

En ausencia de hallazgos fenotípicos característicos de ADATHS, el porcentaje de variantes P/PP es bajo. Sin embargo, la mayoría de ellas se encontraron en genes usualmente relacionados con ADATHS. La adecuada descripción fenotípica y el seguimiento en pacientes con VUS son fundamentales para el desarrollo del conocimiento en esta materia, con el objetivo de una correlación genotipo-fenotipo adecuada que permita predecir la evolución y patogenicidad de las variantes encontradas.

C4.**Dolor persistente como secuela de la COVID-19: una revisión sistemática**

De Pablos-Florido, Violeta (1) , Córdoba-Peláez, Paula María (2) , Jiménez-Gutiérrez, Paula María (1)

1 Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada) 2 Facultad de Medicina, Universidad de Málaga

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, Coronavirus, dolor, secuelas dolorosas, Long- COVID, post-COVID, COVID persistente.

Introducción

La persistencia de secuelas tras la COVID-19 es muy habitual pasados catorce días de la infección aguda. Se ha propuesto el término Long-COVID para hacer referencia al conjunto de dolencias secundarias a la infección por el virus SARS-CoV-2 que continúan o aparecen tras la fase aguda. Una secuela de las descritas es el dolor persistente sin afectación orgánica demostrada. Esta revisión sistemática pretende identificar las secuelas dolorosas más notificadas y su incidencia.

Métodos

Se realizó una búsqueda de artículos que documentaran dolor como consecuencia de la COVID-19. Las bases de datos consultadas fueron PubMed/Medline, Scopus y Web of Science. Además, se seleccionaron artículos citados en las referencias de artículos relevantes. En función de criterios de inclusión y exclusión detallados, tres investigadoras independientes llevaron a cabo la selección. Todos los artículos publicados antes del 11 de marzo de 2021 fueron incluidos. Esta revisión sistemática siguió la guía PRISMA.

Resultados

Fueron identificadas un total de 588 publicaciones, de las cuales once cumplieron criterios de inclusión. La cefalea fue la secuela dolorosa más frecuentemente reportada, con una prevalencia de hasta el 44 % en algunas series de casos. Se ha notificado dolor articular (19 %-31 %) y dolor torácico post COVID-19 (6 %- 28 %). El dolor de garganta persistente se reportó en el 32 % de los pacientes, así como dolor generalizado, que se ha observado hasta un 59 % de los casos. La polineuropatía del paciente que requirió ingreso en UCI fue notificada adicionalmente. El SARS-CoV-2 ocasiona daños a nivel de la microcirculación capilar, generando hipoxia tisular e inflamación; con el consecuente aumento de las secuelas dolorosas de tipo vasculo-isquémico e inflamatorio.

Conclusiones

La COVID-19 produce secuelas dolorosas de diversa índole. Se requieren estudios posteriores para filiar las características de los distintos tipos de dolor. Esto permitirá un manejo sintomatológico adecuado y una optimización de los recursos disponibles para hacer frente a los retos que la actual pandemia supone para las distintas áreas asistenciales.

C5.
**El selenito sódico potencia la acción de la gemcitabina en cáncer de páncreas:
Estudio in vitro e in vivo**

Kevin Doello 1,2, Cristina Mesas2,3,4, Francisco Quiñonero2,3,4, Gloria Perazzoli2,3,5, Laura Cabeza2,3,4, Jose Prados2,3,4, Consolacion Melguizo2,3,4, Raul Ortiz2,3,4

1Servicio de Oncología Médica, Hospital Virgen de las Nieves, 18014 Granada, España.

2Instituto Biosanitario de Granada (ibs. GRANADA), 18014 Granada, España.

3Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM), Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Universidad de Granada, 18100 Granada, España.

4Departamento de Anatomía y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, 18071 Granada, España.

5Departamento de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Almería, 04120 Granada, España.

Palabras clave: selenito, gemcitabina, cáncer de páncreas

El selenito sódico es un agente tóxico selectivo para las células tumorales. Esta citotoxicidad se debe a la depleción del glutatión y la tiorredoxina reducidos, dejando a la célula desprovista de mecanismos de defensa frente al estrés oxidativo. El cáncer de páncreas es el noveno más frecuente y el cuarto más letal. Una de las principales causas de su alta mortalidad es la baja respuesta al tratamiento (quimioterapia), lo que hace necesario el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

El **objetivo** de este estudio es demostrar la capacidad antitumoral *in vitro* e *in vivo* del selenito sódico, así como el carácter quimiosensibilizador del mismo cuando se emplea junto a la gemcitabina (GMZ), principal agente antitumoral usado para tratar el cáncer de páncreas.

La **metodología** se basó en el uso de las líneas celulares PANC-1 y Pan02, de adenocarcinoma pancreático (estudios *in vitro*), que fueron expuestas a selenito y selenito + GMZ tanto en cultivo en monocapa como tras la generación de esferoides multicelulares (MTS). Los estudios *in vivo* se realizaron mediante la generación de tumores en ratones C57BL tras la inoculación subcutánea de la línea Pan02. Además, estudios de inmunofluorescencia, Western-Blot y potencial de membrana mitocondrial fueron realizados para dilucidar los mecanismos moleculares por los que actúa el selenito sódico. Finalmente, se valoró el efecto del tratamiento en cáncer stem cells (CSCs) derivadas de las líneas tumorales.

Los **resultados** obtenidos mostraron una inhibición significativa de la viabilidad de las células del cáncer de páncreas con el uso del selenito de sodio solo (IC50 de 5.6 y 4.6 en la línea PANC-1 y Pan02, respectivamente) y un efecto sinérgico cuando se asocia con GMZ. El efecto antitumoral del selenito de sodio solo implicó el factor inductor de apoptosis (AIF) y la expresión de fosfo-p38 en la terapia combinada. Además, el selenito de sodio solo y en asociación con GMZ disminuyó significativamente la capacidad de migración y la capacidad de formación de colonias, redujo la viabilidad tumoral en esferoides tumorales multicelulares (MTS) y disminuyó la formación de esferas de CSCs. Así, se observó una reducción de hasta un 50% en las CSCs derivadas de la línea PANC-1 tratadas con la combinación de selenito + GMZ. Los estudios *in vivo* demostraron que la terapia combinada inhibe el crecimiento tumoral (65%) en comparación con el grupo no tratado y también en relación con el selenito de sodio o GMZ utilizados como monoterapia (hasta un 40%), aumentando la supervivencia de los ratones. Estos resultados fueron respaldados por el análisis de ratones albinos C57BL/6 portadores de un tumor generado por Pan02, utilizando el sistema IVIS.

En **conclusión**, el selenito de sodio es un potencial agente para la mejora en el tratamiento del cáncer de páncreas y podría considerarse para futuros ensayos clínicos en humanos.

C6.**Alteraciones hepáticas durante el desarrollo de la obesidad en un modelo experimental: Aproximación terapéutica nutricional y farmacológica**

Alejandro García Beltrán¹, Aída Lozano Melero¹, Rosario Martínez Martínez¹, Ana Guzmán Carrasco³, Garyfallia Kapravelou¹, Milagros Galisteo Moya⁴, María López-Jurado^{1, 2}, Pilar Aranda Ramírez^{1, 2}, Jesús M. Porres^{1, 2}.

¹Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada.

²Departamento de Fisiología, Universidad de Granada.

³Cellbitech S.L., N.I.F. B04847216, Sede Científica del Parque Tecnológico de Almería, 04128 La Cañada (Almería - España). ⁴Departamento de Farmacología, Universidad de Granada.

Palabras clave: rata, obesidad, terapia nutricional, terapia farmacológica, hígado

Introducción: la obesidad se define como una excesiva y anormal acumulación de grasa, que supone un factor de riesgo para la salud. Debido a su alta prevalencia es definida como una pandemia. Entre las principales intervenciones para revertir sus efectos perjudiciales se encuentran los tratamientos dietéticos y el ejercicio físico, así como el uso de algunos fármacos. El objetivo de este trabajo fue desarrollar un modelo experimental animal de obesidad inducida por la dieta y estudiar el efecto de un tratamiento dietético y la administración del fármaco agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1R), exenatida sobre las principales alteraciones del metabolismo lipídico en el hígado.

Material y métodos: 32 ratas Sprague Dawley macho fueron divididas en 4 grupos experimentales (n=8): (1) consumo de una dieta normocalórica (DN) durante 21 semanas (CN); (2) consumo de una dieta hipercalórica más fructosa en el agua de bebida (HFHF) durante 21 semanas (CH). Los dos grupos restantes consumieron una dieta HFHF durante 13 semanas, para inducir obesidad, y posteriormente (durante 8 semanas) se aplicaron dos tratamientos distintos: (3) administración de DN (HN) o (4) administración DN más la inyección del fármaco exenatida (HNE). Durante el período experimental la ingesta de alimento y bebida fueron registrados diariamente, y el peso de los animales semanalmente. Al final del período experimental los animales se sacrificaron y el hígado fue extraído y dividido en varias porciones para determinar el contenido en grasa y realizar la extracción de ARN total para la determinación de expresión génica mediante RTq-PCR de distintas enzimas implicadas en el metabolismo lipídico.

Resultados y discusión: se observó el desarrollo de la obesidad en aquellos animales que consumieron la dieta HFHF con respecto a los animales del grupo CN. Además, las intervenciones ensayadas, y especialmente la adición del fármaco exenatida, promovieron una efectiva disminución del peso corporal de los grupos de intervención en comparación con los animales que consumieron la dieta hipercalórica durante todo el período experimental. Esta intervención también disminuyó drásticamente el contenido de grasa hepática almacenada. Se observó mediante RTq-PCR que el desarrollo de la obesidad durante 21 semanas promovió una disminución en la expresión de genes implicados en vías lipolíticas (*Cpt1a*, *Cyp1a2* y *Cyp7a1*) y lipogénicas (*Fasn* y *Hmgcr*). En la mayoría de los casos el tratamiento con DN, y más marcadamente la adición del fármaco exenatida, restauraron los valores de expresión génica de estos transcritos hasta valores similares del grupo CN.

Conclusión: estos resultados destacan la eficacia de intervenciones nutricionales y/o farmacológicas frente al desarrollo de la obesidad inducida por la dieta y la corrección de las alteraciones asociadas con el metabolismo lipídico hepático.

C7.**Characterization of TRPC1 channel in experimental healthy retina and its implication in a neurodegeneration model**

Marina Murillo-Martínez, Juan Ramón Martínez-Galán, María García-Belando, José Julio Cabanes, Elena Caminos

University of Castilla-La Mancha, Medical School, IDINE, Albacete, Spain.

Keywords. Retinitis pigmentosa, calcium channels, immunofluorescence, rat

Introduction

Disregulation in calcium homeostasis plays a key role in neurodegeneration. TRPC1 (transient receptor potential canonical 1) is a plasma membrane calcium channel that modulates calcium concentration into the cell. Both calcium and TRPC1 levels have been described to be increased in neurodegenerative diseases such as Alzheimer or Huntington disease. Thus, a better understanding of this channel and its function will be important to better understand these pathologies and develop possible targeted therapies. Increased levels of calcium have been detected in rat retinas with neurodegeneration by retinitis pigmentosa (RP). The hypothesis of the this study was that TRPC1 may be present in the rat retina and it could participate in calcium regulation during neuron death or survival.. Therefore, the aims of this study were first, to localize TRPC1 in healthy rat model retinas and secondly, to detect modifications of TRPC1 expression in diseased rat retinas with RP.

Materials and methods

Retinas from Sprague-Dawley rats were used as controls and P23H-1 transgenic rats as a model of RP. *In toto* and *in situ* retinas were stained by double immunofluorescence cytochemical techniques using combinations of specific primary antibodies in order to identify the channel in the different retinal cellular types. Quantitative levels of TRPC1 protein expressed in RP and control retinas were measured with Western blot analysis.

Results

We detected TRPC1 throughout all retinal layers with more intense expression in the retinal pigment epithelium, in specific cells of the inner nuclear layer and in the retinal ganglion cell layer. TRPC1 was also expressed in horizontal, bipolar and amacrine cells processes in the inner and outer plexiform layers, and in somata and processes of retinal ganglion cells. Glia (Müller cells and astrocytes) showed an intense immunoreaction which was higher during neurodegeneration in the inner retina, where this glia gets activated. No TRPC1 expression was found in intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGC) the type of cell more resistant to damage in RP. TRPC1 protein levels were significantly higher in RP retinas compared to controls.

Discussion/Conclusions

The higher expression of TRPC1 during degeneration plus its absence in surviving cells suggests that the channel could contribute to typical cellular destruction in these types of pathologies by altering calcium homeostasis. Future works will be important and necessary for a better understanding of TRPC1 action mechanisms, as it seems a clear objective to develop new therapies to control neurodegenerative processes such as RP.

C8.**Extractos bioactivos de anémona de mar: análisis de su actividad antitumoral y antioxidante**

Mercedes Peña^{1,2,3}, Rosario Martínez⁴, Cristina Mesas^{1,2,3}, Milagros Galisteo⁵, Gloria Perazzoli^{1,2,3}, Jose Prados^{1,2,3}, Jesús M Porres⁴, Consolación Melguizo^{1,2,3}, Laura Cabeza^{1,2,3}

¹ Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, España

² Departamento de Anatomía y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España

³ Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), SAS-Universidad de Granada, España.

⁴ Departamento de Fisiología, Instituto de Nutrición y Tecnología Alimentaria (INyTA), Centro de Investigación Biomédica (CIBM) ⁵ Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, España

Palabras clave: *Anemonia sulcata*, *Symbiodinium*, efecto antitumoral, efecto antioxidante, cáncer colorrectal

Introducción

La gran biodiversidad de los ecosistemas marinos ha permitido la identificación de numerosos compuestos con actividad biológica, algunos de ellos con propiedades antitumorales. Estos productos naturales marinos podrían ser usados como nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento del cáncer colorrectal (CCR), el tercer cáncer en incidencia y el segundo en mortalidad a nivel mundial. El objetivo de nuestro trabajo es analizar el potencial de la anémona de mar *Anemonia sulcata* con y sin su simbiote *Symbiodinium* como fuente para la obtención de compuestos bioactivos que puedan ser aplicados en la prevención y tratamiento del CCR.

Material y métodos

Anemonia sulcata suministrada por la empresa iMare Natural, fue procesada para obtener diferentes extractos: homogeneizado crudo (HC), extracto etanólico (ETOH) e hidrolizado proteico (HP). Su actividad antioxidante se analizó mediante pruebas bioquímicas indirectas (método Folin-Ciocalteu y ensayo ABTS) y mediante un ensayo con células HT29 expuestas a H₂O₂. Se evaluó la actividad antiproliferativa de estos extractos sobre líneas de cáncer de colon humanas (T84, HT29, HCT15, SW480), de ratón (MC38) y una línea de colon no tumoral (CCD18) mediante el ensayo MTT. Se analizó la influencia de los extractos de *A. sulcata* sobre la modulación del ciclo celular y la capacidad de migración celular. Se estudió la composición de los extractos mediante un análisis por UPLC/MS.

Resultados y discusión

Los extractos de *A. Sulcata* mostraron resultados muy similares en las pruebas bioquímicas de capacidad antioxidante, pero solo los HC con y sin simbiote tuvieron un significativo efecto protector *in vitro* frente al H₂O₂, aumentando la proliferación hasta 1,6 y 2,7 veces, respectivamente. Estos HC con y sin simbiote también demostraron un efecto citotóxico mayor que el resto de extractos en las líneas de cáncer de colon testadas (IC₅₀ de 7,78 y 2,36 µg/mL en T84 y 3,45 y 1,21 µg/mL en MC38, respectivamente), que podría estar relacionado con el arresto en fase G2/M del ciclo celular. El análisis por espectrometría de masas de los HC permitió identificar tentativamente algunos compuestos bioactivos como Gadusol, Ophioxanthol, etc., sin embargo, son necesarios más estudios para elucidar de manera fiable esta composición.

Conclusión

Los homogeneizados crudos de *Anemonia sulcata* con y sin la presencia del simbiote *Symbiodinium* poseen actividad citotóxica y antioxidante en células de CCR, lo que convierte a esta anémona en una potencial fuente de moléculas bioactivas para el tratamiento y la prevención del CCR.

C9.**Estado de la salud mental de los estudiantes universitarios durante la pandemia por COVID-19**

Pablo Redruello Guerrero (1, 2); Carmen Jiménez Gutiérrez (3); Blanca Gutierrez (2, 4); Jorge A. Cervilla (2, 4)

1. Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España.
2. Departamento de Psiquiatría, Universidad de Granada, Granada, España.
3. Departamento de Enfermería, Universidad de Granada, Granada, España.
4. Instituto de Neurociencias, Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM), Universidad de Granada, España.

Palabras Clave: Salud Mental, estudiantes universitarios, COVID-19, depresión, ansiedad, factores de riesgo, prevención.

Introducción/Objetivos: Los efectos sobre la salud mental de la pandemia por COVID-19 no se han estudiado en profundidad en población universitaria en España. El objetivo de este estudio es evaluar la frecuencia de problemas relacionados con la salud mental durante la pandemia en dicha población, así como los principales factores de riesgo asociados.

Material y Métodos: Se diseñó un estudio observacional longitudinal sobre estudiantes universitarios. Se diseñó y utilizó una encuesta online difundida a través del correo interno de la universidad en 2021. Los datos incluían variables sociodemográficas, instrumentos diagnósticos validados y preguntas sobre funcionamiento social y potenciales factores de riesgo. Los desenlaces de interés (problemas de salud mental) se calcularon como sumatoria de síntomas auto-referidos, de acuerdo con las herramientas validadas. Se realizaron análisis descriptivos y bivariantes. Se diseñaron modelos multivariantes de regresión logística, calculando Odds Ratio ajustadas para el desarrollo de depresión (ORd) y de ansiedad (ORa). Se utilizó el *software* IBM SPSS versión 22.0.

Resultados: La muestra estuvo compuesta por un total de 250 estudiantes universitarios de carreras biosanitarias, con un 60,4% de mujeres y una edad media de 22,5 años (desviación estándar: 3,6). Durante la pandemia, 45 (18,0%) estudiantes mostraron signos de depresión, 44 (17,6%) ansiedad, 35 (14%) problemas de personalidad, 29 (11,6%) somatización y 25 (10%) trastorno obsesivo-compulsivo. Los principales factores de riesgo identificados fueron el sexo femenino (ORd: 1.78, IC95%: 1.02-2.54; ORa: 1.70, IC95%: 1.12-3.45), estudiar fuera de la ciudad de origen (ORa: 1.48, IC95%: 1.02-1.98), no realizar deporte durante la pandemia (ORd: 2.13, IC95%: 1.07-4.85; ORa: 2.75, IC95%: 1.18-6.41), la salud física percibida (ORd: 1.84, IC95%: 1.26-2.69; ORa: 1.31, IC95%: 1.01-1.77), la presencia de problemas familiares (ORd: 1.90, IC95%: 1.05-3.59; ORa: 1.62, IC95%: 1.08-2.66) y de eventos vitales estresantes (ORd: 3.60, IC95%: 1.71-7.57; ORa: 4.70, IC95%: 2.05-10.77).

Discusión/Conclusión: Durante la pandemia, la carga de problemas de salud mental en la población universitaria biosanitaria fue muy elevada. La identificación detallada de factores de riesgo realizada en este estudio podrá servir para optimizar estrategias individualizadas de prevención y control de sus efectos en la salud mental de estudiantes universitarios.

C10.**Targeting DNA repair mechanisms in aggressive neuroblastoma**

Rafael Ruiz Alarcón, Simon Keane, Katarina Ejeskär, School of Health Sciences, University of Skövde (Sweden).

Key words: Neuroblastoma, *RAD51* gene family, homologous recombination, *MYCN*, 11q chromosome.

Introduction and objectives: Neuroblastoma is a tumour derived from cells of the nervous system and is the most common solid tumour in childhood. *MYCN* amplified and 11q-deleted neuroblastoma, two high-risk neuroblastoma were investigated in this study. *RAD51* gene family includes six central genes for the dsDNA breaks repair by homologous recombination, which has been reported as important in varying types of cancer. The study aims to investigate if the dysregulation of this gene family could be involved in the unstable genome of 11q-deleted neuroblastoma, and to better understand the link between both high-risk tumours.

Material and methods: The *RAD51* family genes' expression level was measured by RT-qPCR in samples of 11q-deleted and *MYCN*-amplified neuroblastoma that were treated with a UVC treatment and were recovered during varying hours. R2 database and DAVID were used to study the *RAD51* family's expression levels, associated event-free survivability, and altered pathways.

Results and discussion: *RAD51* family is highly dysregulated in these tumours, four genes of six were found to be altered in high-risk neuroblastoma. Four of six genes presented altered expression levels in 11q-loss, and three of six in the *MYCN*- amplified case after the UVC treatment. The event-free survival probability analysis shown that the levels of expressions associated with high-risk neuroblastoma coincide with those that represent a poor life expectancy. Altered pathways were different in each type of tumour. 11q-deletion neuroblastoma's pathways were associated with the nervous system development, and *MYCN*- amplified was related to the immune system.

Conclusion: This study suggests that 11q-loss neuroblastoma presents a greater *RAD51* family dysregulation compared with *MYCN*-amplified one, which could explain why its genome is unstable.

P1.

Reanimación cardiopulmonar y respiratoria en tiempos de COVID

Antonio Enamorado Plata¹, ¹ *Estudiante de Tercero de Medicina en la Universidad de Granada.*

Palabras clave: RCP (Reanimación Cardio-Pulmonar), COVID, masaje cardíaco, parada cardiaca, medidas preventivas, nuevo protocolo.

Introducción

Hoy en día como estudiantes de medicina no hemos podido ignorar que algunos de los pósters y esquemas que se nos ofrece como material de estudio a fin de que aprendamos cómo realizar la reanimación cardio pulmonar y respiratoria están desactualizadas, ya que no se tiene en cuenta la posibilidad de que el paciente tenga COVID, dando como válidas técnicas que realmente ponen en peligro al reanimador, que podría verse contagiado con el virus si no se toman las medidas preventivas oportunas.

Objetivo

Exponer de forma visual y esquemática como la reanimación cardiopulmonar debe adaptarse a la pandemia del Sars COV-2.

Metodología

Hemos realizado un estudio bibliográfico en PubMed y las guías de práctica clínica actuales de los organismos institucionales de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).

("RCP"[All Fields] AND ("sars cov 2"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "covid"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19"[All Fields])) AND

(y_5[Filter])

Resultado

Se ha realizado un póster en el que se ilustra a modo de esquema que medidas son adecuadas para realizar la RCP tomando en cuenta el virus del Sars Cov2, además de que técnicas eran adecuadas antiguamente pero hoy en día son inaceptables.

Conclusión

La maniobra esencial para conseguir devolverle la vida a un paciente en parada cardiorrespiratoria se ha visto obligada a adaptarse para preservar la seguridad del reanimador, evitando un posible contagio del virus del Sars Cov-2, ya que algunas de las medidas que involucran antiguamente la respiración asistida han tenido que ser abolidas.

P2.

Generación de vectores lentivirales de expresión fisiológica aplicados a inmunoterapia del cáncer

¹Barbero C, ^{1,2}Justicia P, ¹Maldonado N, ²Tristán M, ¹Martín F

¹ Grupo de Terapia Génica y Celular, GENYO2

LentiStem Biotech, GENYO

Palabras clave: terapia génica, vector lentiviral, TCR, CAR

Introducción

La terapia CART (del inglés, Chimeric Antigen Receptor T cells) es una combinación de terapia celular, inmunoterapia y terapia génica que ha revolucionado el tratamiento del cáncer. Se basa en la modificación genética de los linfocitos T del paciente para que expresen en su membrana un Receptor de Antígeno Quimérico (CAR), el cual le confiere capacidad de reconocer y eliminar las células tumorales de forma eficaz y específica.

Este “medicamento vivo” sin embargo aún presenta limitaciones. Los CAR actuales se expresan bajo promotores fuertes, y ya hay evidencias de que una expresión descontrolada del CAR puede ocasionar toxicidad (síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y neurotoxicidad), y un agotamiento prematuro de las CART que provoca la recaída del paciente.

En 2021, la Agencia Española del Medicamento aprobó para uso hospitalario el CART ARI-0001 frente a CD19, un producto desarrollado en España para tratar adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda resistente a tratamientos convencionales. El hecho de que varios pacientes sufrieran SLC severo pone en evidencia la necesidad de controlar los niveles de CAR en superficie.

Objetivo

El objetivo principal es generar CART que expresen el CAR de manera similar a como lo hace naturalmente el TCR (TCR, del inglés T cell receptor) frente a un estímulo. Nuestra hipótesis es que así lograremos disminuir la sobreactivación y agotamiento prematuro de las CART, contribuyendo a la mejora en seguridad y eficacia de la terapia.

Material y métodos

Se sustituirá el promotor EF1 α , presente en el vector lentiviral empleado para generar las CART ARI-0001, por promotores quiméricos basados en β 2microglobulina y CD4 (una molécula relacionada con la ruta de señalización del TCR). Se transducirán linfocitos T con estos vectores, y se analizará mediante citometría de flujo la cinética del CAR tras el encuentro con el antígeno. Finalmente se caracterizará la actividad lítica, fenotipo y agotamiento de las CD4-CART y B2M-CART mediante ensayos de citotoxicidad *in vitro* con varios modelos tumorales.

Resultados

Con estos ensayos esperamos confirmar que el empleo de los promotores quiméricos dicta una bajada de los niveles de CAR en superficie tras el encuentro con el antígeno. Y que tras los sucesivos encuentros con el tumor, las CD4-CART y B2M-CART exhiben mejores características funcionales que las EF1 α -CART.

Conclusión

Si los resultados confirmaran nuestra hipótesis, concluiríamos que los promotores quiméricos de expresión fisiológica permiten una cinética de expresión del CAR en superficie óptima que dota a las CART de mejores características funcionales.

P3.**Addition to *Lactobacillus fermentum* to a facial serum**

Florina Julia Bura, Elena Ortega Martínez, María Adolfinia Ruiz Martínez, María Encarnación Morales Hernández

Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department, Faculty of Pharmacy, Campus of Cartuja, University of Granada, 18071, Granada, Spain

Keywords: skin, xerosis, probiotics, *Lactobacillus fermentum*, moisturizing serum.

Introduction and Objective

The human body is in continuous contact with the environment through the skin, an organ exposed to aggressions. To maintain its integrity, it must be cared for by providing all the necessary nutrients and hydration. When this does not happen, the skin starts to lose water, become dehydrated, and it can be seriously injured.

The pace of life in today's society is very fast, leading to forgetfulness about personal care, especially skincare, in this case. Given that hydration is one of the main factors in maintaining the skin healthy and preventing the progression of skin pathologies as cause of its loss, a moisturising serum with probiotics has been developed.

The development and disclosure of the proposed moisturising serum with probiotics, together with its benefits, is unique and of incalculable value for the health of the skin, as a large part of the population suffers from xerosis, since, in addition to offering it a better appearance in terms of smoothness and luminosity, it also protects it from other pathogenic microorganisms, due to the properties of the raw materials incorporated and the competitive mechanism of the probiotics included, while preventing the evolution of mild skin pathologies towards more severe ones.

Materials and Methods

The formulation of the moisturising facial serum specifically designed for the subsequent incorporation of probiotics contains different types of oil and molecules naturally present in our skin.

The cited product is characterized by means of physical analysis, pH, conductivity, and viscosity measurements to test its safety, its water content to determine its stability and storage requirements, as well as, it is subjected to probiotic viability and efficacy studies.

Results and Discussion

The physical analysis provided the serums organoleptic properties. Data extracted from pH and conductivity measurements assure that the topical application of the developed formulation is safe, as it does the efficacy study in different types of skin. As for viscosity, research has revealed the serum's pseudoplastic characteristics, optimal for its purpose. As for storage, cold and dry environments showed better results for stability and storage study. Lastly, *Lactobacillus fermentum* viability was slightly affected as time passed.

Conclusion

Just as mentioned before, the moisturizing serum with probiotics is safe for its topical application. Despite the fact that initially this cosmetic has been designed for its application in cases of xerosis, it can be used in different skin pathologies as proved by the efficacy study.

P4.**Regulación epigenética por PRPF40B en enfermedad**

Autores: Ana Adela Calero García, María Duarte Ruiz, Cristina Moreno Castro, , Cristina Hernández-Munain, Carles Suñé

Palabras clave: Transcripción, splicing, RNA, Polycomb, modificación de cromatina, enfermedades neurodegenerativas

Mecanismos reguladores epigenéticos, tales como las modificaciones posttraduccionales de las histonas, son esenciales para mantener la identidad celular y alteraciones en estos procesos son la causa de múltiples enfermedades humanas, incluidas enfermedades neurodegenerativas y cáncer. Recientemente, la actividad epigenética de los complejos Polycomb ha sido asociada a la enfermedad de Huntington (EH) y en general a trastornos neurodegenerativos. La deficiencia *in vivo* de estos complejos en células del cuerpo estriado (que recibe la información de la corteza cerebral) provoca la activación de genes no neuronales que provocan una fisiología neuronal alterada y el desarrollo de una progresiva y deletérea neurodegeneración.

Resultados previos en el grupo indican la relación de PRPF40B, ortólogo humano del factor Prp40 de levaduras, con el complejo Polycomb. PRPF40B está implicado en el splicing cotranscripcional sugiriendo según resultados anteriores del laboratorio su implicación en determinadas rutas de señalización celular, en la biogénesis del sistema nervioso y más recientemente en cáncer. Resultados previos en el grupo indican la relación de PRPF40B con el complejo Polycomb. El factor PRPF40B regula numerosos genes que son a su vez regulados por genes del grupo Polycomb. Nuestra hipótesis de trabajo es que PRPF40B regula no sólo el splicing alternativo, sino que regula expresión génica modificando el estado de la metilación génica a través del complejo Polycomb.

El objetivo del presente estudio consiste en profundizar en la función de PRPF40B, así como su relación en diferentes patologías neurodegenerativas y cáncer. Para ello, se validarán diferentes datos transcriptómicos de un RNA-Seq realizado con anterioridad en el laboratorio. Además, se comprobará esa posible relación y asociación proteica con el complejo Polycomb, mediante diferentes técnicas como inmunofluorescencia, inmunoprecipitaciones, western Blot.

P5.**TERAPIA DIRIGIDA FRENTE A CÁNCER DE COLON: APROXIMACIÓN MEDIANTE MAGNETOLIPOSOMAS ASOCIADOS A ANTICUERPOS ANTI-LGR5 Y OXALIPLATINO**

Ana Cepero^{1,2,3}, Beatriz García-Pinel^{1,2,3}, Lidia Gago^{1,2}, Ylenia Jabalera⁴, Guillermo Iglesias⁴, Laura Cabeza^{1,3}, Raúl Ortiz^{1,2,3}, Concepción Jiménez-López⁴, Consolación Melguizo^{1,2,3}, Jose Carlos Prados^{1,2,3}

¹Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM), Universidad de Granada, 18100 Granada, España.

²Departamento de Anatomía y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, 18071 Granada, España.

³Instituto Biosanitario de Granada (ibs. GRANADA), 18014 Granada, España. ⁴Department of Microbiology, Sciences School, University of Granada, Campus de Fuentenueva, 18002 Granada, Spain

PALABRAS CLAVE: cáncer colorrectal; nanopartículas; oxaliplatino.

·INTRODUCCIÓN· El oxaliplatino (OXA) es uno de los quimioterápicos más utilizados, tanto solo como en combinación, para el tratamiento del CCR. Sin embargo, los numerosos efectos secundarios, como la neuropatía periférica entre ellos; hacen necesario el desarrollo de nuevas estrategias que permitan un mayor direccionamiento de los tratamientos. En este contexto, existen células madre tumorales (CMTs) de CCR, que provienen de células madre intestinales positivas para el marcador LGR5, que parecen ser responsables del inicio del crecimiento tumoral, la resistencia a quimioterapia y radioterapia. La síntesis de nanoformulaciones que puedan dirigirse selectivamente hacia células del CCR comprende un nuevo campo de investigación con un futuro prometedor. En concreto, los magnetoliposomas (MLPs) son un tipo de nanotransportadores con múltiples propiedades, como la liberación controlada de agentes antitumorales, el direccionamiento activo mediante la unión de anticuerpos monoclonales y la alta biodisponibilidad.

·OBJETIVO· Estudio *in vitro* del efecto antitumoral del MLPs cargados OXA y dirigidos frente a LGR5 (MLPs-OXA-LGR5).

·MATERIAL Y MÉTODOS· Se analizó la expresión proteica del marcador LGR5 mediante western blot en líneas celulares de CCR. Se generaron CMTs de CCR y se analizaron sus marcadores por q-PCR. Posteriormente, se realizaron experimentos de citotoxicidad mediante el ensayo de sulforodamina B.

·RESULTADOS/DISCUSIÓN· LGR5 se expresa en líneas de CCR, pero no en las CMTs de CCR generadas, lo cual se asocia con una mayor quimiorresistencia de estas últimas. El tratamiento con MLP-OXA-LGR5 mostró un mayor efecto citotóxico que el fármaco libre y las nanoformulaciones no dirigidas ($p < 0,05$) en las líneas T84 y MC38. Las nanoformulaciones libres de fármaco mostraron alta biocompatibilidad.

·CONCLUSIONES· MLP-OXA-LGR5 puede ser una estrategia prometedora para eliminar selectivamente las células LGR5+ de CCR. Se necesitan más estudios *in vitro* e *in vivo* para validar el efecto antitumoral selectivo.

P6.**Development and validation of an R-based analytical tool for non-invasive evaluation of autonomic control***Chao-Écija Á1,2, Carrasco-Gómez D1,2, Dawid-Milner MS2,3*

1. 5th-year medical student, University of Málaga
2. Human Physiology Department, University of Málaga
3. Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES), IBIMA, University of Málaga

Keywords: baroreflex sensitivity | autonomic control | dysautonomia**Introduction**

Non-invasive methods for the evaluation of autonomic control are of great interest within the field of neurophysiology, given their ability to establish potential clinical correlations in the context of dysautonomia. Several spectral analysis techniques and closed-loop models have been developed to evaluate the spontaneous baroreflex sensitivity (BRS), based on systolic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) recordings. However, the R statistical environment does not have enough tools designed for this specific analysis.

Objectives

To develop and validate an R-based tool capable of evaluating closed-loop interactions between SBP and HR and the spontaneous BRS, by the means of spectral analysis techniques.

Materials and methods

A bibliographical review was performed to select the most suitable algorithms to be introduced in the program code, which would be written in R language. To validate the program, a Head-Up-Tilt (HUT) test was performed on normotensive ($n = 4$) and hypertensive ($n = 6$) subjects, whose SBP and HR recordings were obtained non-invasively during specific periods of supine rest and tilt. The unpaired t -test was used to statistically compare sympathetic, vagal, and instantaneous BRS components between the two groups.

Results

Wavelet-based pre-processing techniques and autoregressive-modelling algorithms were selected to develop the software. The data analysis performed by the program revealed a significant decrease of the vagal and instantaneous BRS components ($p < 0.05$) in hypertensive subjects during rest. During tilt, hypertensive subjects also experienced a significant decrease of the vagal ($p < 0.05$), sympathetic ($p < 0.01$) and instantaneous ($p < 0.01$) BRS components. Instantaneous and vagal components were significantly correlated in normotensive ($p < 0.01$) and hypertensive ($p < 0.01$) subjects.

Discussion/Conclusions

A new R-based tool for the evaluation of autonomic control has been developed. This tool identified a decreased baroreflex function in hypertensive subjects, which could be correlated with a higher predisposition to experience orthostatic intolerance, especially due to the decreased sympathetic component during tilt. The results also suggest that the analyzed instantaneous BRS components are of vagal nature. We propose that our tool may be used for the autonomic evaluation of these patients, so that more knowledge regarding the study of the baroreflex function and dysautonomia can be generated.

P7.**Efecto diferencial del tratamiento quimioterápico sobre las células madre tumorales en cáncer de páncreas**

María Ángeles Chico¹, Kevin Doello González^{2,3}, Francisco J Quiñonero^{1,3,4}, Gloria Perazzoli^{1,3}, Lidia Gago¹, Cristina Mesas^{1,3,4}

¹Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM), Universidad de Granada, 18100 Granada, España.

²Servicio de Oncología Médica, Hospital Virgen de las Nieves, 18014 Granada, España.

³Instituto Biosanitario de Granada (ibs. GRANADA), 18014 Granada, España.

⁴Departamento de Anatomía y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, 18071 Granada, España.

Palabras clave: cáncer de páncreas, quimioterapia, células madre tumorales

Introducción: El cáncer de páncreas es uno de los tumores más agresivos y quimiorresistentes. En estadíos avanzados, el tratamiento se basa en regímenes quimioterapéuticos (FOLFIRINOX (5-fluorouracilo (5-FU) + irinotecán (CPT11) + oxaliplatino (OXA) o Gemcitabina-Abraxane, a pesar de lo cual la supervivencia sigue siendo muy baja. En el caso de tumores resecables, la tasa de recaída de 3 años es del 50% en pacientes tratados con regímenes de quimioterapia adyuvante. Uno de los factores fundamentales que media las recidivas y la resistencia de estos tumores es el comportamiento de las células madre tumorales (CSCs) ante los quimioterapéuticos actuales.

El **objetivo** de este estudio fue analizar la citotoxicidad y la capacidad antitumoral in vitro de los diferentes regímenes quimioterapéuticos empleados para el tratamiento del cáncer de páncreas, y la modulación de la expresión de los marcadores específicos de las CSCs tras el tratamiento.

La **metodología** consistió en un modelo experimental basado en cultivos celulares de la línea de adenocarcinoma pancreático humana PANC-1. Las células fueron tratadas con monoterapia (GMZ, 5-FU, ABRAX, OXA y CPT-11) y en terapia combinada (GMZ-ABRAX, FOLFIRI y FOLFOX). La proliferación celular fue analizada mediante sulforrodamina B por espectrofotometría. Además, se analizó mediante RT-qPCR la modulación de marcadores específicos (CD133, CD44, CD24, SOX2 y OCT4) lo que permitió determinar la subpoblación seleccionada por los quimioterápicos. Se realizaron análisis estadísticos para determinar la significatividad.

Los **resultados** mostraron un gran porcentaje de CSCs tras los regímenes de monoterapia con GMZ y OXA que sugiere que ambos podrían favorecer la presencia de CSCs y por lo tanto la recidiva tumoral. Al contrario, los regímenes FOLFIRI y FOLFOX se relacionaron con un porcentaje más bajo de CSCs. Además, GMZ seleccionó principalmente CSCs positivas para CD24, CD133, SOX2 y OCT4 mientras que los tratamientos con OXA favorecieron la expresión de CD44, y con CPT-11 la de SOX2. Los regímenes combinados como GMZ-ABRAX seleccionaron CSCs positivas para CD24 y CD133 mientras que FOLFIRI disminuyó las CSCs positivas con ambos marcadores, lo que puede ser relevante dada la relación entre CD133 y el avance y mal pronóstico del cáncer de páncreas.

Podemos **concluir** que el tratamiento quimioterapéutico usado en cáncer de páncreas modula tanto la presencia como el crecimiento de CSCs con marcadores específicos que pueden estar relacionados en el pronóstico y la evolución de la enfermedad. Estos resultados podrían ser claves para conseguir una terapia personalizada en el tratamiento cáncer de páncreas, además de disminuir su recurrencia. Para corroborar la evidencia extraída de este estudio serían necesarios estudios *in vivo*.

P8.**Factores que influyen en el desarrollo pulmonar de los sujetos de la cohorte "Salud Respiratoria" con baja función pulmonar**

Silvia Clares Mena. Alumna Interna del Departamento de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, España.

Pedro José Romero Palacios. Profesor titular del Departamento de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, España.

Palabras Clave

Desarrollo pulmonar, función pulmonar, LIN (Límite Inferior de la Normalidad), espirometría, síntomas respiratorios.

Introducción

El desarrollo pulmonar tiene lugar desde el inicio de la vida intrauterina y continúa durante la vida adulta hasta alcanzar un pico máximo entorno a los 25 años de edad, para después proceder al declive propio del envejecimiento. En este proceso madurativo influyen múltiples factores tanto genéticos como ambientales que determinarán la trayectoria de función pulmonar que cada sujeto siga.

Objetivos

Describir las características clínicas y funcionales de los sujetos de la cohorte "Salud Respiratoria" que presenten una baja función pulmonar, estudiar los posibles factores que hayan podido influir en este desarrollo subóptimo y determinar si existe mayor proporción de síntomas respiratorios en este grupo de sujetos.

Material y métodos

La cohorte "Salud Respiratoria" se compone de 224 sujetos. Cada participante se somete semestralmente a una revisión médica llevada a cabo por los investigadores del proyecto que incluye una historia clínica estandarizada, las mediciones antropométricas correspondientes y una maniobra espirométrica.

Se han seleccionado 12 sujetos de la cohorte que presentaban unos valores de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y/o capacidad vital forzada (FVC) por debajo del límite inferior de la normalidad, con el objetivo de estudiar, mediante un cuestionario de salud, los factores que han podido determinar esta baja función pulmonar. Los resultados se comparan con los de otros 48 sujetos de la muestra que presentaban una función pulmonar normal o alta.

Resultados

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a síntomas respiratorios en los sujetos del grupo con baja función pulmonar en comparación con el grupo de función pulmonar normal o alta.

Conclusiones

Estos resultados sugieren la necesidad de mantener un seguimiento médico más estrecho en aquellas personas cuya espirometría refleje unos valores inferiores a la normalidad ya que presentan mayor probabilidad de desarrollar síntomas respiratorios, que se pueden detectar de forma temprana para un abordaje precoz y mejoría de la calidad de vida.

P9.**IMPLICATIONS OF ESTRADIOL IN THE DEVELOPMENT OF MALNUTRITION-INDUCED ALTERATIONS IN MODELS OF UNDERNOURISHMENT AND OVERNUTRITION IN MALE AND FEMALE RATS.****Espinar K., Blanco N., Fernández JM., García-Úbeda R., Carrillo B., Collado P. & Pinos H.****INTRODUCTION/OBJECTIVES.**

Both undernourishment and overnutrition due to diet alterations produce modifications during development¹. In fact, when being exposed to imbalances in the diet in the prenatal period, it produces major alterations in neuronal circuits, particularly in the circuits behind food intake, including the hypothalamic ones, the reward ones and the nucleus accumbens²⁻⁷. In this regard, estradiol is able to modulate these alterations in a window period between postnatal days 6 (P6) and 13 (P13)³⁻⁶. From the prenatal stage to postnatal day (P) 17 numerous processes are taking place in the development of hypothalamic feeding system.

Furthermore, recent studies developed in UNED Psychobiology laboratories in the research group I collaborate with have revealed that the estradiol has influence on malnutrition-induced alterations. These studies suggest that the female sex hormone estradiol has effects in those processes which are taking place during the prenatal period as it is when the early development of many brain regions is being carried out: cell migration, cell death and cell differentiation. It means that the estradiol will cause permanent changes to neuronal architecture. Hence, the study of these processes is particularly important since all of them will ensure the proper operation of those systems which determine the behavior.

As well as that, we can find differences between male and female development which means there will be differences in their systems development. To exemplify this, we can find some sexually dimorphic differences in the vomeronasal system.

To finish, the present training I am involved in aims at clarifying the mechanisms may be involved in the estradiol modulation for these malnutrition-induced alterations. With this purpose, it will be studied through the use of staining with immunocytochemistry techniques.

MATERIAL AND METHODS.

A triangulation methodology is used in this study where lab data and a state-of-the-art review are confronted. For this purpose, at the outset, a reading of bibliography is carried out. Thereafter, some techniques are learnt: the administration of estradiol, the transcardial perfusion and the use of immunocytochemistry techniques where antibodies are used to appraise cell proliferation, neurogenesis, cell migration and the cell population itself in general terms -neurons and glial cells-.

They all are carried out within an experiment which was designed to better define the effects that both undernourishment and overnutrition have on the neurogenesis and in the nucleus accumbens. The following three groups were studied: a control group, a group exposed to undernourishment conditions and another one exposed to overnutrition conditions. Within those groups, there were 4 groups as well: a control group for females, a control group for males, a malnutrition-induced group for males and another one for females. In both of them, on postnatal day 1 (P1), all pups were sexed, weighed and randomly distributed. As well as that, all the rats' litters were standardized up to 10 hatchlings made up of 5 males and 5 females. Then, they were randomized to a progenitor which was exposed to the so-called conditions. Later, during the window period between embryonic days 6 and 13 (P6 and P13), half of the subjects in each group were injected with estradiol. In day P13, rats will be weighed, i.p. anesthetized and sacrificed by transcardiac perfusion. After that, their brains were removed so that they could be studied through microscopic techniques. The area to study will be the nucleus accumbens.

RESULTS.

The results to show are expected to be significant regarding peptides and markers studied, which means that the estradiol is influencing them. Besides, sexual dimorphism is expected as there may be differences between male and female rat pups.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS.

Estradiol is involved in the sexual dysmorphism of the control energy metabolism and in the neurogenesis. As well as that, malnutrition-induced alterations show differences in male and female¹.

On the one hand, high-fat diets disrupt the neurogenesis and neuron expression in adult female rats^{4, 13}. It also modifies the neurogenesis in the arcuatus nucleus⁴. On the other hand, when being subject to undernourishment conditions, rats are suggested to decrease neurogenesis, number of neurons, spines, synapses, and dendritic arborisations in the dentate gyrus of their offspring¹⁴⁻¹⁶.

So that, in a nutshell, to the extent that it can be known, when injecting estradiol during the window period, it is useful to decrease the effects that undernourishment and overnutrition conditions have on the hatchlings object of investigation^{1-4, 6}. Getting to know these mechanisms is of utmost importance since it will provide information about which processes are modified so that both prevention guidelines and treatments to tackle these so-called disorders can be set up.

It is not a quibble, either, but a serious question, and it should at least make us hesitate for a moment when we do not include female rats in research studies on the ground that, when used, the results obtained have greater variations. As a consequence, those results achieved in studies where only male animal models are used may not be generalized to females.

P10.**FA novel system for gold nanoparticles production: green synthesis, characterization and biotoxicity****Fabrega-Puentes, Alejandro.1; Ojeda-Ledo, Jesús s.J 2; Merroun, Mohamed.L1; Ju-Nam, Yon 2.**¹Department of Microbiology, University of Granada, Granada, Spain²Department of Chemical Engineering, Faculty of Science and Engineering, Swansea University, Swansea, United Kingdom**Keywords:** Green synthesis, composition, stability, biotoxicity.

Background and objectives: Gold nanoparticles (AuNPs) are one of the most promising candidates for application in biomedicine due to their versatility and low toxicity. The main objective of this project was the design of a novel protocol for green synthesis of an applicable AuNPs suspension. A physico-chemical characterization and biotoxicity studies would determine the quality of AuNPs.

Methodology: For the green synthesis stage a setup was prepared in which the synthesis took place in aqueous solution with a low amount of organic solvent and the presence of KAuCl₄ and the organic ligand Triphenylphosphoniopropylthiosulfate zwitterion.

For characterization, microscopic, spectroscopic and crystallographic techniques were used to define the structure and long-term behavior of the particles.

For the biotoxicity studies, the effect of AuNPs was studied on bacteria cell viability with techniques such as flow cytometry.

Results: It was possible to obtain a simple, low cost, sustainable, toxic-reagents free and stable synthesis due to the duality of the ligand acting as a reducing and stabilizing agent. It was determined small and homogeneous size, spherical morphology and structural stability during a year. The gold crystalline structure of AuNPs was defined as Gold {111} monocristaline with high structural stability and an elemental composition with metallic gold core, functionalized by an organic ligand coating, linked by ionic gold interface.

In terms of biotoxicity it was determined that with the studied treatments (relatively high concentrations) toxic effect on cell growth is minimal and the main effect derives from DMF (organic solvent in AuNPs suspension)

Discussion and conclusion: A novel protocol for the green synthesis of AuNPs could be obtained with enormous qualities: high size and shape control, long-term stability, high structural consistency, low toxicity, low production costs and large applications. All this supports the research investment in this new protocol for biomedical purposes.

P11.**Aplicación de la inteligencia artificial en la decodificación de fenotipos de enfermedad**

David Fuentes Fernández, Departamento de Genética de la Universidad de Granada, Grado en Bioquímica.

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica sobre la aplicación biomédica de redes neuronales de aprendizaje profundo en la vinculación de genotipo y fenotipo.

Los crecientes repositorios públicos de secuenciación genómica, epigenómica y otros rasgos genómicos funcionales, permite la aplicación de modelos computacionales integradores. El entrenamiento de algoritmos de aprendizaje automático en estos compendios de datos posibilita el análisis de red de rasgos genéticos cuantitativos y la arquitectura molecular de la enfermedad. La aplicación directa de estos nuevos enfoques en la genética clínica supone superar el punto de inflexión de las mutaciones no codificantes en la asociación de fenotipos de enfermedad, junto con la re-priorización de los valores de GWAS en función del tejido afectado.

Recientemente, se ha introducido la determinación de puntuaciones de patogenicidad capaces de predecir el impacto molecular de las diferentes variantes con una sensibilidad de un único nucleótido. Descodificando los módulos funcionales afectados con potenciales implicaciones en el impacto clínico.

La ventaja del tratamiento de variantes por medio de redes y módulos funcionales reside en la identificación de mapas funcionales celulares de escala genómica en contextos biológicos y ambientales específicos. Permitiendo la determinación de sistemas funcionales a partir de datos experimentales y la proposición de hipótesis posteriormente comprobables experimentalmente.

Estos métodos están sujetos a la inferencia funcional génica por su significancia en los constructos de red generados, posibilitando la detección de nuevas dianas implicadas en fenotipos de enfermedad por medio de sistemas biológicamente coherentes.

El estudio reciente del autismo con una red funcional específica de cerebro superó la significancia asociada a redes globales independientes de tejido. Determinando enriquecimientos génicos en los pacientes frente a hermano no afectados y capturando diferentes aspectos de la biología del autismo en su detección de módulos.

Esta revisión recoge los actuales enfoques ómicos en la predicción de fenotipos de enfermedad por medio de inteligencia artificial. Finalmente, se discute el potencial y las limitaciones asociadas a tales métodos, fundamentadas en la necesidad de aumentar su entrenamiento por medio de interfaces gráficas de mayor accesibilidad a la comunidad biomédica.

P12.**NUEVA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL MEDIANTE EL USO DE MAGNETOLIPOSOMAS FUNCIONALIZADOS CON ANTICUERPOS FRENTE A LGR5**

Gago L 1, Cepero A 1, García-Pinel B 1,2,3, Jabalera Y 4, Iglesias G 4, Jimenez-Lopez C 4, Prados J 1,2,3 , Cabeza L 1,2,3

1-Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigación Biomédica, Granada, España

2-Instituto Biosanitario de Granada (ibs.GRANADA), SAS-Universidad de Granada, Granada, España.

3-Departamento de Anatomía y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada. Granada. España.

4-Departamento de microbiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, Campus de Fuentenueva. Granada. España.

Palabras clave: cáncer colorrectal, magnetoliposomas, LGR5

Los quimioterápicos empleados frente al cáncer colorrectal (CCR) como el oxaliplatino (Oxa), generan grandes efectos secundarios, por lo que resulta necesaria la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas. En este contexto, la nanomedicina ha surgido como un enfoque prometedor para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, destacando las nanopartículas magnéticas, cuyas características intrínsecas permiten su utilización como portadores de fármacos y agentes de hipertermia. Estas nanoformulaciones pueden funcionalizarse con anticuerpos específicos que se dirigen a moléculas presentes en la célula tumoral. A este respecto, se ha descrito el receptor 5 acoplado a la proteína G rico en leucina (LGR5) como un biomarcador de células madre cancerosas (CSC) que potencia la vía de señalización Wnt/ β -catenina y estimula la autorrenovación y la proliferación celular.

En el presente trabajo se ha pretendido sobreexpresar LGR5 mediante dos métodos distintos (generación de estrés oxidativo mediante tratamiento con H₂O₂ y transducción con partículas lentivirales) en la línea celular de cáncer de colon murino MC38 con el fin de obtener células LGR5+ sobre las cuales testar magnetoliposomas pegilados cargados con Oxa y funcionalizados con anticuerpos anti-LGR5. Asimismo, se analizaron los niveles de expresión de LGR5 mediante PCR cuantitativa y western blot y se realizaron ensayos de proliferación con las distintas nanoformulaciones.

Los resultados obtenidos mostraron una sobreexpresión de ARNm de hasta 4,99 y 3 veces en el tratamiento con H₂O₂ y en las células transducidas, respectivamente, que no se mantuvieron a nivel de proteína.

Con respecto a los ensayos de proliferación con las distintas nanoformulaciones (OXA, O-BMLs-P y O-BMLs-P-LGR5), se observaron en todos los casos mayores efectos antiproliferativos con los magnetoliposomas funcionalizados. Asimismo, todas las nanoformulaciones ejercieron un mayor efecto sobre las células tratadas con H₂O₂ en comparación con las células sin tratar, presentando reducciones significativas de la IC₅₀ (hasta un 66,67% con los magnetoliposomas funcionalizados). Estos resultados podrían deberse al elevado estrés oxidativo, que provoca la reducción de la viabilidad celular de células cancerosas tratadas con Oxa. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en las células derivadas de la transducción.

Este estudio pone de manifiesto una posible terapia novedosa frente al CCR, combinando un tratamiento con magnetoliposomas pegilados transportadores de oxaliplatino y estrés oxidativo, que podría mejorar la calidad de vida de los pacientes. No obstante, se necesitan más estudios que amplíen este estudio preliminar.

P13.**RELACIÓN DE LETALIDAD SINTÉTICA ENTRE ARID1A Y ARID1B COMO POSIBLE SISTEMA DE REGULACIÓN GÉNICA Y TRATAMIENTO EN CÁNCER.**

Cayetano Jesús Galera Martínez, Grupo CTS993: Regulación de la Expresión Génica y Cáncer, Centro de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO).

María Isabel Rodríguez Lara, Grupo CTS993: Regulación de la Expresión Génica y Cáncer, Centro de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO); Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III e Inmunología, Universidad de Granada.

Pedro P. Medina Vico, Grupo CTS993: Regulación de la Expresión Génica y Cáncer, Centro de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO); Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I, Universidad de Granada.

Palabras Clave: complejo remodelador de cromatina SWI/SNF, ARID1A, ARID1B, cáncer, genética, oncología de precisión.

Introducción y Objetivos

Diversas mutaciones de genes relativos a subunidades del complejo remodelador de cromatina SWI/SNF (SWItch/Sucrose Non-Fermentable) han sido asociadas con un 20% de los tumores en humanos gracias a las nuevas técnicas de secuenciación masiva. Este complejo emplea la energía de hidrólisis del ATP para modificar la estructura de la cromatina y participar en la regulación de la expresión génica. En concreto, el gen que codifica para la subunidad ARID1A se encuentra mutado con una mayor frecuencia en tumores humanos como cáncer de endometrio, ovárico o pulmonar entre otros. Esta subunidad de interacción con el ADN se asocia principalmente con un papel supresor tumoral aunque este no está del todo caracterizado y depende de la localización tisular. Asimismo, se ha descrito una relación de letalidad sintética ante la ausencia total de expresión de *ARID1A* y su gen parálogo, *ARID1B*. Este codifica para una subunidad mutuamente exclusiva con ARID1A del complejo SWI/SNF. Por ello, se ha propuesto a ARID1B como posible diana terapéutica para el tratamiento de tumores con mutaciones deletéreas de *ARID1A*. No obstante, las rutas metabólicas y proliferativas alteradas e implicadas en esta relación de letalidad sintética han sido poco estudiadas. Así, este estudio se enfoca en el papel de *ARID1A* y *ARID1B* en el proceso de letalidad sintética y su relación con distintos procesos metabólicos.

Materiales y Métodos

Para ello, se han validado por qRT-PCR una serie de genes seleccionados a partir de un previo RNA-seq en fibroblastos embrionarios de ratón (MEFs) y se comparó el nivel de síntesis de proteínas de interés en cáncer en un grupo control y otro *Arid1a/Arid1b* DKO (doble knock-out).

Resultados

Los datos obtenidos en la validación muestran una posible implicación letal del metabolismo de los ácidos grasos y de agentes tóxicos mediado por el receptor α del proliferador activado de peroxisomas (PPAR α) en *Arid1a/Arid1b* DKO. Además, los resultados obtenidos por Western Blot en MEFs muestran cierta tendencia a muerte celular por apoptosis mientras que el nivel de la mayoría de marcadores de proliferación celular permanece inalterado en *Arid1a/Arid1b* DKO.

Discusión y Conclusión

Por esto, destaca la necesidad de profundizar en el estudio de la relación de letalidad sintética entre estas subunidades no solo para la obtención de un mayor entendimiento en cuanto al proceso de remodelación de la cromatina a cargo del complejo SWI/SNF; sino también, para el desarrollo de potenciales dianas terapéuticas para el tratamiento del conjunto de cánceres mutados para *ARID1A*, teniendo en cuenta las diferencias entre cada uno de ellos, siempre en un contexto de progresión hacia una medicina más avanzada y personalizada.

P14.**CUIDADOS PALIATIVOS DURANTE LA PANDEMIA POR SARS-CoV-2: una revisión sistemática**

Maria Garzón Polanco (Universidad de Granada).

Rafael Gálvez Mateo, Departamento de Cirugía y sus especialidades, Universidad de Granada, Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Antonio Jesús Láinez Ramos-Bossini, Residente de Radiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Palabras clave: Cuidados paliativos, dolor, distrés, pandemia, COVID-19.

Introducción

La pandemia mundial por el **virus del SARS-CoV-2** ha alterado la manera de administrar **cuidados paliativos (CP)** y ha puesto de manifiesto la importancia de los mismos, al no ser todos los pacientes **candidatos a Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)**. En esta **revisión sistemática** quedan resumidos los **tratamientos** más usados y las medidas encaminadas a **aliviar** a los pacientes y sus familias. Los pacientes han de fallecer en las mejores condiciones posibles, priorizando el **control de sus síntomas físicos**. Además deben encontrarse en entornos donde se sientan **acompañados**, por lo que tampoco hay que olvidar sus **síntomas psicológicos** y el **ambiente social** donde se desenvuelven. Los tratamientos no son diferentes a los usados tradicionalmente en CP, aunque pueden sufrir **variaciones** en función de la disponibilidad o el entorno donde fallezca el paciente, ya que muchos se encontraban viviendo en **residencias de ancianos**. Al encontrarse los pacientes en una situación delicada, **la familia es fundamental en la toma de decisiones** y forma parte también del proceso de los CP. Debe sentirse **escuchada e informada**, aunque la **telemedicina** y los medios de comunicación telemáticos se hayan impuesto para evitar contagios. Una buena administración de CP, por **equipos multidisciplinares** ayuda a la elaboración del **duelo** de los familiares y evita su **cronificación patológica**. Son necesarios más esfuerzos por **homogeneizar la correcta administración de CP**.

Objetivo del estudio

La intención de esta revisión sistemática es el estudio y síntesis de la literatura sobre los pacientes con **COVID-19 no candidatos a UCI**. Como objetivos secundarios se pretende profundizar en las tendencias en el manejo de los síntomas físicos y psicosociales desde los CP. También sobre la toma de **decisiones compartidas** entre profesionales, pacientes y sus familiares, poniendo de manifiesto las limitaciones en comunicación por las circunstancias en la que se encuentran (uso de EPI y dispositivos electrónicos).

Métodos Para responder a los objetivos planteados en este trabajo, se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica disponible siguiendo las guías de la declaración **PRISMA** (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). La **población** de interés estuvo constituida por pacientes con la COVID-19, sin indicación de UCI, en los que se limita el esfuerzo terapéutico por su situación terminal. La **intervención** objeto de estudio fue la aplicación de CP, entendida como asistencia al final de la vida, manejo de los síntomas más frecuentes y limitantes, mediante medidas de confort y fármacos, así como acompañamiento social y espiritual de los pacientes y sus familiares. Los **desenlaces de interés** fueron el control de síntomas y alivio de los pacientes, además de conocer en qué circunstancias fallecieron. El **periodo de estudio** abarcado en la revisión incluyó el periodo de pandemia, desde su declaración en marzo de 2020 hasta finales de mayo de 2021.

Resultados

Se elaboraron protocolos englobando a médicos generales y de atención primaria, especialistas en CP, trabajadores sociales, personal de enfermería, auxiliares, celadores y otras especialidades médicas, tanto a nivel hospitalario como en residencias de ancianos. Estos protocolos, con una **perspectiva multidisciplinar**, permitieron agilizar y dar respuestas unificadas basadas en la mejor evidencia para cuidar y tratar a estos pacientes, sobre todo en momentos de crisis y escasez.

En ellos se **resumían los síntomas más frecuentes y sus tratamientos**. A pesar de la alta prevalencia de disnea y delirio, no son necesarias dosis altas de fármacos y, hasta un tercio de los pacientes, si están bien controlados previamente, no necesitaron medicación adicional en sus últimas 24 horas de vida. La evidencia apunta a que no son necesarias intervenciones muy complejas o extraordinarias en estos pacientes.

Hay que evaluar la **situación basal** del paciente (patologías previas, edad, fragilidad, apoyo social y familiar...), explicar las opciones médicas y la adecuación del esfuerzo terapéutico. El foco ha de estar puesto en optimizar la calidad de vida de estos pacientes en sus últimos días.

Discusión/Conclusión.

En relación al triaje de pacientes con COVID-19 no candidatos a UCI, hemos encontrado diferencias. Si bien es cierto que la esperanza de vida ha aumentado notablemente las últimas décadas, también han aumentado **las comorbilidades**, como la insuficiencia cardiaca, EPOC, diabetes, obesidad.... Estos pacientes de **mayor edad** y con **enfermedades concomitantes** son aquellos que tienen más probabilidades de fallecer por la COVID-19 además de que no cumplen criterios para ingresar en UCI.

Muchos sistemas de salud, han tenido que prepararse para asegurar que sus recursos hospitalarios son adecuados ante el posible volumen **de pacientes graves** que pueden necesitar asistencia médica debido a la COVID-19. Han estado en tensión los principios de **autonomía y justicia**, pues la falta de recursos ha hecho que se tomen decisiones priorizando a quienes tenían más posibilidades de sobrevivir (pacientes más jóvenes, menos comorbilidades, mayor intensidad de síntomas...). En momentos en los que los recursos escasean es necesario dar una respuesta apropiada y proporcionada a cada paciente, teniendo en cuenta los principios de la **bioética (autonomía, beneficencia, no-maleficencia y justicia)** y haciendo balance de los riesgos y beneficios de cada intervención. La prioridad en estos pacientes no candidatos a UCI es el control de los síntomas y la comunicación con ellos y sus familiares, tanto en hospitales como en residencias.

Para el control de los síntomas de estos pacientes se utilizaron los tratamientos farmacológicos convencionales, además de las medidas físicas y de confort habituales. La presencia de estos síntomas como el dolor, la disnea y tos, produce una gran **incomodidad** en los pacientes y en su entorno cercano. Los familiares reclaman que sus seres queridos no sufran.

Hay que tener en cuenta que tanto la disnea como el dolor son **síntomas subjetivos** de cada paciente, por lo que no hay que menospreciar la puntuación EVA o el grado de incomodidad que sienten por la falta de aire. El tratamiento de las **crisis de dolor y de disnea** son considerados las mejores intervenciones por ser las que más alivian, por los expertos y familiares.

El **delirium** es un **síndrome** habitual en ancianos hospitalizados, que puede verse agravado por el **aislamiento** y la separación de los familiares y sus seres queridos. No hay que olvidar el **distrés** que puede suponer el saber que **están infectados** por el virus del SARS-CoV-2 y que los profesionales que les cuidan llevan **EPIs**. No es despreciable el fuerte componente **psicosocial** que tiene la ansiedad, por lo que incluso el entrar a hablar con ellos puede ser beneficioso.

Es de sobra conocido que hay que **adaptar** los CP al entorno donde se encuentre el paciente, sea este hospitalario, su hogar o la residencia donde habite. Estos pacientes no serán únicamente tratados por médicos especialistas en CP, sino por equipos multidisciplinarios, para facilitar la colaboración y diferentes puntos de vista para el control de los síntomas. Estos CP, no solo son un apoyo para pacientes y familiares, sino para los propios profesionales, ya que un buen control de los síntomas y cuidado de los pacientes es satisfactorio para los equipos que cuidan.

Los pacientes pueden consensuar con sus médicos un plan avanzado de cuidados, que define que cuidados y medidas serán las más adecuadas en el momento cercano a la muerte. Además de esto, medidas de **No Reanimación Cardiopulmonar (NRCP)**, han sido pactadas. Este es un proceso complejo, en el que los profesionales, sobre todo aquellos sin experiencia, han de ser formados. Sin embargo las limitaciones y sobrecarga asistencial durante la pandemia no lo ha hecho posible.

Actualmente el modelo que impera en la práctica médica es el **modelo biopsicosocial**, en el que los aspectos psicológicos y el ambiente donde se desenvuelve el paciente han de ser tenidos en cuenta. El diagnóstico de una enfermedad amenazante para la vida, y aún más con las características que presenta la COVID-19, puede **alterar el sistema social** donde se desenvuelve el paciente, sus **creencias y necesidades espirituales**. Cada paciente puede tener también sus ritos o tradiciones religiosas, que han de ser respetadas dentro de las posibilidades.

El **individualizar** las intervenciones, hacerles sentir **únicos y bien cuidados**, y adaptar la comunicación, son lo que da **dignidad y humanidad** a la relación que se establece entre los enfermos y el personal sanitario. El anticiparse a las necesidades de los pacientes, preguntar por sus preferencias, acompañar y tener en cuenta a las familia puede evitar la **cronificación de su proceso de duelo** y reducir sus consecuencias. Sin embargo es difícil consensuar los términos y que **intervenciones protocolizar** en un estudio como este, ya que los estudios revisados son muy heterogéneos, amplios y con muchas limitaciones culturales.

Los profesionales sanitarios son el vínculo de los pacientes y sus familias, muchas veces en casa de cuarentena. La pandemia ha cambiado la práctica asistencial, y no siempre los deseos de los pacientes han sido respetados, por las restricciones de movilidad para evitar la transmisión y la sobrecarga asistencial. No es raro que los pacientes expresen miedo a morir y sobre todo a hacerlo solos, rodeados de extraños y sin el afecto de sus familiares.

Una de las mayores limitaciones que han sufrido los profesionales al cuidado de estos pacientes han sido las dificultades en la comunicación por la restricción en las visitas, que además se ha visto agravada por el uso de dispositivos electrónicos y sobre todo por el uso de los EPIs. Los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 se sienten **aislados** por la interrupción brusca con su rutina, y pueden llegar a autoperibirse como **prisioneros** y con pérdida de su autonomía en la toma de decisiones. A pesar de que sus síntomas estuviesen bien controlados muchos no se encontraban suficientemente bien para hablar.

P15.***Puesta en marcha del ensayo clínico Doxicovi***

Celia Gómez Gordo, Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.

Palabras Clave: SARS-CoV-2, coronavirus, COVID-19, doxiciclina

Introducción/Objetivos: La COVID-19 es una enfermedad infectocontagiosa de relativamente reciente aparición, causada por el betacoronavirus SARS-CoV-2. Debido a su reciente aparición y a su vía de transmisión mediante aerosoles, y a pesar de la creación en tiempo récord de una vacuna, es necesario encontrar un tratamiento para pacientes ambulatorios que reduzca el tiempo de contagiosidad de estos pacientes. El objetivo de este ensayo va a ser valorar si el tratamiento con Doxiciclina 100mg cada 12 horas durante 14 días reduce el periodo de viabilidad de SARS-CoV-2 en pacientes infectados en comparación con pacientes que no toman el tratamiento.

Material y Métodos: Se va a realizar un ensayo clínico aleatorizado, abierto, secuencial, en fase II. Se tomarán repetidas muestras (indicadas en el protocolo del estudio) para realizar pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencionales y en la misma muestra se realizará otra PCR tras una tinción con cloruro de platino. El cloruro de platino se adhiere a la cápside de SARS-CoV-2, impidiendo la amplificación del material genético que se encuentra en su interior al realizar una PCR. Si la PCR convencional resulta positiva y la PCR tras la tinción con cloruro de platino es negativa, indica que el virus es viable y por tanto, el paciente tiene capacidad de contagiar.

P16.**Characterization and validation of an ARID1A/ARID1B double knockout model for oncology research.**

Gómez Silva, JM1., Rodríguez Lara, MI2,3., and Medina, PP2,4.

1Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Granada, Granada, Spain.

2GENYO. Centre for Genomics and Oncological Research: Pfizer/University of Granada/Andalusian Regional Government, Granada, Spain.

3Department of Biochemistry and Molecular Biology III and Immunology, Faculty of Medicine, University of Granada, Granada, Spain.

4Department of Biochemistry and Molecular Biology I, Faculty of Science, University of Granada, Granada, Spain.

Key words: ARID1A, ARID1B, Chromatin Remodeling Complex, SWI/SNF, Cancer, Mouse Embryonic Fibroblast (MEF), Cre recombinase, Tamoxifen.

Introduction and aims: Chromatin remodeling complexes, such as the SWI/SNF (SWIch/Sucrose Non Fermentable) complex, are structures capable of regulating gene expression through changes in chromatin conformation. The SWI/SNF complex has roles in the regulation of cell differentiation and adhesion, cell cycle, DNA repair and tumor suppression. Mutations in its subunits have been related to cancer and other diseases, among which the ARID1A and ARID1B DNA-binding subunits stand out. ARID1A appears to be an important tumor suppressor, while ARID1B is especially relevant in the development of neuropathies, but recently it has been found mutated in some types of cancer. In recent studies, a dependence of ARID1B in ARID1A-deficient tumors has been described. ARID1A-deficient cancer cells suffered severe growth impairment upon ARID1B silencing, turning ARID1B into a potential therapeutic target in this type of tumors. In order to explore this clinically, a primary characterization of ARID1A/B inactivation consequences in cell function is necessary. In this work we characterized and validated a conditional double knockout model for ARID1A and ARID1B in mouse embryonic fibroblasts (MEFs).

Materials and methods: To do this, we measured changes in cell viability, proliferation, and migration when both genes were conditionally deleted using different assays. Conditional knockout of ARID1A and ARID1B was achieved using a tamoxifen-inducible Cre recombinase.

Results: Results showed the absence of ARID1A and ARID1B causes a strong impediment in cell viability, proliferation, and migration, indicating that absence of ARID1A/B is lethal at the cellular level.

Discussion and conclusions: Future experiments using this model will allow us to further understand the effects of simultaneous ARID1A/B inactivation in cell function, as well as their underlying mechanisms, with several applications in oncology research.

P17.**Influencia de p53 en la regulación de las células madre cancerosas por PARP-1 en el cáncer colorrectal**

Paula González Novoa¹, Jose D. Puentes Pardo^{1,2}, Sara Moreno SanJuan^{1,3}, Jorge Casado¹, Josefa León^{1,4}

¹Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada

²Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada

³Unidad de Citometría de Flujo y Microscopía, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada

⁴UGC de Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Cecilio de Granada

Palabras Clave

Cáncer Colorrectal, Células madre cancerígenas , PARP-1, p53, Ritmo circadiano

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tipo de cáncer con mayor prevalencia y el segundo con mayor tasa de mortalidad a nivel mundial. Las células madre cancerosas (CMCs) se han relacionado con los procesos de recaída, metástasis y resistencia al tratamiento en este tipo de cáncer. Por ello, es necesaria la identificación de nuevos marcadores y el desarrollo de estrategias frente a las CMCs.

PARP-1 es una enzima encargada, entre otras funciones, de la reparación del ADN de forma sinérgica con p53. También regula el metabolismo a través de los genes del reloj circadiano. Esta proteína se ha visto implicada en el desarrollo y progresión del CCR. En este último, la expresión de PARP-1 es mayor en la subpoblación de CMCs, sin embargo, el tratamiento con inhibidores de su actividad no ha dado resultados satisfactorios.

Objetivos

Analizar si el valor pronóstico de PARP-1 en el CCR depende de su capacidad para regular el fenotipo de las CMCs en función del estado de p53 y estudiar si los genes del reloj circadiano podrían actuar como mediadores de PARP-1 en este proceso.

Materiales y Métodos

Se ha determinado la expresión de PARP-1, de varios genes del reloj circadiano (Per1-3, Cry1, Bmal1, Clock y Nr2d1) y de dos marcadores de CMCs (CD66c y CD44) en tumor y mucosa no tumoral adyacente de un total de 201 pacientes mediante qPCR. Las mutaciones del gen p53 se han determinado mediante secuenciación del ADN.

Resultados y Discusión

Se observó sobreexpresión de PARP-1 en los tumores de los pacientes con respecto a la mucosa no tumoral. También se encontró que altos niveles de expresión de PARP-1 se asocian con mayor expresión de marcadores de CMCs, aunque únicamente en tumores en lo que p53 se encuentra en forma salvaje. Por último, se observó que la expresión elevada de marcadores de CMCs se correlaciona con un descenso de la expresión de los genes del reloj circadiano Per1-3 en los tumores que poseen p53 salvaje. En los tumores con p53 mutado, los niveles altos de CMCs se correlacionan con niveles altos de Nr2d1.

Conclusiones

Existe una relación evidente entre PARP-1 y los genes del reloj que depende del fenotipo de las CMCs y del estado de p53. Sin embargo, se requiere un estudio más completo, ya que con estos datos no es posible determinar si el mecanismo es el mismo según el estado de p53 ni la dirección y/o causalidad de esta relación.

P18.**Cambios en la expresión génica durante el proceso inflamatorio en la periodontitis y la peri-implantitis**

González-Reyes, Inés [2]; Zurita-Martínez, Federico 1; Abril-García, Darío [2]; Padial-Molina, Miguel [2]; Galindo-Moreno, Pablo
*[2]; Carrillo-Gálvez, Ana Belén *[2]

[1] Departamento de Genética e Instituto de Biotecnología, Centro de Investigación Biomédica. Universidad de Granada, Granada, España.

[2] Departamento de Cirugía Oral e Implantología, Facultad de Odontología, Universidad de Granada, Granada, España.

* Autores de correspondencia

Palabras clave: Inflamasoma, linfocitos T, lipopolisacárido (LPS), iones de titanio (Ti)

Introducción y objetivos: La periodontitis es un trastorno inflamatorio crónico que conduce a la pérdida de los dientes y es producida por la colonización de la cavidad oral por bacterias patógenas, entre ellas *Porphyromonas gingivalis*. En la peri-implantitis se suma la liberación de partículas metálicas de los implantes. Los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias y los iones de titanio (Ti) pueden influir en el ensamblaje de los inflamasomas, complejos multiprotéicos, que participan en la inflamación y la respuesta inmunitaria. Dos de los principales inflamasomas descritos en el proceso inflamatorio de estas enfermedades son NLRP3, que se activa tanto por biomoléculas como por iones metálicos, y AIM2, que tan sólo se activa en presencia de ADN de doble cadena (dsDNA). Los linfocitos T tienen una gran influencia en la respuesta inmunitaria en ambas enfermedades; sin embargo, aún no está claro si los iones de Ti pueden influir en el ensamblaje de los inflamasomas en los linfocitos.

El objetivo principal de este proyecto fue el estudio del proceso de activación de los inflamasomas como promotores de la respuesta inflamatoria en linfocitos T, en distintas condiciones de LPS y Ti, analizando su proliferación y expresión génica. Además de observar el efecto del silenciamiento de las vías NLRP3 y AIM2.

Materiales y Métodos: Se realizó un seguimiento de la proliferación celular durante 1 semana, contando el número de células cada 2 días. La variabilidad en la expresión génica se analizó por RTqPCR. Para la generación de mutantes de pérdida de función (KO) de los genes NLRP3 y AIM2, la tecnología CRISPR/Cas9 en células K562.

Resultados: La acción conjunta de los iones de Ti junto con el LPS puede estar acelerando la respuesta inflamatoria, ya que induce una mayor proliferación de los linfocitos T. El cultivo de linfocitos T con LPS y Ti de forma conjunta, y cada uno de estos compuestos por separado, provocó una mayor inducción en la expresión de los genes NLRP3, AIM2, pro-CASPASA-1 y pro-IL-1 β . Además, el sistema CRISPR/Cas9 diseñado fue capaz de silenciar el gen AIM2.

Discusión y conclusiones: La acción combinada de LPS y Ti podría producir un aumento en la proliferación de las células T lo que podría explicar la mayor respuesta inflamatoria en pacientes con peri-implantitis, y por lo tanto la peor progresión de la enfermedad que presentan los mismos. Los iones Ti y el LPS, por separado, son capaces de inducir la expresión del gen AIM2, activando así el inflamasoma de una manera independiente del ADN de doble cadena, a diferencia de lo publicado en la literatura hasta el momento. La combinación de los productos bacterianos y los metálicos provoca una mayor inducción de los genes analizados.

P19.**Influence of oxytocin receptor and HPA-axis-related polymorphisms on the release of plasma oxytocin during affective touch****Rosana Hernández Muñoz, University of Skövde (Sweden) and Málaga (Spain)****Keywords:** *Oxytocin, affective touch, PCR-RFLP, restriction enzyme BsrI, OXTR SNP rs2254298, hypothalamic-pituitary-adrenal-axis (HPA-axis).*

Introduction: Affective touch represents a key type of social interaction within human relationships and is thus involved in emotional well-being and social attachment. It provokes the synthesis and release of oxytocin (OXT), a neuropeptide associated with the creation and maintenance of social bonds. In the recent years, the analysis of OXT-related SNPs (single nucleotide polymorphisms) has expanded, and it has been found that people responding differently to affective touch may be associated with some of them. What is more, the physiological relation existing between OXT, the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis (HPA-axis) and serotonin, rekindles interest in studying the SNPs associated with elements forming part of the process in which they are involved (e.g., serotonin transporter, glucocorticoid receptor) in a context where OXT is affected, in order to clarify whether these genetic polymorphisms have any influence on the OXT activity.

Objectives: This study aims to investigate the possible relationships between several genetic polymorphisms -two *OXTR* SNPs (rs53576 and rs2254298) and four HPA-axis related SNPs (*NR3C1* rs41423247, *SLC6A4* 5-HTTLPR, *HTR1A* rs6295, and *FKBP5* rs1360780)- and the release of plasma OXT in response to affective touch, according to a specific social context.

Materials and methods: Blood samples were collected from 42 healthy female volunteers while two social interactions were taking place. They received affective touches from both their romantic partner and a stranger, in a randomized order to also check on the impact of social context (data already collected in a previous related research). Polymerase chain reaction- restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis was performed to genotype the SNP specifically selected in this study (rs2254298), with the aid of the restriction enzyme BsrI. Several statistical analyses (Friedman's test, Kruskal-Wallis's test, Mann-Whitney U test) were conducted to explore the possible associations, taking into consideration if the person touching was the romantic partner or a stranger.

Results: Our results show that none of the SNPs analysed appear to be associated with the maximum levels of plasma OXT in response to affective touch, regardless of the toucher and the social context. The SNPs analysed were in Hardy-Weinberg Equilibrium. **Discussion/Conclusions:** These findings suggest that the SNPs studied do not have any influence in the OXT response in the context analysed and, therefore, could be discarded from further studies or, in contrast, investigated in other OXT-related scenarios. Nevertheless, duplication of results in a similar study with bigger data size is recommended. Parallely, this project also includes some SNPs -*OXTR* rs10427778, *CD38* rs3796863 and *ARNT2* rs4778599- which might be interesting to investigate for this social context based on conclusions drawn from previous articles.

P20.**Caracterización de los reordenamientos genómicos en *Helicobacter pylori***

Alexander García-Zea, Francisca Robles, Roberto de la Herrán, Rafael Navajas-Pérez, Carmelo Ruiz Rejón.

Grupo de Genética Molecular (BIO200), Departamento de Genética, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, Granada, España.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, reordenamientos, secuencias repetidas e inserción.

Introducción

Helicobacter pylori es una bacteria patógena humana que coloniza el estómago. Esta especie exhibe una estructura genómica diversa, con altas tasas de mutación y recombinación. Uno de los principales impulsores de la diversidad genómica son los reordenamientos genómicos cuyo origen se encuentra asociado a la presencia cercana de secuencias repetidas directas e inversas, secuencias de inserción y otros elementos genéticos.

Objetivo

Identificar y caracterizar los reordenamientos genómicos y los elementos genéticos asociados a estos, así como identificar patrones conservados en *H. pylori*.

Material y Métodos

53 genomas completos de diferentes áreas geográficas fueron alineados con el programa Mauve. Se desarrolló un script en Python para caracterizar los reordenamientos, simetría y asimetría de estos. Los programas SPADE e ISEScan se utilizaron para detectar secuencias repetidas y de inserción. La reconstrucción filogenómica de los genomas ancestrales se realizó con MLGO.

Resultados

Un total de 46 inversiones simétricas y 26 asimétricas fueron detectadas. Las inversiones presentaron diferentes frecuencias entre los genomas de las cepas analizadas. Las cepas africanas mostraron un menor número de inversiones, mientras las cepas europeas presentaron el mayor número de reordenamientos. Los elementos genéticos predominantes en las zonas flanqueantes fueron: metiltransferasas, sistemas RM I, II y III, secuencias repetidas de los genes de: proteínas de membrana externa, sel1, tonB y topoisomerasa de tipo I. También, aunque en menor medida, encontramos secuencias de inserción IS200/IS605. El análisis de genomas ancestrales permitió identificar secuencialmente la aparición de las reordenaciones en los diferentes grupos geográficos.

Discusión

Se observó que las inversiones están sesgadas hacia la simetría pudiendo ser en beneficio del mantenimiento óptimo del mecanismo de replicación bidireccional de los genes afectados por los reordenamientos.

La presencia abundante de sistemas RM, proteínas de membrana y secuencias repetidas asociadas a reordenamientos, sugieren que estos han tenido un impacto significativo en la evolución de esta especie, más importante aún, que las IS.

Conclusión

Dado que *H. pylori* puede inducir al desarrollo de diferentes patologías, el análisis de reordenamientos puede contribuir a identificar posibles causas subyacentes derivados de estas y facilitar una mejor comprensión de los mecanismos implicados en el desarrollo de las enfermedades.

P21.**Phylogenetic studies of a superfamily of microRNAs present in the human genome**

Claudio A. Jiménez Ruiz, Carmelo Ruiz Rejón, Roberto de la Herrán Moreno, Rafael Navajas Pérez, Francisca Robles Rodríguez.

Department of Genetics of the University of Granada

Key words

microRNA; evolution; phylogeny

Introduction

A superfamily of microRNAs that share the same seed region, composed by the mir-430, the mir-302 and the mir-17/20 families, has been described in animals. In humans, this superfamily also includes the mir-371/372/373 and the mir-512/519/520 families. Some members of this superfamily have been associated with cancer and pregnancy-related complications. We have analyzed the sequences of this superfamily in different animal species with the aim of establishing the evolutionary relationship between its members.

Materials and methods

The microRNAs sequences of this family from several well-studied animal species were downloaded from the miRbase and the Rfam databases. The selected sequences were used to establish genetic distances and phylogenetic trees using the ClustalW and the MEGA11 software. Three phylogenetic trees were constructed: A) using only sequences from sea lamprey, as an ancestral species carrying the three paralogous families (mir-430, mir-302 and mir-17/20), B) using sequences from the selected animal species, and C) analyzing only the human sequences.

Results

We found that most analyzed species showed three paralogous families: mir-17/20, mir-302 and mir-430. To establish the relationship between these families we analyzed three phylogenetic trees. Tree A supports the idea that mir-302 and mir-430 are closely related and both share a common origin with the mir-17/20 family. Tree B shows that the mir-302 family is conserved in all animal species, from sea lampreys to humans showing a low divergence. Besides, this tree shows how the mir-430 family has a higher sequence differences between species and in humans it has been replaced by the mir-371/372/373 family. Finally, Tree C shows a phylogenetic relationship between the mir-371/372/373 family and the mir-512/519/520 family in humans.

Discussion and conclusion

This is the first study that tries to establish the relationship within the paralogous microRNAs of this superfamily. According to our data, this superfamily is conserved in animals from invertebrates to humans. The mir-17/20 and the mir-302 families persist in the majority of clades with low divergence sequences, so they probably conserve their function. The mir-430 family shows the greatest divergence degree, and there seems to be a correlation between the organization and the rate of divergence, as the species that carry more gene copies are the most divergent. The recent duplication of this family has produced a primate-specific cluster that includes the mir-512/519/520 family. Thus, these results may help detect conserved functions of the members of this superfamily in humans.

In conclusion, this study proposes an evolutionary pathway for this superfamily that originates in invertebrates and has evolved through duplications, divergence and loss of variants, until its current state.

P22.**Development of 4th generation regulated CAR-T cells (iTRUCKs) targeting pancreatic solid tumors**

1,2Justicia-Lirio P, 2Tristán-Manzano M, 1Maldonado-Pérez N, 1Cortijo M, 3Castella M, 3Juan M, 1Martín F

1Gene and Cell Therapy Unit, Pfizer University of Granada Andalusian Regional Government Centre for Genomics and Oncological Research (GENYO), Granada (Spain)

2LentiStem Biotech S.L, Pfizer University of Granada Andalusian Regional Government Centre for Genomics and Oncological Research (GENYO), Granada (Spain)3Department of Hematology, ICMHO, Hospital Clínic, Barcelona (Spain)

Keywords: CAR-T, immunotherapy, solid tumors, gene therapy

Introduction/Objectives

Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T cells have shown unprecedented success in treating advanced hematological malignancies. However, its effectiveness in solid tumors is still less than 5%, due to the heterogeneous antigen expression over tumor surface, the inability of CAR-T cells to infiltrate into the tumor because of the inhibitory effect of the immunosuppressive tumour microenvironment (TME) and for not being able to survive for long enough. One approach to overcome these limitations is by co-expressing immuno-stimulatory molecules, generating 4th generation CAR/TRUCK (T cells redirected for antigen-unrestricted cytokine-initiated killing)-T cells. However, continuous expression of these molecules may cause unacceptable side effects in patients. Other way to increase potency/survival of CAR-T cells is expressing CAR physiologically, following the TCR kinetics. AW platform (AWE® - WO/2020/0999572) showed previously the ability to improve phenotype and killing efficacy of CAR-T cells by expressing CAR physiologically, while Lent-On-Plus platform (LOP® - WO 2018/083274 A1) is a free-transactivator system able to tightly regulate gene expression using minimal doses of doxycycline. Here we combine the expression of an α CD19-CAR (ARI-0001) through AW-promoter and the co-expression of IL-18 either constitutively or through the inducible LOP-system to generate *first-in-class* AW-driven TRUCKs and inducible TRUCKs (iTRUCKs) for improving efficacy and safety of CAR-T therapy on pancreatic solid tumors.

Material and Methods

MIA PaCa2 cells (ATCC: CRL-1420) were modified with lentiviral vectors to express GFP/nanoluciferase/CD19. Primary T cells were obtained from peripheral blood of healthy donors under written consent. CAR ARI-0001 was kindly provided by Dr. Manel Juan and Dr. Maria Castella at Hospital Clínic.

Results

We observed that IL-18 secretion by α CD19 CAR-T cells correlates with an increase in *in vitro* killing activity against an aggressive heterogeneous pancreatic ductal adenocarcinoma model (KRAS/p53/p16-mutated) artificially expressing different levels of CD19. Of note, compared with EF1 α -driven IL-18 TRUCKs, AW-driven IL-18 TRUCKs not only had improved specific killing, but also showed a higher proportion of stem/memory T cells. When cells inducibly express IL-18, both EF1- α and AW-driven T cells can lyse pancreatic cells more potently specifically when doxycycline is added so they express IL-18, but results suggest that iTRUCKs with the AW promoter present a more stem-like phenotype and less exhaustion profile compared to the EF1- α promoter.

Conclusions

Taken together, data suggest that the combination of physiological CAR expression with inducible expression of IL-18 could generate a sufficiently potent and safe CAR-T product to target pancreatic solid tumors.

P23.**Surface functionalization of electroactive materials for tissue engineering applications.**

Beatriz Leiva, Andrea Moneo, Unai Silván, Senentxu Lanceros-Méndez. Basque Centre for Materials, Applications and Nanostructures (BCMaterials), UPV/EHU Science Park, Leioa, 48940, Spain.

Key words: polyvinylidene fluoride, piezoelectricity, bone diseases, tissue engineering.

Introduction: Bone diseases represent an important health problem in the current society. Tissue engineering and regenerative medicine aim to provide a possible solution of this problem, contributing to a significant improvement of quality of live.

Piezoelectric materials, i.e. materials that generate an electric surface charge variation under mechanical solicitation, represent a suitable way to address bone pathologies because the electric stimulation can promote bone regeneration through different activation pathways. In fact, piezoelectricity is present in different parts of the human body apart from bones, such as cartilage, skin, tendon, dentin, cornea and vascular walls. These piezoelectric properties affect to the cells that populate these tissues and regulate a number of physiologic processes, ranging from bone forming to endothelial cell homeostasis. Consequently, the use of piezoelectric materials for bone diseases shows a great potential. Nevertheless, the use of those materials alone is often not enough to recreate a biomimetic cell microenvironment and it is needed the functionalization of the active materials with specific biomolecules.

Materials and methods: This work reports on different approaches to covalently functionalize PVDF (polyvinylidene fluoride) with biomolecules (such as proteins and natural hydrogels), without affecting its intrinsic piezoelectric properties. The approach is based on the surface functionalization of PVDF with hydroxyl groups and the addition of polymethacrylic (PMAA) and acrylic acid (AAC) by a polymerization reaction. The carboxylic groups in these acids are activated by the NHS/EDC method and interact with amine groups that are present in the biomolecules, in order to produce the amide bond.

Results and discussion: PVDF is functionalized with PMAA and AAC successfully. In addition, the covalent bond between PMAA and AAC is formed with different biomolecules such as the green fluorescent protein (GFP) and gelatine 2%. Characterization techniques as UVvis adsorption and contact angle confirm the correct functionalization of PVDF. The piezoelectricity effect was quantified by a piezo d33 test system, revealing the piezoelectricity is maintained after the functionalization. Biological experiments (viability and morphology essays) were performed and they confirmed not only the biocompatibility of the system but also a good cell differentiation response.

Conclusions: These results represent a relevant and needed step for the implementation of biologically relevant electroactive materials, for new generation of regenerative medicine strategies based on functional (electro)active materials.

P24.**Using zebrafish in rare diseases research: Novel mutation in Coq5 as a model of primary deficiency in Coenzyme Q10**

Sergio López Herrador¹, María Elena Díaz Casado¹, Luis Carlos López¹¹

Departamento de Fisiología, Universidad de Granada

Keywords

Coenzyme Q10; COQ5; personalized medicine.

Introduction

Primary deficiencies in Coenzyme Q10 (CoQ10) are a group of inherited mitochondrial disorders with a clinically heterogeneous condition. There are more than a dozen genes involved in CoQ10 biosynthesis, and mutations of these are associated with human disease.

In the literature, there is only reported the case of three female siblings with mutations in the *COQ5* gene, which codes for the only C-methylation step in the biosynthetic CoQ10 pathway, and who presented reduced levels of CoQ10 in addition to symptoms affecting the central nervous system (MC Malicdan et al., 2018).

Through the phenotypic characterization of the *Coq5L229X* zebrafish, we seek to identify the pathophysiological relevance of the gene and thus achieve a better understanding of the associated pathology so that in the future we can offer better therapeutic alternatives to patients.

Methods

- Histopathological evaluation through hematoxylin and eosin staining.
- Quantification of CoQ10 levels, through reversed-phase HPLC coupled to electrochemical detection.
- Motor coordination was evaluated by Zebrabox, that allows an automated observation and behavioral tracking of zebrafish embryos in dark and light situations.

Results

The phenotypic analysis of *Coq5L229X* reflecting changes in the swimming pattern, with a decrease in the total distance traveled and the speed reached in the displacement in 21 days post fecundation (dpf) embryos.

In addition, it was found that there is a reduction in the levels of CoQ10 and a delay in the development of the 21 dpf embryos, which is reflected in a decrease in body size, head size and the development of structures such as the swim bladder. All this leads to mutant embryos have a maximum lifespan of 35dpf, with a high mortality from day 10 postfecundation.

Discussion

The first approach in the *Coq5L229X* zebrafish model reveals a great similarity with the nervous symptomatology that showed the patients described in the bibliography. The results suggest that the *Coq5L229X* zebrafish is a valid *in vivo* model to study the pathophysiological mechanisms underlying primary CoQ10 deficiency due to mutations in the *COQ5* gene and use it as a model to test different CoQ10 analogues as therapeutic options.

All this provides a starting point to continue characterizing the model at the molecular level and for the rational search for possible therapeutic alternatives.

P25.
**INDUCCIÓN DE LA OBESIDAD A TRAVÉS DE LA DIETA:
ALTERACIÓN DEL METABOLISMO OXIDATIVO HEPÁTICO**

Aída Lozano Melero¹, Alejandro García Beltrán¹, Rosario Martínez Martínez^{1,2,3}, Ana Guzmán Carrasco³, Garyfallia Kapravelou¹, Milagros Galisteo Moya⁴, , Pilar Aranda Ramírez^{1, 2}, Jesús M. Porres^{1, 2}, María López-Jurado^{1, 2}

¹Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada.

²Departamento de Fisiología, Universidad de Granada.

³Cellbitech S.L., N.I.F. B04847216, Sede Científica del Parque Tecnológico de Almería, 04128 La Cañada (Almería - España).

⁴Departamento de Farmacología, Universidad de Granada.

Palabras clave: obesidad, terapia nutricional, estrés oxidativo, hígado, rata.

Introducción: El sobrepeso y la obesidad se definen como una excesiva y anormal acumulación de grasa, que supone un factor de riesgo para la salud y para el desarrollo de otras patologías crónicas como la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA). Su incidencia aumenta alarmante cada año debido principalmente a factores ambientales, tales como la ingesta de dietas altas en grasa y azúcares refinados. La EHGNA se caracteriza por una acumulación de grasa en los hepatocitos, acompañada de altos niveles de estrés oxidativo alterando la funcionalidad hepática. El principal objetivo de este trabajo fue desarrollar un modelo de obesidad inducido por la dieta a través de la ingesta de una dieta alta en grasa y fructosa, así como evaluar el efecto del tiempo de consumo de esta dieta sobre la funcionalidad hepática a través de la expresión génica y actividad antioxidante de distintas enzimas.

Material y métodos: Un total de 32 ratas macho Sprague-Dawley (de 10 semanas de edad) fueron asignadas a 4 grupos experimentales (n=8). Dos grupos de animales consumieron una dieta estándar (SD) durante 13 o 21 semanas (SD o SD2 respectivamente) mientras que los dos grupos experimentales restantes, consumieron una dieta hipercalórica (HF) y fructosa al 20% en el agua de bebida durante 13 (HFD) o 21 semanas (HFD2). Durante el período experimental la ingesta de alimento y bebida fueron registrados diariamente, y el peso de los animales semanalmente. Tras el período experimental de 13 o 21 semanas, los animales fueron sacrificados y el hígado fue extraído y dividido en varias porciones para realizar la extracción de ARN total para la determinación de expresión génica mediante RTq-PCR de: *SOD1*, *GPX1* y *Nqo1*. Además, otra porción de hígado fue homogeneizado para la determinación de la actividad de diferentes enzimas como la catalasa (CAT), la superóxido dismutasa dependiente de Cu/Zn (SOD-Cu/Zn) y dependiente de Mn (SOD-Mn), la glutatión peroxidasa (GPX), NADH:quinona reductasa (QR) y la glutatión-S-transferasa (GST).

Resultados y discusión: Se observó el desarrollo de obesidad en aquellos animales que consumieron la dieta HF y la fructosa en el agua de bebida. El desarrollo de la obesidad durante 13 semanas provocó un aumento en la expresión génica en *SOD1* y *GPX1*; y de la actividad enzimática en SOD-Mn, GST y CAT en comparación con los animales que consumieron una dieta estándar. En contraposición a lo anteriormente observado, el consumo de la dieta hipercalórica durante 21 semanas produjo una disminución de la expresión génica en *SOD1* y *Nqo1*, así como de la actividad enzimática en Cu/Zn-SOD, GPX y QR en comparación con los animales que consumieron la dieta estándar.

Conclusión: El consumo de una dieta alta en grasas y fructosa durante un período de tiempo prolongado aumenta el estrés oxidativo en el hígado, lo que puede llegar a alterar la funcionalidad hepática, especialmente pudiendo volver ineficientes a los sistemas antioxidantes.

P26.**NANOFIBRAS DE PLA-ÁCIDO MASLÍNICO TIRAMINA: DESARROLLO PARA UN TRATAMIENTO LOCAL FRENTE A CÁNCER**

Cristina Luque^{1,2,3}, Ana Cepero^{1,2,3}, Beatriz García^{1,2,3}, Rafael Contreras⁴, Manuel López-Romero⁵, Gloria Perazzoli^{1,2}, Raúl Ortiz^{1,2,3}, José Carlos Prados^{1,2,3}, Consolación Melguizo^{1,2,3}, Laura Cabeza^{1,2,3}

1. Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM), Universidad de Granada, 18100 Granada, España • 2. Departamento de Anatomía y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, 18071 Granada, España • 3. Instituto Biosanitario de Granada (ibs. GRANADA), 18014 Granada, España • 4. Dpto. Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Boulevard Louis Pasteur 31, 29071 Málaga, España • 5. Dpto. Química en Ciencias Farmacéuticas, Universidad Complutense de Madrid, Plaza Ramón y Cajal, s/n, 28040 Madrid, España

- Introducción

El cáncer de colon es el tercer tumor más frecuente en la población mundial con una mortalidad aproximada de 900.000 individuos a nivel mundial. Los fármacos actuales utilizados para el tratamiento de la enfermedad presentan limitaciones en su uso clínico, por lo que es necesaria la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas. El ácido maslínico y sus derivados se encuentran entre los fármacos con un futuro prometedor para resolver los problemas actuales del tratamiento del cáncer. Por otro lado, la nanomedicina ofrece la posibilidad de desarrollar sistemas para aumentar la eficiencia de los fármacos empleados, dentro de los nanomateriales con aplicación médica podemos encontrar nanopartículas, nanofibras y nanotubos. En este sentido, las nanofibras cobran un gran interés gracias a sus características como su gran área de superficie, alta porosidad y propiedades mecánicas que les confiere una alta capacidad para cargarse con fármacos antitumorales. Estas nanofibras pueden liberar agentes anticancerígenos de una manera controlada y localizada permitiendo la implementación de un sistema biocompatible que puede emplearse tras la resección del tumor. Dentro de las nanofibras se encuentran aquellas basadas en ácido poliláctico (PLA), uno de los polímeros más interesantes por su biodegradabilidad, biocompatibilidad y capacidad de inmunomodulación. En este contexto, se ha desarrollado una nanofibra de PLA cargada con ácido maslínico derivado con Tiramina (TMA) como posible herramienta terapéutica frente al cáncer de colon.

- Materiales y métodos

En primer lugar, se analizó la actividad antiproliferativa de TMA libre frente a su predecesor el ácido maslínico (MA) in vitro en la línea celular T84 mediante un ensayo de Sulforhodamina B tras 72 horas de tratamiento. Seguidamente, TMA fue cargado en la nanofibra de PLA y se estudió su capacidad citotóxica durante 7 días de tratamiento en la misma línea celular de cáncer de colon humana.

- Resultados

Los resultados mostraron que ambos fármacos libres presentaron un alto efecto antiproliferativo en la línea celular testada, además, TMA redujo 2.37 veces el valor de IC₅₀ de su predecesor (IC₅₀ de TMA 12.02 ± 1.24 µg/ml frente a IC₅₀ de MA 28.53 ± 7.46 µg/ml). Respecto a la nanofibra cargada con TMA, esta presentó una actividad antiproliferativa significativa respecto a las células control a dosis de IC₅₀ del fármaco libre, mostrando una proliferación relativa del 5%.

- Conclusión

TMA, un derivado de MA, mejora notablemente las propiedades antiproliferativas de su predecesor, convirtiéndose en un fármaco prometedor para el tratamiento de cáncer de colon. Además, las nanofibras cargadas con TMA han conseguido aumentar el tiempo de tratamiento en 5 días respecto al fármaco libre, por lo que podrían tener un elevado potencial en el tratamiento de este tipo de tumores, aunque se necesitan más estudios para dilucidar su mecanismo de acción y su posterior uso clínico.

P27.**MiR-122: Análisis filogenético, estructura y función. Hepatitis C y hepatocarcinoma.**

Ismael Manzanares García, Departamento de Genética de la Universidad de Granada, Grado en Bioquímica.

Palabras clave: miR-122, hepatitis C, hepatocarcinoma, expresión diferencial y conservación.

Introducción

Los microRNA o miR son RNAs no codificantes con capacidad de regular la expresión de otros RNAs. En este trabajo analizamos el miR-122, un microRNA hepático, relacionado con la poliploidía hepática y regulador de distintos RNA del metabolismo tales como los de las proteínas mTOR, E2F1 y MYC, entre otras.

Este miR-122 interacciona uniéndose al virus de la hepatitis C confiriéndole más resistencia a la acción de nucleasas celulares favoreciendo su entrada en una fase de alta traducción del virus, siendo importante en esta infección. Además, al ser un miRNA que regula el metabolismo hepático, se está estudiando su papel en el hepatocarcinoma.

Objetivos

Conocer como varía la expresión del miR-122 en células hepáticas infectadas por el virus de la hepatitis C y en hepatocarcinoma con respecto a hepatocitos sanos y profundizar en el análisis de su conservación y evolución en vertebrados.

Material y métodos

Las secuencias del miR-122 se han obtenido a partir de las de bases de datos (NCBI, USCS, mirBase, etc) y su análisis se ha realizado mediante programas bioinformáticos de manejo de datos de secuenciación masiva tales como sRNAbench, fastqc, ViennaRNA, entre otros.

Resultados y discusión

No existe una expresión diferencial estadísticamente significativa entre células infectadas, cancerígenas y células sanas ($p=0.196$ y $p=0.217$ respectivamente) mostrando que a pesar de la importancia en la regulación metabólica del miRNA en los hepatocitos, no existe una sobre o infraexpresión entre las células sanas, infectadas o enfermas.

En cuanto a su organización hemos comprobado que en *Homo sapiens*, es un miRNA no clusterizado con presencia de secuencias LINES y SINES flanqueándolo, para el que no se ha detectado la presencia de pseudogenes hasta el momento.

Hemos comprobado que a lo largo de la evolución este miRNA se ha conservado en estructura y función, por lo tanto, podemos decir que al parecer las pequeñas variaciones que ha sufrido en su secuencia no han supuesto grandes cambios estructurales, por lo que mantiene la función y procesamiento celular.

Con respecto a la evolución se ve como el miR-122 está altamente conservado en todos los vertebrados, presentando una sola localización cromosómica en todos los organismos analizados.

Conclusiones

La expresión de este microRNA no se ve alterada en situaciones como el hepatocarcinoma o la hepatitis C, abriendo una posible línea de investigación en la regulación de perfil de expresión de este microRNA. El miR-122 es un microRNA de una gran importancia en el metabolismo hepático que se ha mantenido altamente conservado en vertebrados manteniendo un solo locus por genoma.

P28.

Excitotoxicidad en situaciones de Isquemia Cerebral

Paula Martín Gómez, Fisiología Animal de la Universidad de Málaga.

Palabras clave: Excitotoxicidad, isquemia cerebral, zona de penumbra.

INTRODUCCIÓN

La isquemia cerebral es un trastorno cerebrovascular que resulta de la interrupción del flujo sanguíneo en el sistema nervioso central. Esto produce una serie de alteraciones en las neuronas y en las células de la glía que pueden derivar en un fenómeno de excitotoxicidad por una estimulación excesiva de receptores de glutamato. Este proceso patológico produce un daño neuronal activando mecanismos de muerte. El trastorno puede producirse a nivel focal, tratándose de una isquemia intensa en el núcleo isquémico, y a nivel menos intensificado en la periferia del territorio afectado, conocida como zona de penumbra.

MATERIAL Y MÉTODOS

Siguiendo un método de búsqueda sistemático, se utiliza la base de datos "PubMed".

El primer criterio a seguir, es el uso de la palabra clave "ischemia", acotando artículos con hasta tres años de antigüedad, obteniendo así una cifra de 56.308 artículos. Seguidamente, se aplica otro filtro para artículos de revisión, con 6.371 resultados.

Al tratar la excitotoxicidad en situaciones de isquemia, se añade "excitotoxicity" al filtro, obteniendo un total de 87 artículos. Añadimos también el término "cerebral" a las palabras clave, reduciendo la búsqueda a 74 resultados. Por último, tras una lectura de los títulos respectivos al tema, se escogen 23 artículos, de los cuales 11 son seleccionados en función de su resumen para la comunicación.

RESULTADOS

En primer lugar, la cascada isquémica comienza con la disminución del flujo sanguíneo, provocando el bloqueo de la fosforilación oxidativa. La escasez de ATP, desencadena un descenso en la actividad de las bombas sodio/potasio causando una importante despolarización anóxica.

En segundo lugar, la despolarización libera neurotransmisores como el glutamato. El exceso de este neurotransmisor provoca una sobre activación tóxica de sus receptores permitiendo la entrada de calcio. El calcio activa diversas enzimas líticas que desacoplan la fosforilación oxidativa comprometiendo la disponibilidad energética.

El tratamiento clínico de la isquemia mediante trombolisis con el activador tisular del plasminógeno (tPA, del inglés *Tissue plasminogen activator*), es uno de los más eficaces en la restauración del flujo sanguíneo.

CONCLUSIÓN

Altos niveles de calcio intracelular pueden provocar daños a nivel neuronal, los cuales, en función de los núcleos afectados, podrían causar desde déficits cognitivos y/o motores hasta la muerte del individuo.

El tratamiento mediante trombolisis con el activador tisular del plasminógeno, nos da información sobre la zona de penumbra, ya que las neuronas que sobreviven a la isquemia localizadas en esta zona periférica al núcleo isquémico, pueden recuperarse al restablecerse el flujo sanguíneo.

P29.

EFECTO ANTITUMORAL DE EXTRACTOS DE SEMILLAS DE *EUPHORBIA LATHYRIS* EN CANCER COLORRECTAL

Mesas C1,2,3, Martínez R4,5, Ortíz R1,2,3, Galisteo M6, López-Jurado M5, Cabeza L1,2,3, Perazzoli G1,2,3, Melguizo C1,2,3, Porres JM5, Prados J1,2,3

1Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM), Universidad de Granada, 18100 Granada, España.

2Departamento de Anatomía y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, 18071 Granada, España.

3Instituto Biosanitario de Granada (ibs. GRANADA), 18014 Granada, España.

4Celbitec S.L., N.I.F. B04847216, Sede Científica del Parque Tecnológico de Almería, Universidad de Almería, 04128 Almería, España.

5Departamento de Fisiología, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INyTA), Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM), Universidad de Granada, 18100 Granada, España.

6Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, 18071 Granada, España.

Palabras clave: *Euphorbia lathyris*, cáncer colorrectal, antitumoral

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más prevalente, considerándose un problema de salud pública a nivel mundial. A pesar de los grandes avances en su detección precoz y en el desarrollo de nuevos tratamientos, su mortalidad sigue siendo elevada siendo necesarios la búsqueda de nuevos agentes antitumorales. Los extractos vegetales han suscitado un gran interés en salud debido a su alto contenido en compuestos bioactivos. Uno de los géneros vegetales que aún está por explorar en términos de su poder antitumoral es el género *Euphorbia*, uno de los géneros más grandes de plantas con flores.

El **objetivo** del estudio estriba en dilucidar el poder antitumoral de extractos funcionales obtenidos a partir de semillas desengrasadas y sin desengrasar de *Euphorbia lathyris* en diferentes líneas celulares de CCR, así como conocer los mecanismos de acción específicos por los que los extractos funcionales inducen muerte celular.

La **metodología** utilizada para caracterizar los extractos funcionales y su actividad incluyó el análisis cromatográfico y la valoración de la actividad antitumoral *in vitro* sobre las líneas T84, HCT-15 y CCD-18. Para determinar los mecanismos de acción moleculares se analizó el ciclo celular, la apoptosis mediante Western Blott y el fenómeno de autofagia mediante el ensayo de lysotracker. Además, se realizaron estudios de RT-qPCR para determinar marcadores específicos de células madre tumorales (CSCs), estudios de migración celular para determinar su actividad sobre la invasividad celular, así como ensayo de angiogénesis.

Los **resultados** obtenidos pusieron de manifiesto la gran capacidad antitumoral del extracto etanólico obtenido de semillas de *Euphorbia lathyris* en las líneas celulares de CCR, destacando su efecto sobre las líneas T84 y HCT15 en las se produjo una inhibición de la proliferación (IC50) de 16.3 ± 2.54 y 72.9 ± 1.27 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente. Los estudios de western blot demostraron la activación de la vía intrínseca de la apoptosis con un claro incremento en la expresión de la caspasa 9 (4.6 fold) y la caspasa 3 (1.4 fold). No obstante, la autofagia celular fue el mecanismo predominante. Además, el extracto etanólico redujo significativamente la migración celular (18.68%) y moduló la angiogénesis tumoral *in vitro* con una reducción en la formación de vasos sanguíneos por parte de las células HUVEC de hasta un 100%. Finalmente, el extracto produjo significativa reducción de la expresión de los marcadores de CSCs CD44, CD24, SOX2, OCT4 y NANOG.

En **conclusión**, los extractos funcionales obtenidos a partir de semilla de *Euphorbia lathyris* poseen una potente actividad antitumoral frente a CCR y actúa sobre factores implicados en su evolución como son la migración, la angiogénesis y la presencia de células madre, por lo que son de gran interés para futuros ensayos *in vivo*.

P30.**Investigation of the response to gluten in a diabetes mouse model**

María del Mar Moreno Mejías, Genomics Department, University of Gothenburg (Sahlgrenska Akademien) and University of Skövde

Key words: Diabetes, celiac disease, autoimmune diseases, gluten, Pck1, Fbp1, Gstm3, Ifit1, gene expression, inflammation, gluconeogenesis.

Introduction: Diabetes Mellitus Type I (DMT1) is a disease characterised by the autoimmune destruction of β -cells in the pancreas. As a result, glucose homeostasis is altered, and severe hyperglycaemia and hypoglycaemia episodes can occur, risking the patient's health and life. DMT1 prevalence has increased in the past years, being linked to a rise in obesity and Body Mass Index. Although treated patients have a relatively good quality of life, new treatment approaches and preventive strategies are being investigated. Previous studies have reported the protective impact a gluten-free diet has for DMT1 pathogenesis, but how it effectuates its effect is yet unknown.

Materials and methods: In this experiment, gene expression was studied in different parts of the gastrointestinal tract of non-obese diabetic mice (NOD mice) who received either a gluten-free or a gluten-containing diet. Genes studied codified for gluconeogenesis enzymes, glucose and amino acids transporters, gene expression regulatory enzymes and inflammation mediators. The methods used were RT-qPCR for gene expression quantification and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ Method to analyse the data obtained. A One-Sample T-test and a Bonferroni correction were done.

Results and discussion: Pck1, Fbp1, Gstm3 and Ifit1 were found to be differentially expressed. Gstm3 was found to be significantly underexpressed in duodenum in the gluten-free group, while Pck1 was found to be overexpressed. Moreover, in the ileum, Fbp1 was found to be significantly overexpressed in the gluten-free group, while Ifit1 was found to be underexpressed.

Conclusion: A correlation between gluten intake and inflammation seems to exist, although further gene expression analysis should be performed in the liver to determine precisely how gluconeogenesis varies in both organs. If results were to be favourable, a gluten-free diet could be advised for individuals genetically predisposed to DMT1 to prevent the disease.

P31.

¿Están nuestros niños expuestos a compuestos químicos ambientales obesógenos?

Autores: Inmaculada Moscoso Ruiz, Departamento de Química Analítica, Universidad de Granada / Yolanda Gálvez Ontiveros, Departamento de Nutrición y Bromatología, Universidad de Granada / María Giles Mancilla, Departamento de Nutrición y Bromatología, Universidad de Granada / Vega Almazán, Centro de Salud de Maracena, Junta de Andalucía / Helga Castillo, Centro de Salud de Maracena, Junta de Andalucía / Lourdes Rodrigo, Departamento de Medicina Legal y Toxicología, Universidad de Granada / Ana María Rivas, Departamento de Nutrición y Bromatología, Universidad de Granada / Alberto Zafra Gómez, Departamento de Química Analítica, Universidad de Granada

Palabras clave: Disruptor endocrino; obesógeno; obesidad; población infantil.

Introducción/Objetivos

La obesidad es actualmente la enfermedad metabólica más frecuente en humanos a nivel mundial. En los últimos años se ha triplicado en todo el mundo, incluyendo a niños y adolescentes, y puede ocasionar otras enfermedades, como diabetes mellitus tipo II, dislipemias y enfermedades cardiovasculares, entre otras patologías. La obesidad se va a asociar principalmente a un estilo de vida sedentario y una dieta no saludable, aunque hoy día se considera una enfermedad multifactorial, ya que intervienen además factores genéticos y ambientales. En los factores ambientales destacan los obesógenos: sustancias disruptoras endocrinas exógenas que intervienen en la función hormonal y regulan de forma inapropiada la acumulación de lípidos y adipogénesis. Pueden penetrar en nuestro cuerpo vía oral, dérmica o inhalatoria, siendo la dieta la principal ruta de exposición a estos contaminantes. Los bisfenoles y parabenos son dos familias de obesógenos presentes en envases de plástico y como aditivos alimentarios respectivamente, entre otros usos. El bisfenol A (BPA) ha sido el más utilizado, pero a raíz de las nuevas restricciones la industria ha comenzado a utilizar análogos del bisfenol A, con estructura química similar y efectos en la salud parecidos, como son el bisfenol S (BPS), bisfenol B (BPB), bisfenol P (BPP) o bisfenol F (BPF), entre otros. Los parabenos han sido ampliamente sonados; el metil y etilparabeno (MetPB y EthPB) están legalmente aceptados como aditivos por sus propiedades antimicrobianas en alimentos y productos de cuidado personal (PCPs), y el propil y butilparabeno (PropPB y ButPB) sólo en PCPs debido a su toxicidad. Se ha demostrado que ambas familias tienen actividad adipogénica, pero no existen suficientes estudios sobre la acumulación en el cuerpo de estas sustancias y en una población vulnerable como son los niños. Esto es especialmente alarmante en la población infantil ya que se encuentran en una etapa fundamental para el desarrollo cognitivo y fisiológico. El objetivo de este estudio es determinar parabenos y bisfenoles en distintas matrices biológicas no invasivas de una población escolar de Granada y en distintos alimentos, y estudiar el grado de exposición a estos contaminantes, así como la matriz más adecuada que sirva como bioindicador.

Material y Métodos

El reclutamiento de la población de estudio se realizó en centros de salud de la provincia de Granada (Maracena, Carretera de la Sierra, Ogíjares). Se seleccionaron casos (que presentaban sobrepeso/obesidad) y controles (normopeso) con una edad comprendida entre 6 y 12 años, reclutando a un total de 250 niños/as. La clasificación de la población de estudio en normopeso, sobrepeso y obesidad se realizó con la toma de medidas antropométricas, talla y bioimpedancia.

Para evaluar la ingesta dietética se utilizó un Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (FFQ) de 32 ítems alimentarios. De las respuestas obtenidas de cada ítem se obtuvo el promedio de ingesta diaria de cada niño, y permitió calcular la ingesta media diaria de energía y de cada macronutriente y micronutriente. Posteriormente, se usó la base de datos IBM-SPSS Statistics versión 19, donde se realizó una regresión lineal paso por pasos. A partir de ésta se obtuvieron los principales alimentos que aportan el 95% de

la ingesta energética, macronutrientes y micronutrientes. A raíz de las FFQs se compraron 98 alimentos en distintos supermercados de la provincia de Granada y se dividieron en frescos, procesados y ultraprocesados para estimar la cantidad de parabenos y bisfenoles que contenía cada grupo. Para este análisis se utilizó un método de extracción y limpieza previamente desarrollado por el grupo, consistente en un QuEChERS modificado.

Por otro lado, se cogieron muestras biológicas durante la primera consulta (pelo y orina) y se explicaba cómo recoger las restantes muestras en las casas (saliva, uña, heces). La saliva se recogió en ayunas y salivando de una forma pasiva en un bote de cristal. La uña, tanto de manos como de pies, se recoge durante 3 meses mínimo y se guarda en un tubo de ensayo de polipropileno. La orina se recoge en un bote de polipropileno estéril. Para la recogida de heces se utiliza un kit comercial. Para las distintas muestras biológicas se optimizaron métodos de extracción y se aplicaron en las distintas matrices. En el caso de las orinas se utilizó la enzima β -glucuronidasa/sulfatasa para analizar los contaminantes en la forma libre y conjugada. Todos los análisis se realizaron en el departamento de Química Analítica de la Universidad de Granada, y se utilizó en todos los casos cromatografía de líquidos de ultra-alta resolución acoplado a espectrometría de masas para la determinación de los obesógenos.

Resultados

En alimentos se analizaron 4 parabenos (MetPB, EthPB, PropPB y ButPB) y 7 bisfenoles (BPF, BPE, BPA, BPB, BPS, BPAF y BPP). En alimentos frescos (N=32) hubo una frecuencia de parabenos de 73.3 % y en bisfenoles una frecuencia de 63 %. En alimentos procesados (N=21), hubo una frecuencia de parabenos de 52 % y de bisfenoles un 67 %. En alimentos ultraprocesados (N=47), los parabenos se detectaron con una frecuencia de 57 % y los bisfenoles con 36 %. En todas las familias de alimentos el MetPB y BPA fueron los más abundantes.

Para las muestras biológicas, aparte de los contaminantes anteriormente mencionados, se incluyeron dos parabenos (isopropilparabeno, iPropPB e isobutilparabeno, iButPB) y 5 bisfenoles (bisfenol C BPC, bisfenol M BPM, bisfenol AP BPAP, bisfenol FL BPFL y bisfenol Z BPZ). En el caso de las salivas, un total de 74 muestras han sido analizadas. De estas, todas (100 %) presentaban EthPB, un 94 % MetPB, y PropPB y ButPB aparecieron en un 35 % y 25 % del total. En los bisfenoles, el BPAF fue el más detectado (94 %), seguido del BPM (53 %), BPA (38 %) y BPP (29 %). En las orinas, en la determinación de los contaminantes libres (análisis sin enzima, N=104) se ha detectado MetPB en el 48 % de las muestras, EthPB y PropPB en un 3.9 y 1.9 % de las muestras respectivamente y BPA en el 6 % de las muestras. En las orinas con enzima (detección de contaminante total, libre+conjugado, N=80) el 100 % de las muestras mostró MetPB, un 33 % EthPB y 13 % PropPB, y en los bisfenoles sólo se detectó BPA en un 40 % de las muestras. En uñas (N=66) el 100 % de las muestras mostró tanto MetPB como EthPB, en todos los casos superior al rango dinámico lineal ($1 \mu\text{g g}^{-1}$), y un 68 % mostró PropPB. Además, en el 100 % de las muestras se detectó BPA y BPF, y el 5 % mostró BPAF. En el caso de los pelos (N=17), se detectó MetPB en cantidades elevadas y en todos los casos EthPB, PropPB y BPA, BPS y BPAF.

Discusión/Conclusión

Se puede observar que los parabenos, en especial el metilparabeno, aparece en todas las matrices; esto tiene sentido ya que lo incorporamos diariamente a través de la dieta y cosméticos. Sin embargo, en pelo y uña se ve que tanto el metilparabeno como etilparabeno aparecen en mayor concentración que en orina o saliva, y ocurre lo mismo con el BPA. A pesar de que la industria busca reemplazo de este contaminante, queda patente que la legislación tiene plazos amplios cuando se habla de la eliminación de un material ampliamente usado con grandes propiedades plásticas, y aún se sigue utilizando de forma prioritaria. Sin embargo se está comenzando a ver algunos de sus análogos tanto en alimentos como en las distintas muestras biológicas. Mientras que unas matrices biológicas nos indican una exposición a corto plazo –reciente a los contaminantes- (saliva y orina), los pelos y la uña son muestras que pueden actuar como bioindicadores debido a que forman parte del propio cuerpo y nos van a mostrar una exposición a más largo plazo de estas sustancias.

Ya que nuestra población de estudio es de edad escolar, se pone de manifiesto gracias a estos resultados que la infancia está expuesta a obesógenos desde edades muy tempranas. Actualmente se continúa analizando las muestras biológicas; cuando se posea la totalidad de resultados se procederá a hacer un análisis estadístico entre la antropometría de cada individuo y la presencia de los obesógenos en su cuerpo, para conocer realmente la correlación que pueda existir entre disruptor endocrino-obesidad.

P32.

Three-dimensional bioprinting of artificial cornea

Authors: Elisa Nygren Jiménez¹, Julia López de Andrés^{1,2,3,4}, Daniel Nieto³, Juan Antonio Marchal^{1,2,3,4} and Gema Jiménez^{1,2,3,4}

¹ Biopathology and Regenerative Medicine Institute (IBIMER), Centre for Biomedical Research (CIBM), University of Granada.

² Bosanitary research Institute of Granada (ibs.GRANADA), University Hospitals of Granada – University of Granada.

³ Department of Human Anatomy and Embryology, Faculty of Medicine, University of Granada.

⁴ Excellence Research Unit "Modeling Nature" (MNat), University of Granada.

Abstract

Keywords: 3D bioprinting, tissue engineering, cornea, bioink, hydrogel

Introduction: Cornea damage is one of the major causes of visual impairment, but cornea transplantation is currently limited by many factors, the main one being donor cornea shortage. To overcome this, research is ongoing to develop artificial corneal substitutes through tissue engineering; however, this remains a great challenge due to the complex organization of this tissue as well as its requirements of transparency, curvature and mechanical properties. An approach that has gained great attention in recent years is three-dimensional (3D) bioprinting, as it allows to build complex and cell-loaded constructs with desirable and customized shapes and sizes.

Objective: The objective of this review is to reveal the recent advances in the fabrication of artificial corneas through 3D bioprinting, and comparing the different bioprinting techniques and biomaterials used.

Methodology: A bibliographic search of recent articles and reviews was done in Pubmed and Scopus, using keywords such as "artificial cornea", "bioprinted cornea", "cornea AND bioink", etc., and the results were filtered to those published from 2016.

Results: Several approaches have been reported for the creation of corneal substitutes using different alternatives such as: i) bioprinting method: extrusion-based, drop-on-demand, stereolithography, or laser-assisted bioprinting; ii) materials: collagen, agarose, sodium alginate, gelatin, methacrylated gelatin (GelMA), cornea-derived decellularized extracellular matrix (Co-dECM), and silk fibroin; and iii) corneal model, mimicking either one layer, two layers (hemi-cornea) or all layers of the cornea (full-thickness cornea).

Studies have shown promising results, obtaining transparent constructs with high cell viability. However, rheological characteristics are significantly lower than the native cornea, and studies that obtained better mechanical properties also reported lower cell integration in the constructs. On the other hand, advances have also been made in imitating the curved shape of the cornea, which has shown to affect cell behavior in such way that it promotes cell elongation, production of aligned collagen and expression of corneal stromal cell markers.

Conclusion: 3D bioprinting opens a new path to solving the challenges posed in the production of functional and implantable artificial corneas. However, further studies are needed to achieve similar mechanical properties and curvature to the native tissue. On the other hand, these artificial corneas may be used not only for transplantation onto patients, but also for *ex vivo* experimentation, such as in pharmacological and translational studies, as well as allowing for a better understanding of biological processes and pathologies that take place in the cornea.

P33.**CITOTÓXICIDAD DEL ÁCIDO ASCÓRBICO EN CÁNCER DE PÁNCREAS: IMPLICACIÓN DE PARP-1 EN LA GENERACIÓN DE ESTRÉS OXIDATIVO**

Alba Ortigosa-Palomo^{1,2,3}, Francisco Quiñonero^{1,2,3}, Jose Manuel Delgado⁴, Belén Parra-Torrejón⁴, M^a Ángeles Chico^{1,2,3}, Kevin Doello⁵, Octavio Caba^{1,2,3}, Raúl Ortiz^{1,2,3}

¹Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM), Universidad de Granada, 18100 Granada, España.

²Departamento de Anatomía y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, 18071 Granada, España.

³Instituto Biosanitario de Granada (ibs. GRANADA), 18014 Granada, España.

⁴Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, 18071 Granada, España.

⁵Servicio de Oncología Médica, Hospital Virgen de las Nieves, 18014 Granada, España.

Palabras clave. Cáncer de páncreas – ácido ascórbico – PARP1

El cáncer de páncreas tiene una elevada mortalidad y la supervivencia de los pacientes a 5 años no supera el 3%. El mal pronóstico está condicionado por el diagnóstico en estadios avanzados, la metástasis hepática frecuente, las recaídas tempranas, las terapias dirigidas poco eficaces y el desarrollo de resistencia a las mismas. Las células madres tumorales (CMCs) son las principales causantes de esta resistencia y del desarrollo de metástasis. Esto muestra la necesidad de desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. El ácido ascórbico (ASC) es esencial para el ser humano y se ha observado actividad anticancerígena en múltiples tipos de cáncer. A altas concentraciones, el ASC actúa como pro-oxidante debido a que induce un flujo de H₂O₂ y provoca daño en el ADN, lo que genera la hiperactivación de la proteína de reparación del ADN poli (ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP1). Esto tiene como efecto en la célula un gran consumo energético provocando su muerte. PARP es inhibida por Olaparib, fármaco aprobado para el tratamiento de cáncer de mama, ovario, próstata, y más recientemente, de páncreas.

Se analizaron, en líneas de cáncer de páncreas (PANC01, PANC02, PANC02L y MiaPaCa2), (1) el efecto de la inhibición de PARP1 en la generación de daño mediante estrés oxidativo, comprobando la citotoxicidad con Sulforrodamina B; (2) la citotoxicidad del ASC junto con su posible mecanismo de acción mediante despolarización de membrana mitocondrial y muerte celular (DiIC-IP) por citometría de flujo; y (3) las diferencias de expresión en marcadores de CMC y genes de reparación del ADN en células tratadas con ASC, Olaparib, o la combinación de ambos mediante RT-qPCR.

Los resultados muestran una mayor resistencia de las células cuando se inhibe PARP1 al ser tratadas con peróxido de hidrógeno, hipotetizando que se impide el desbalance energético provocado por la hiperactivación de PARP1 en su intento de reparar los daños generados. Por otro lado, el ASC a altas concentraciones es tóxico en todas las líneas celulares estudiadas y en la línea PANC01 el ASC induce despolarización de membrana mitocondrial, el Olaparib produce muerte celular y la combinación de ambos desencadena un efecto conjunto. Finalmente, en PANC01 el marcador de *stem* CD133 sufre una disminución de la expresión con el tratamiento de ASC y genes de reparación del daño al ADN como PARP1 y BRCA1 disminuyen la expresión tanto con el ASC como con el Olaparib.

Se concluye que (1) la inhibición de PARP1 provoca resistencia al tratamiento con ASC; (2) el tratamiento con ASC es citotóxico e induce despolarización de membrana, mientras que el Olaparib produce muerte celular; y (3) se produce una disminución de expresión del marcador de *stem* CD133 con el tratamiento de ASC y los genes de reparación de daño del ADN (PARP1 y BRCA1) disminuyen su expresión con los diferentes tratamientos empleados.

P34.**Estudio de G-cuadrupelex como diana terapéutica en cáncer colorrectal**

Andrea Ortiz Morales 1, Victoria Sánchez Martín 2,3,4, José Antonio García Salcedo 2,3.

1. Universidad de Granada.
2. Centro Pfizer – Universidad de Granada – Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO).
3. Unidad de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria IBS), Granada.
4. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III e Inmunología, Universidad de Granada.

Palabras clave: G-cuadrupelex, cáncer colorrectal, helicasas, transcripción, ligandos de G4s.

Introducción

Los G-cuadrupelex (G4s) son estructuras secundarias no canónicas formadas en el ADN y que afectan a la expresión de genes relacionados con cáncer. Investigaciones anteriores de nuestro grupo indican que su número aumenta durante el desarrollo tumoral en cáncer colorrectal. Además, los tratamientos actuales presentan efecto citotóxico en células no tumorales, siendo necesaria la búsqueda de nuevos fármacos con mayor selectividad por células tumorales. El objetivo del trabajo consistió en averiguar la causa del aumento de G-cuádruplex, bien por una posible disminución de expresión de helicasas que los resuelven o por un aumento de la transcripción en células tumorales, además de ensayar ligandos específicos para estas estructuras, evaluando su posible efecto antitumoral.

Material y métodos

Se realizaron qPCR para el análisis de expresión de helicasas y de ARNm naciente, evaluación de la citotoxicidad de ligandos de G4s mediante la determinación de su concentración inhibitoria 50 y el estudio del daño producido en el ADN por los mismos. Todos los experimentos fueron llevados a cabo en un modelo celular de progresión de cáncer colorrectal humano.

Resultados

Los resultados mostraron una sobreexpresión de las helicasas según se produce el desarrollo tumoral y un aumento de transcripción naciente, además de la existencia de un ligando (llamado T5) con un buen índice de selectividad para las células tumorales.

Discusión

Con todos los resultados obtenidos, se concluyó que el aumento de G4s podría deberse a un aumento del proceso transcripcional, que a su vez podría ser la posible explicación del aumento de expresión de helicasas según se produce el desarrollo tumoral. En cuanto a los ligandos de G4s, el ligando T5 podría emplearse como tratamiento del CCR, ya que producen un gran efecto citotóxico en células tumorales con muy poca afectación de células no tumorales.

P35.**Exosomas derivados de células CAR-T: caracterización fenotípica y funcional.**B Perucha^{1*}, K Pavlovic^{1,2}, M Cortijo¹, F Martín¹ y K Benabdellah¹

1. Departamento de Medicina Genómica, GENYO, Centro de Genómica e Investigación Oncológica, Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, Av. de la Ilustración 114, 18016 Granada, España.
2. GC14 Terapia Celular, IMIBIC. Universidad de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba 14004, España.

Palabras clave: exosomas, terapia CAR-T, edición génica.**Introducción**

La inmunoterapia con células CAR-T es una de las estrategias más novedosas y eficaces en el tratamiento de leucemias y linfomas en pacientes refractarios al tratamiento convencional. Se basa en el uso de linfocitos T modificados genéticamente, que expresan en su superficie un receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para el cáncer. Estos linfocitos terapéuticos presentan una alta toxicidad y especificidad hacia las células tumorales. A pesar de los buenos resultados de los diferentes ensayos clínicos, presenta varios inconvenientes, como el síndrome de liberación de citoquinas o la baja penetrancia de los CAR-T en los tumores sólidos. Esto hace necesario el desarrollo de enfoques complementarios que puedan superar estas limitaciones. Una de las opciones que se están considerando es el uso de exosomas CAR+. Los exosomas derivados de CAR-T (Exo-CAR) expresan moléculas citotóxicas y pueden inhibir el crecimiento del tumor. Además, los estudios preclínicos realizados con exo-CAR demostraron que son relativamente seguros en comparación con las células CAR-T, lo que apoya el uso de los exosomas como nanovesículas terapéuticas. Por desgracia, una de las principales limitaciones en el desarrollo de terapias basadas en exosomas es la dificultad de producir cantidades suficientes de nanopartículas eficientes.

Objetivo

En el presente trabajo se pretende aumentar la producción de exo-CAR antitumorales mediante la eliminación de un posible gen implicado en su biogénesis (gen 1).

Materiales y métodos

En primer lugar, se han generado las células CAR-T, de ellas se han aislado exosomas y se ha analizado su capacidad citotóxica frente a células tumorales. En segundo lugar, se ha eliminado el gen 1, mediante CRISPR/Cas9, de un grupo de células y se han extraído exosomas de ese grupo (KO) y de uno control (WT) para caracterizar su fenotipo usando el microscopio electrónico de barrido (SEM) y el de fuerza atómica (AFM) así como la citometría de flujo. Además, se ha comparado el número de exosomas WT y KO mediante BCA y NTA.

Resultados

Los resultados preliminares demuestran que la delección del gen 1 induce un aumento en la cantidad de producción de exosomas según los análisis BCA y NTA y que los Exo-CAR presentan actividad citotóxica contra las células tumorales.

Conclusiones

Es posible sortear la limitación de la baja producción de exosomas mediante la edición génica del gen 1, implicado en la ruta de biogénesis de dichas vesículas. De esta forma se consigue un aumento en la cantidad de exosomas citotóxicos permitiendo avanzar hacia una terapia libre de células más segura y eficaz aplicable en el campo de la inmunoterapia.

P36.**Influencia de PARP1 en la agresividad y respuesta a la quimioterapia de cáncer de páncreas**

Francisco José Quiñonero^{1,2,3}, Verónica Madrid-García^{1,2,3}, Alba Ortigosa^{1,2,3}, Cristina Luque^{2,3}, Kevin Doello⁴, Cristina Jimenez-Luna^{2,3}, Raúl Ortiz^{1,2,3}

¹Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM), Universidad de Granada, 18100 Granada, España.

²Departamento de Anatomía y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, 18071 Granada, España.

³Instituto Biosanitario de Granada (ibs. GRANADA), 18014 Granada, España.

⁴Servicio de Oncología Médica, Hospital Virgen de las Nieves, 18014 Granada, España.

Palabras clave: cáncer de páncreas, PARP1, resistencia a fármacos.

El cáncer de páncreas (CP) es uno de los tumores con menor tasa de supervivencia (menor al 10% a los 5 años). La baja eficacia de los tratamientos actuales junto con la elevada resistencia que posee este cáncer al tratamiento farmacológico hace necesario el descubrimiento de nuevas terapias que incrementen la calidad de vida del paciente. Por otra parte, la familia enzimática PARP está implicada en la resistencia a fármacos en cáncer, dada su gran importancia en el proceso de reparación de daños en el DNA. Así, la inhibición de PARP1 sensibiliza a distintos tipos de cáncer frente a agentes quimioterapéuticos. El objetivo de este trabajo es emplear un inhibidor de PARP1 (Olaparib, OLA) para intentar sensibilizar a las células CP frente a la quimioterapia, además de comprobar el efecto que posee PARP1 en fenómenos moleculares relacionados con la agresividad tumoral en condiciones *in vitro*.

Para ello, se realizó la inhibición farmacológica de PARP1 utilizando el inhibidor OLA, además de haber generado una línea que posee la expresión de PARP1 inhibida de forma estable mediante el uso de una transducción celular. Las líneas celulares empleadas se cultivaron en medio DMEM suplementado con 10% FBS y 1% de antibiótico y fueron incubadas a 37°C y 5% CO₂. Mediante RT-qPCR y Western Blot se valoró la expresión genética y de proteína de PARP1. Los experimentos de citotoxicidad fueron valorados mediante Sulforodamina B. La capacidad migratoria fue estudiada durante 72 horas tras la realización de una herida. Para analizar la clonogenicidad, las células fueron incubadas durante una semana en presencia de los fármacos. Para el estudio de la angiogénesis, varios sobrenadantes extraídos de células Panc02 fueron coincubados con células HUVEC durante 8 horas, induciendo estas un proceso angiogénico.

Los resultados obtenidos muestran que (1) PARP1 se encuentra sobreexpresada en PC, (2) la inhibición estable de PARP1 sensibiliza a las células PC frente al fármaco GMZ, disminuyendo su IC₅₀ en un 55%. Además, (3) la inhibición estable y farmacológica de PARP1 induce un efecto sinérgico con el fármaco GMZ. Por otro lado, (4) la inhibición de PARP1 disminuye la agresividad de las células PC, demostrándose que estas células poseen una menor capacidad de migración celular, clonogenicidad e inducción de angiogénesis en condiciones *in vitro*. Se concluye que (1) la sobreexpresión de PARP1 se encuentra implicada en la resistencia a Gemcitabina en células PC, por lo que su inhibición es capaz de incrementar la eficacia del fármaco quimioterapéutico *in vitro*. Por otro lado, (2) la expresión de PARP1 se encuentra relacionada con la agresividad tumoral en PC, dado que su inhibición es capaz de disminuir varios procesos celulares relacionados con la malignidad como la capacidad de migración, la clonogenicidad y la inducción de angiogénesis *in vitro*.

P37.**Modulación de la inflamación por factores nutricionales en parámetros clave de las tendinopatías**

Marta Ramos-Barbero¹, Eva E. Rufino-Palomares¹, Sergio Serrano-Carmona³, Cristina E. Trenzado⁴, José A. Lupiáñez¹, Amalia Pérez-Jiménez²

1 Departamento Bioquímica y Biología Molecular I, 2 Departamento de Zoología, 3 Fisiocontrol, S.L., 4Departamento de Biología celular.

Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, España

Palabras clave: ácido maslínico, aspartato, EPI, glicina, hidroxitirosol, tendinopatía.

Introducción

La tendinopatía (TP) es un síndrome clínico caracterizado por dolor, inflamación y deterioro del rendimiento de tendones asociado a la afectación del tejido conjuntivo que los integra. En la actualidad ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz en el proceso de regeneración del tejido afectado.

Tras la inflamación producida por la lesión, hay un incremento de los niveles de p53, lo cual, puede generar alteraciones en procesos de proliferación celular, así como en mecanismos inmunomoduladores.

El objetivo de este trabajo fue evaluar los posibles efectos beneficiosos de la incorporación del hidroxitirosol (HT), ácido maslínico (AM), glicina y aspártico (Gly y Asp) en la nutrición, así como, del tratamiento con la electroforesis percutánea intratisular (EPI) basado en inducción de procesos inflamatorios para la regeneración de tejidos dañados.

Material y Métodos

Se usaron 80 ratas Wistar a las que se les indujo una lesión en el tendón de Aquiles izquierdo administrando colagenasa tipo I (50 µg/300 gr). Tras esto, los animales fueron alimentados con dietas suplementadas con AM (0.65 g/kg de alimento), HT (3 g/kg) y amino ácidos (Gly: 28.1 g/kg; Asp: 9.3 g/kg). Se realizaron muestreos según las fases del proceso de tendinopatía (fase I: inflamatoria; fase I-II: fase de transición entre fase inflamatoria y de proliferación; fase II: fase de proliferación; y fase III: fase de remodelación/maduración).

Las muestras de tendones se fijaron y tiñeron (hematoxilina-eosina y tricrómica de Masson) para evaluar microscópicamente su citoarquitectura. Adicionalmente, se realizaron ensayos de expresión proteica por Western Blot de proteínas clave, entre ellas la proteína p53.

Resultados

El estudio microscópico de las muestras reveló que el tratamiento que combinaba AM e HT con EPI, indujo una proliferación de fibroblastos desde fases tempranas de la enfermedad. Con relación a la matriz tisular se observó un incremento en la densidad y organización de las fibras de colágeno. A estos cambios se unió una mayor proliferación vascular.

Con respecto a la expresión proteica, se identificó un incremento en los niveles de p53 en la fase de transición entre la fase inflamatoria y la fase de proliferación.

Discusiones/Conclusión

El conjunto de resultados en el grupo tratado con AM e HT podría reflejar una modulación del efecto inflamatorio de la EPI favoreciendo una temprana reversión de la lesión asociada al efecto antiinflamatorio del AM e HT.

El incremento de niveles de p53 en las fases tempranas induciría la inflamación, así como un efecto inmunomodulador.

Este estudio abre un nuevo camino en el tratamiento de las tendinopatías. El uso de los factores nutricionales revierte la tendinopatía del tendón de Aquiles y acelera la regeneración del tendón, lo que conlleva una mejora de calidad de vida de los enfermos.

P38.***Tumores bioimpresos en un chip: más cerca que nunca de la oncología personalizada***

Jesús Ruiz Espigares 1,2,3, Daniel Nieto García 4,5, Lorenzo Moroni 5, Gema Jiménez González 1,2,3,6*, Juan Antonio Marchal Corrales 1,2,3,6*

1 Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, Granada, España.

2 Centro de Investigación Biomédica de Granada (ibs.GRANADA), Hospital Universitario de Granada-Universidad, Granada, España.

3 Departamento de Anatomía y Embriología Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España.

4 Grupo de Investigación Photonics4life, Departamento de Física Aplicada, Facultad de Física, Universidad de Santiago de Compostela, España.

5 Departamento de Regeneración de Tejidos Complejos, Instituto MERLN de Medicina Regenerativa Inspirada en la Tecnología, Universiteitssingel 40, 6229ER Maastricht, Países Bajos.

6 Unidad de Excelencia de Investigación Modeling Nature (MNat), Universidad de Granada, Granada, España.

Palabras clave: Cáncer | Metástasis | *Tumor-on-a-chip* | Bioimpresión 3D

Introducción

La mayor parte de las muertes causadas por cáncer se deben a la aparición de tumores secundarios consecuencia de un proceso denominado metástasis. Es por ello que, para conocer mejor esta patología, se ha trabajado a lo largo de la historia en la síntesis de modelos que sean capaces de recrear fielmente el microambiente tumoral (TME). Así, en esta revisión se pretenden estudiar nuevos modelos para el estudio de la metástasis conocidos como *tumor-on-a-chip*, las cuales incorporan sistemas microfluídicos y pequeñas cámaras de cultivo en su interior que permiten modelizar el TME.

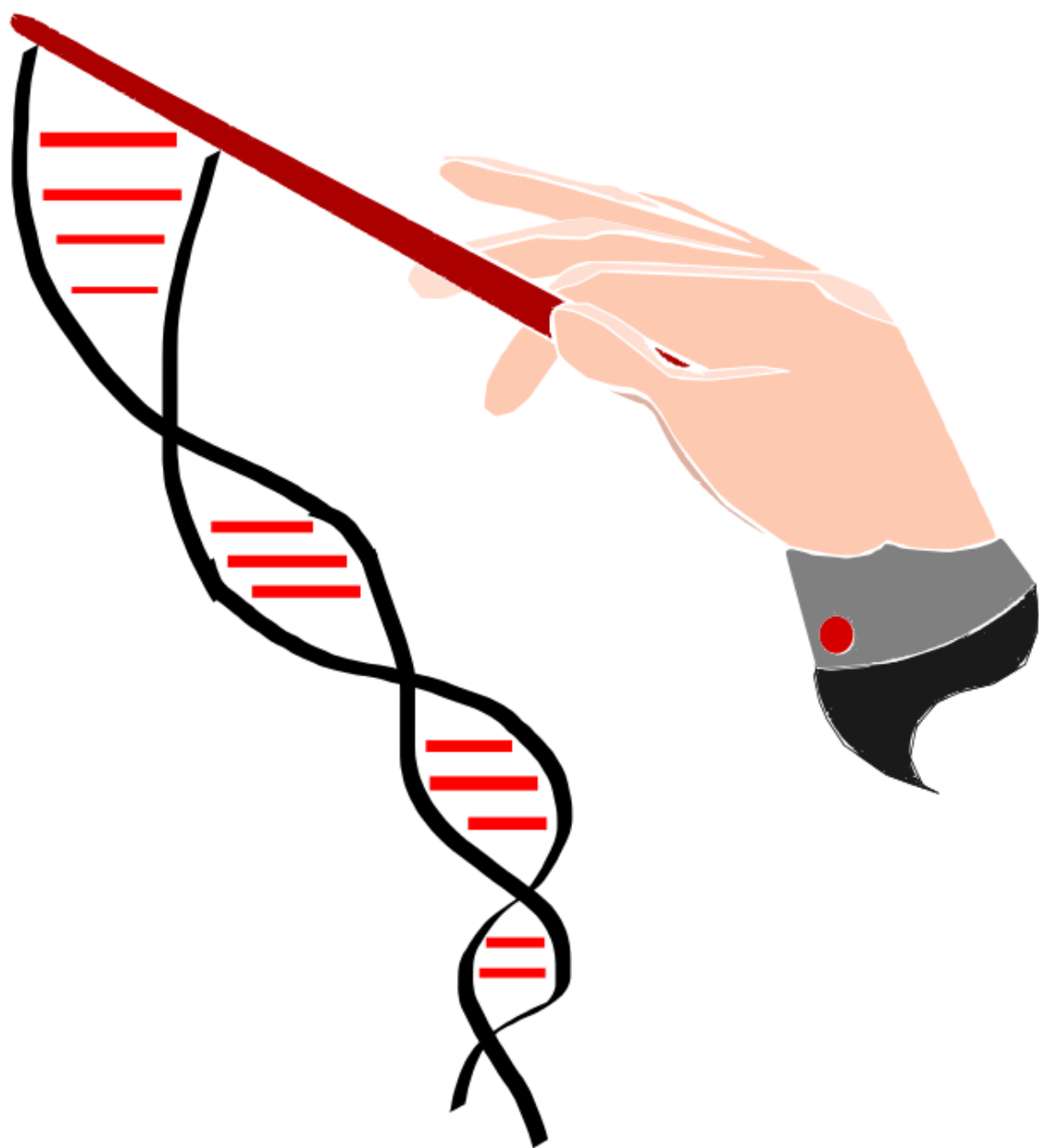
Materiales y métodos

El desarrollo científico se ha obtenido de la *Review "Evolution of Metastasis Study Models toward Metastasis-On-A-Chip: The Ultimate Model?"*, ya publicada en la revista *Small* (D1/IF: 13.281), en la que soy primer autor, donde se realizó la búsqueda bibliográfica de 158 artículos y revisiones científicas en distintas bases de datos.

Resultados

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica sobre las diferentes fases de la metástasis, las incógnitas que quedan para su completa comprensión y el uso de nuevos modelos para el estudio de esta patología. El objetivo es proporcionar una visión global del panorama actual y el gran potencial que tienen estos sistemas *tumor-on-a-chip* para la investigación traslacional *in vitro* de esta patología.

Conclusión Estos nuevos modelos *tumor-on-a-chip* permiten recapitular *in vivo* la fisiología y fisiopatología a nivel de órgano, mimetizando *in vitro* estructuras y funciones tisulares, lo que permitirá avanzar hacia una medicina personalizada, generando chips a partir de muestras de pacientes que imiten el tumor original, para así realizar un cribado farmacológico preciso que permita establecer el protocolo de tratamiento más adecuado.



Parte IV

Comité organizador



Ángel Francisco Ávila Jiménez



Ángela Reinoso Espín



Antonio Sánchez Merino



Beatriz Medina Correa



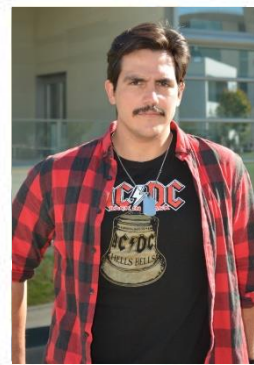
Carlos Vidal Maxia



Celia Ruiz del Valle



Lorena Berenguel López



Pedro Hernandez Peregrina



María Esperanza Romero Barrionuevo



María Isabel Cueto Martín



Manuel Albendín Moreno



Sonia Martín López



María Galindo Del Río



Beatriz Ramos Barbosa



Manuel Raya Porres



Andrés Oliver Ramirez



Javier Galán Amate



Joaquín Camacho Tapia



Manuel González Alcaide



Marta Andrea Fernández Mariscal



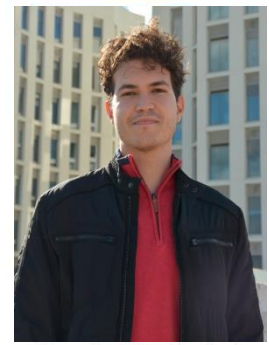
Nikola Katarzyna Olechowska



Nuria Romero Andrade



Pablo Díaz Cuéllar



Alberto Jesús Medina Martínez



Alejandro Verdejo Iáñez



Amalia Galisteo Vela



María Inmaculada Ruiz Gallego



Manuel Brea Sánchez



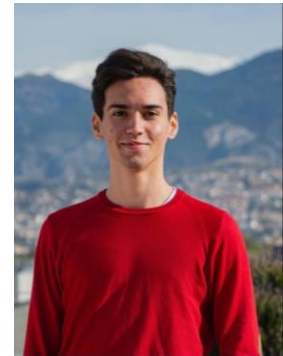
Miguel Ángel Araújo Jiménez



Maria Danila



**Sara Valentina José
Páez Yépez**



Luis Martínez Girón



Alberto Girona Torres



Paula Domingo López



Letizia Romero Gordo

**Carolina Zapata Velasco
María José Gerez Muñoz
Lucía Ruiz Puertas**

Patrocinadores y colaboradores



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

