



V SIMPOSIO DE MEDICINA DE PRECISIÓN

Libro de resúmenes



FIBAO

27 de septiembre, 2024



Salón de Actos. Facultad de
Medicina. Universidad de Granada

V Simposio de Medicina de Precisión

Comité Organizador

- ❖ Dra. D^a. Beatriz García Fontana ^{1,2,3}
- ❖ Dr. D. Juan Jiménez Jáimez ^{1,4}
- ❖ Dra. D^a. Cristina García Fontana ^{1,2,3}
- ❖ D^a. Mónica Cabeo Garrido ^{5,6}
- ❖ D. Antonio Jr. López Escalona ^{5,6}
- ❖ D. Luis Martínez Heredia ^{1,3,6}
- ❖ Dr. D. Iván Iglesias Baena ⁵

¹ Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada, España

² UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, ibs.Granada, Granada, España

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), Madrid, España

⁴ Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, ibs.Granada, Granada, España

⁵ Departamento de I+D+i, Sensactive technology, S.L., Granada, España

⁶ Universidad de Granada, España

Área de Investigación: Medicina de Precisión. ibs.Granada

<https://www.ibsgranada.es/investigation-category/medicina-precision/>

Índice de resúmenes

- Identification of novel biomarkers in the diagnosis and prognostic of heritable thoracic aortic disease and bicuspid aortic valve by untargeted liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry-based metabolomics: a pilot study - **P01** -
- Control del metabolismo inmunológico como una estrategia para el tratamiento de la disfunción vascular y la hipertensión en un modelo murino genético de lupus eritematoso sistémico - **P02** -
- Acumulación de variantes raras en genes expresados en estereocilios de células ciliadas, membrana tectoria y estría vascular en la arquitectura genética de la Enfermedad de Meniere - **P03** -
- Acúfeno crónico y su relación con la pérdida auditiva y la función cognitiva - **P04** -
- Evaluación del uso de nuevas herramientas de valoración de la composición corporal en pacientes con anorexia nerviosa - **P05** -
- Estandarización de la evaluación clínica de pacientes con ojo seco en cavidades anoftálmicas en un estudio de vida real - **P06** -
- Tratamiento del ojo seco mediante inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular de los párpados - **P07** -
- Identificación y caracterización funcional de variantes genéticas en los genes CDKN2A y Bcl2 como nuevos biomarcadores de susceptibilidad para el riesgo de desarrollar leucemia linfática crónica - **P08** -
- Cambios en el perfil de expresión de miRNA tras suplementación de la dieta con Aceite de Oliva Virgen Extra en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico - **P09** -
- Exercise, diet and psychological support improves surgical prognosis in patients undergoing resection of colon cancer: preliminary results from the oncofit randomized controlled trial - **P10** -
- Water biosense[®], una tecnología innovadora para la monitorización a tiempo real de agentes infecciosos y biomarcadores en aguas residuales - **P11** -
- Valor predictivo del índice de salud prostática (PHI) en el diagnóstico del cáncer de próstata - **P12** -
- Tratamiento adyuvante intravesical en pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo: Resultados de un estudio prospectivo comparativo entre BCG y Mitomicina C aplicada con COMBAT o EMDA - **P13** -
- Mitomicina C con Hipertermia Conductiva vs. Energía Electromotriz en el Tratamiento del Cáncer de Vejiga No Músculo Invasivo: Resultados Iniciales - **P14** -
- Effects of Gestational Diabetes on their Children's Brain Structure at 8-Year-Old: The GD-Brain Project - **P15** -
- Intervention with "mHealth coaching" to optimize health in pregnant women at high risk of gestational diabetes and their children: The Impact Diabetes B2B EU Project - **P16** -
- Nueva estrategia terapéutica para revertir la quimioresistencia mediante la modulación de NRF2 y del metabolismo mitocondrial: efectos de la melatonina - **P17** -
- Mecanismos moleculares de la sarcopenia: Efecto protector del ejercicio y la melatonina en un modelo de ratón knockout para Bmal1 - **P18** -
- Consecuencias conductuales y desarrollo de abuso de alcohol en la adolescencia tras la exposición prenatal al alcohol en ratas gestantes: estrategias de tratamiento y prevención mediante una dieta antioxidante - **P19** -
- El antagonismo SIGMA-1 y la inhibición de la epóxido hidrolasa soluble inhiben sinérgicamente la alodinia táctil inducida por capsaicina y por una incisión quirúrgica - **P20** -
- La inhibición de la epóxido hidrolasa soluble potencia el efecto analgésico del antagonismo SIGMA-1 en el dolor asociado a la artritis reumatoide - **P21** -
- Nueva estrategia para la detección precoz de VIH oculto desde los servicios de microbiología - **P22** -
- Análisis de 16 Años de Transmisión de Resistencia a ARV en Nuevos Diagnósticos de VIH en España (2007-2023): Actualización de 2023 e Impacto de la PrEP en la Detección de M184V - **P23** -
- Uso de los cuadruplex de guanina como nueva diana terapéutica en infecciones - **P24** -
- Mortalidad intra-hospitalaria y tardía en pacientes con hemorragia digestiva alta en tratamiento antitrombótico. Efectos de la suspensión y reintroducción - **P25** -
- Papel crucial de las células T CD4+ en el desarrollo de la disfunción endotelial inducida por la microbiota intestinal de pacientes con lupus e hipertensión - **P26** -
- Hidroxirolina como marcador urinario en pacientes trasplantados renales - **P27** -
- Papel regulador de la actividad quinasa de LRRK2 en la función proteolítica del lisosoma en la enfermedad de Parkinson - **P28** -

El probiótico <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 aumenta la respuesta antihipertensiva de la hidroclorotiazida en ratas espontáneamente hipertensas	- P29 -
Función barrera intestinal y fosfatasa alcalina no específica de tejido	- P30 -
Evaluación del efecto del aceite de oliva virgen extra rico en compuestos minoritarios sobre el estado oxidativo e inflamatorio en niños y adolescentes con obesidad e hipertensión	- P31 -
La vasorina regula la adipogénesis y el metabolismo lipídico en adipocitos marrones	- P32 -
Dietary patterns derived by reduced-rank regression and cardiometabolic risk factors: a cross-sectional analysis of the Spanish pediatric cohort IBEROMICS	- P33 -
El metaboloma de <i>Limosilactobacillus fermentum</i> protege frente a la tumorigénesis colorrectal a través de la vía TLR5-NF- κ B-p53	- P34 -
Implante de marcapasos sin electrodo en pacientes sometidos a extracción de electrodos de dispositivos de electroestimulación	- P35 -
Tratamiento endovascular de la aorta ascendente mediante técnica combinada de implante TAVI y TEVAR	- P36 -
Aplicación de un panel NGS para investigar las reacciones adversas antiplaquetarias en pacientes con SCA sometidos a ICP con implantación de STENT	- P37 -
Proteínas β -conglutinas del altramuz azul (<i>Lupinus angustifolius</i> L.) como nuevos radiosensibilizadores naturales en cáncer de mama	- P38 -

Identification of novel biomarkers in the diagnosis and prognostic of heritable thoracic aortic disease and bicuspid aortic valve by untargeted liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry-based metabolomics: a pilot study

María Belén García-Ortega^{1,2,3,†}, Miguel Morales-García^{1,3,†}, José Pérez del Palacio⁴, Eduardo Moreno Escobar^{1,5}, Diego Segura Rodríguez^{1,5}, Inés Uribe Morales^{1,5}, Fernando Moreno Navarro^{1,6}, Jose Manuel Garrido Jiménez^{1,7} and Rocío García-Orta^{1,3,*}

¹Institute of Biosanitary Research of Granada (Ibs.GRANADA), Granada, Spain; ²Biopathology and Regenerative Medicine Institute (IBIMER), Centre for Biomedical Research, (CIBM) University of Granada, Spain; ³Department of Cardiology, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain; ⁴Fundación MEDINA. Centro de Excelencia en Investigación de Medicamentos Innovadores en Andalucía. Parque Tecnológico Ciencias de la Salud. Granada, Spain; ⁵Department of Cardiology, Clínico San Cecilio Hospital, Granada, Spain; ⁶Department of Construction Engineering, Granada University, Spain; ⁷Department of Surgery, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain

†These co-authors contributed equally

Grupo: MPe05 - Investigación Traslacional en Enfermedades Cardiovasculares

IP: Dr. D. Juan Jiménez Jáimez (jimenez.jaimez@gmail.com)

Resumen:

Aortic aneurysms are permanent, localised dilatations of the aorta that exceed the normal diameter in at least 50% of cases. They are caused by alterations in the cellular composition and microstructure of the aortic wall causing the wall's weakening and thus increasing the risk of rupture. Genetically based aneurysms heritable thoracic aortic diseases are classified as syndromic or non-syndromic depending on whether or not they are associated with physical characteristics and the involvement of organs other than those in the vascular system. Another type of aortopathy is associated with the bicuspid aortic valve and this is the most common congenital cardiovascular malformation. In fact, as more data on these diseases is gathered and their understanding deepens, previously established markers, criteria and surgical thresholds are being questioned, which is why new and more precise parameters are needed to guide the surgical interventions. In recent years, considerable effort has been made to try to identify factors that can improve our prediction of adverse events, permitting more accurate surgical indications. In this context, metabolomics as emerging "omic" research technology represents a potential tool for biomarkers discovery. In this regard, mass spectrometry is the gold standard analytical platform for metabolomics, as it provides high sensitivity, versatility and reproducibility. In this work, we determined the metabolomic profile of plasma-cells isolated from a bicuspid aortic valve and heritable thoracic aortic disease patients by high resolution mass spectrometry and we also compared the novel metabolites as prognostic and predictive biomarkers of major aortic adverse events defined as severe aortic dilation, acute aortic syndrome, need for prophylactic aortic surgery and/or death from cardiovascular cause. For this purpose, 126 patients were included from our Aortopathy Unit with a confirmed diagnosis of bicuspid aortic valve and/or heritable thoracic aortic disease (30 with complications and 93 without complications) between November 2020 and November 2023. As a result, three metabolites: tryptophan, 9-decenoylcarnitine and docosatrienoic acid showed statistical significance between patients with and without complications. In conclusion, our results suggest that these three metabolites are potential candidates as novel biomarkers for complications in aortic aneurysms patients.

Control del metabolismo inmunológico como una estrategia para el tratamiento de la disfunción vascular y la hipertensión en un modelo murino genético de lupus eritematoso sistémico

Miñano S¹, Moleón J¹, González-Correa C¹, Jiménez R^{1,2,3}, Gómez-Guzmán M^{1,3}, Martín-Morales N⁴, O'Valle F^{3,4}, Romero M^{1,3}, Toral M^{1,2,3}, Duarte J^{1,2,3}

¹Departamento de Farmacología, Universidad de Granada, España; ²Ciber de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España; ³Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, ibs.GRANADA, Granada, España; ⁴Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER) Universidad de Granada, España

Grupo: MP02 - Farmacología Cardiovascular

IP: Dr. D. Juan Manuel Duarte Pérez (jmduarte@ugr.es)

Resumen:

La hipertensión es un factor de riesgo cardiovascular significativo que se encuentra comúnmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Este estudio investiga si las intervenciones farmacológicas dirigidas a inhibir la glucólisis y la disfunción mitocondrial en las células inmunitarias pueden ofrecer protección vascular en un modelo genético de ratón con LES. Ratones hembra NZBWF1 con lupus, de 29 semanas de edad, fueron tratados durante 4 semanas con un vehículo (grupo LES), una combinación de 2-desoxi-D-glucosa (2DG) y metformina (Met), o rapamicina. Los ratones NZW/LacJ se utilizaron como controles. Se midió la presión arterial utilizando pletismografía en la cola y se evaluó la función endotelial mediante miografía de la aorta. Se utilizó citometría de flujo para analizar células B y T. El tratamiento con 2DG + Met previno la aparición de hipertensión y mejoró la autoinmunidad, la lesión renal, la disfunción endotelial y el estado proinflamatorio y oxidativo de la vasculatura. Además, redujo la infiltración de células T helper (Th)17 en la aorta de ratones con LES. Este tratamiento también normalizó el metabolismo esplénico al aumentar la actividad de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) e inhibir la actividad del objetivo de rapamicina en mamíferos (mTOR), lo que resultó en una reducción de células B, células Th activadas y células Th17. Además, la activación de AMPK en la pared vascular contribuyó a la mejora de la función endotelial. De manera similar, la rapamicina inhibió mTOR, reduciendo la diferenciación de Th17 en el bazo y la infiltración de Th17 en la aorta, lo que mejoró el estrés oxidativo vascular y la disfunción endotelial. En conclusión, los fármacos inmunomoduladores que se dirigen a la glucólisis y al metabolismo mitocondrial pueden mejorar la autoinmunidad y las anomalías vasculares en ratones con LES. La mejora de la función endotelial está mediada por un aumento en la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), debido a una menor inactivación de NO por especies reactivas de oxígeno a través de la vía Th17/IL17/quinasa Rho/NADPH oxidasa. Estos resultados ofrecen una nueva perspectiva sobre la idea de tratar el inmunometabolismo para mejorar la disfunción vascular en pacientes con LES.

Acumulación de variantes raras en genes expresados en estereocilios de células ciliadas, membrana tectoria y estría vascular en la arquitectura genética de la Enfermedad de Meniere

Alberto M. Parra-Pereza^{a,b,c}, Alvaro Gallego-Martinez^{a,b,c}, Alba Escalera-Balsera^{a,b,c}, Paula Robles-Bolivar^{a,b,c}, Patricia Perez-Carpena^{a,b,c,d}, Jose A. Lopez-Escamez^{a,b,c,e}

^a Grupo de Otolología y Neurotología CTS495, Instituto de Investigación Biosanitaria, ibs.Granada, Universidad de Granada, Granada, España; ^b Departamento de Cirugía y sus Especialidades, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España; ^c Programa de Patología Neurosensorial, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras, CIBERER, Madrid, España; ^d Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario San Cecilio, Instituto de Investigación Biosanitaria, ibs.GRANADA, Granada, España; ^e Meniere's Disease Neuroscience Research Program, Faculty of Medicine & Health, School of Medical Sciences, The Kolling Institute, The University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

Grupo: MP12 - Otolología y Otoneurología

IP: Dr. D. Jose Antonio López Escámez (antonio.lopezescamez@genyo.es)

Resumen:

La Enfermedad de Meniere (EM) es una enfermedad crónica del oído interno caracterizada por vértigo episódico asociado a hipoacusia neurosensorial fluctuante y acúfeno o plenitud ótica. El 9% de los pacientes presentan agregación familiar. En este estudio se pretende comparar la carga de variantes raras de impacto alto y moderado en la proteína en una cohorte de EM para determinar si la carga genética en la EM esporádica (EME) se solapa con la EM familiar (EMF). Utilizando la secuenciación del exoma, se analizaron las variantes raras en pacientes no emparentados con EMF (N=93) y EME (N=287). Se realizó un análisis de la carga génica (GBA) para identificar genes candidatos, que luego se priorizaron en función del número de individuos con variantes en el gen, la expresión génica del oído interno y las anotaciones fenotípicas relacionadas con la audición y el equilibrio. En los pacientes con EMF, se observó una mayor acumulación de variantes de pérdida de sentido y de función en comparación con la EME, especialmente en genes asociados con funciones auditivas y vestibulares. El GBA identificó 269 y 432 genes enriquecidos, con 31 y 51 anotados para fenotipos relacionados con el oído interno, en la EME y EMF, respectivamente. El solapamiento entre genes encontrados en la EME y en la EMF fue del 28,1%, siendo ADGRV1, MEGF8 y MYO7A los más comúnmente encontrados. En conclusión, la EME y la EMF tienen una arquitectura genética diferente, con genes solapantes. Tanto la EME como la EMF presentan una sobrecarga de variantes con cambio de sentido en los genes estría vascular y estereocilios de las células ciliadas, sugiriendo diferentes mecanismos en la patogénesis de la EM y un patrón de herencia multialélico-recesivo.

Acúfeno crónico y su relación con la pérdida auditiva y la función cognitiva

Alberto Bernal-Robledano^{1,2,3}, Patricia Perez-Carpena^{1,2,3,4}, Dimitris Kikidis⁵, Birgit Mazurek⁶, Stefan Schoisswohl^{7,8}, Susanne Staudinger⁷, Berthold Langguth⁷, Winfried Schlee^{7,9}, Jose Antonio Lopez-Escamez^{1,2,3,10}

¹Grupo de Otorología y Neurotología CTS495, Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS.Granada, Universidad de Granada, España; ²Área de Otorrinolaringología, Departamento de Cirugía, Universidad de Granada, España; ³Programa de Patología Neurosensorial, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras, CIBERER, Madrid, España; ⁴Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España; ⁵Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hippokration General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; ⁶Charité-Universitätsmedizin Berlin, Tinnitus Center, Berlin, Germany; ⁷Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Regensburg, Regensburg, Germany; ⁸Department of Human Sciences, Institute of Psychology, Universität der Bundeswehr München, Neubiberg, Germany; ⁹Institute for Information and Process Management, Eastern Switzerland University of Applied Sciences, St. Gallen, Switzerland; ¹⁰Meniere's Disease Neuroscience Research Program, Faculty of Medicine and Health, School of Medical Sciences, The Kolling Institute, University of Sydney, Sydney, Australia

Grupo: MP12 - Otorología y Otoneurología

IP: Dr. D. Jose Antonio López Escámez (antonio.lopezescamez@genyo.es)

Resumen:

El acúfeno, entendido como la percepción de un sonido en ausencia de un estímulo sonoro externo que lo genere, es un síntoma que con frecuencia se vincula a diferentes afecciones como la hiperacusia, pérdida de audición y trastornos psicológicos, como la ansiedad y la depresión. Además, puede estar relacionado directamente con el desarrollo de deterioro cognitivo. Este estudio tiene como fin analizar la relación entre los acúfenos, la hiperacusia y el deterioro cognitivo, empleando el cuestionario Montreal Cognitive Assessment (MoCA) como herramienta de evaluación. Para esta investigación, se llevó a cabo un estudio transversal multicéntrico de alcance internacional en el que se incluyeron pacientes con acúfeno crónico, seleccionados de la base de datos "Unification of Treatments and Interventions for Tinnitus Patients" (UNITI). Los participantes procedían de cuatro centros clínicos terciarios de regiones diferentes, ubicados en Atenas, Granada (grupo mediterráneo), Berlín y Ratisbona (grupo alemán). Se reclutaron 380 individuos con diagnóstico de acúfeno crónico no pulsátil (permanente y constante de más de seis meses de evolución) y sin signos evidentes de deterioro cognitivo grave (MoCA > 22). Para la evaluación, se utilizaron diversas herramientas: MoCA, Tinnitus Handicap Inventory (THI), Test de Hipersensibilidad al Sonido (Nelting/GÜF), Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9) y el European School for Interdisciplinary Tinnitus Research Screening Questionnaire (ESIT-Q). Los resultados mostraron diferencias significativas en las puntuaciones obtenidas en el MoCA entre los individuos de los grupos alemán y mediterráneo ($p < 0,01$), por lo que se realizó el análisis de manera independiente. En ambos casos, las puntuaciones del MoCA estuvieron significativamente relacionadas con el nivel educativo, la edad, el umbral auditivo a 8 kHz y el THI. También se observó una correlación significativa entre las puntuaciones del PHQ-9, el THI y el GÜF ($p < 0,01$ en ambos grupos). Nuestros datos sugieren una asociación entre la discapacidad provocada por el acúfeno, la pérdida auditiva de alta frecuencia y el deterioro cognitivo leve. Además, también se encontraron correlaciones entre las puntuaciones del PHQ-9 con las del THI y el Nelting/GÜF, independientemente de los umbrales de pérdida auditiva.

Evaluación del uso de nuevas herramientas de valoración de la composición corporal en pacientes con anorexia nerviosa

Araceli Munoz-Garach^{1,2}, Jose M. Romero-Márquez^{2,3}, Cristina Novo-Rodríguez^{1,2}, Francisco Garzón Navarro-Pelayo⁴,
Martín López-de-la-Torre-Casares^{1,3}

¹Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs. Granada), Granada, España; ²Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España; ³Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental—Alejandro Otero (FIBAO), Granada, España; ⁴Unidad de Trastornos de la Conducta Alimentaria, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Grupo: MP20 - Biomarcadores de Enfermedades Metabólicas y Óseas

IP: Dr. D. Manuel Eduardo Muñoz Torres (mmt@mamuto.es)

Resumen:

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno alimentario caracterizado por la restricción severa de la ingesta, con un miedo intenso a ganar peso y una imagen corporal distorsionada. A pesar de los tratamientos, las tasas de remisión siguen siendo bajas y las recaídas frecuentes. Evaluaciones tradicionales, como el índice de masa corporal (IMC), no captan los cambios físicos en los pacientes, por lo que se están explorando métodos alternativos como el análisis vectorial de impedancia bioeléctrica (BIVA), la ecografía nutricional y la dinamometría de mano. Este estudio, realizado en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves, evaluó a 41 pacientes femeninas con AN a través de un tratamiento multidisciplinario, combinando terapia nutricional y psiquiátrica. Durante la intervención, se realizó una valoración morfofuncional a través de BIVA, ecografía nutricional y la dinamometría de mano al ingreso y al alta de dichas pacientes. El BIVA mostró un aumento significativo en la masa grasa (de 3.5 kg a 5.3 kg), la masa libre de grasa (de 33.9 kg a 37.5 kg) y el agua corporal total. La ecografía nutricional reveló un aumento en la grasa abdominal y una fuerte correlación entre la masa muscular y la ecografía del recto femoral. La fuerza de agarre manual, medida con dinamometría, también mejoró, correlacionándose con la masa muscular esquelética. Los resultados sugieren que BIVA, ecografía nutricional y dinamometría son herramientas eficaces, no invasivas y accesibles para monitorear la recuperación física en pacientes con AN, superando a métodos convencionales como el IMC o los pliegues cutáneos. Estos métodos proporcionan una evaluación más detallada de la composición corporal y el estado nutricional.

Estandarización de la evaluación clínica de pacientes con ojo seco en cavidades anoftálmicas en un estudio de vida real

Francisco Zamorano Martín¹, Sara Aguayo¹, Santiago Ortiz Pérez¹

¹Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Grupo: MPe25 - Granada Vision and Eye Research Team (G-VERT)

IP: Dr. D. Santiago Ortiz Perez (santiago.ortiz.sspa@juntadeandalucia.es)

Resumen:

Propósito: Proporcionar herramientas estandarizadas de práctica diaria para realizar una evaluación integral de pacientes con síndrome de cavidad anoftálmica seca (DASS). Se compararon 62 cavidades anoftálmicas con su ojo sano contralateral utilizando la puntuación del Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED). Se examinó la correlación entre el cuestionario SPEED y el cuidado de la prótesis, la puntuación de características de descarga, la puntuación de inflamación conjuntival, las puntuaciones de disfunción de las glándulas de Meibomio (MGD) expresadas en la morfología del párpado y la expresión de la glándula, y la prueba de Schirmer I. El grupo de cavidades anoftálmicas obtuvo una puntuación más alta en la prueba SPEED ($p < 0,01$), puntuación de secreción ($p < 0,01$), puntuación de inflamación conjuntival ($p < 0,01$), puntuaciones de MGD ($p < 0,01$) y valores más bajos en la prueba de Schirmer I ($p < 0,01$) en comparación con el ojo sano contralateral. Los pacientes con reemplazo de prótesis de un año o menos, aquellos con un tiempo actual de ajuste de un año o menos y aquellos con una frecuencia de limpieza superior a un mes informaron una mejor prueba SPEED ($p < 0,01$), puntuación de inflamación conjuntival ($p < 0,01$) y puntuaciones de MGD ($p < 0,01$). La mayoría de los pacientes anoftálmicos padecen DASS leve o severo y está relacionado con la secreción, la inflamación conjuntival y el MGD. Además, ciertas prácticas relacionadas con el cuidado de la prótesis, como reemplazarla con una frecuencia inferior a un año, un tiempo actual de ajuste inferior a un año y un régimen de eliminación y limpieza superior a un mes, se relacionaron con una sensación de malestar, inflamación conjuntival y MGD inferiores. Los médicos deben tener en cuenta el DASS al enfrentarse a un paciente con cavidad anoftálmica que presente molestias compatibles con este síndrome.

Tratamiento del ojo seco mediante inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular de los párpados

Inmaculada García Santos¹, Cristina Ruiz Padilla¹, Francisco Zamorano Martín¹, Santiago Ortiz Pérez¹

¹*Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España*

Grupo: MPe25 - Granada Vision and Eye Research Team (G-VERT)

IP: Dr. D. Santiago Ortiz Perez (santiago.ortiz.sspa@juntadeandalucia.es)

Resumen:

La enfermedad del ojo seco es una condición multifactorial que implica la pérdida de homeostasis de la película lagrimal, con síntomas como molestias, sensación de cuerpo extraño, o incluso dolor ocular, afectando la calidad de vida de los pacientes, especialmente en mayores de 50 años. Actualmente, no hay una solución definitiva para este síndrome, y los tratamientos incluyen lágrimas artificiales, ciclosporina y tapones lagrimales. Recientemente, se ha investigado el uso de toxina botulínica tipo A, que al inyectarse en el músculo orbicular del párpado inferior, podría reducir el drenaje de lágrimas y mejorar la retención de las mismas, beneficiando así a los pacientes con esta condición. Este proyecto es un estudio prospectivo aleatorizado que evaluará el efecto de la inyección de toxina botulínica A en pacientes con ojo seco, utilizando el cuestionario OSDI para medir síntomas. Se incluirán adultos mayores de 18 años con síntomas persistentes tras un mes de tratamiento con lubricantes y se excluirán aquellos con problemas oculares, neuromusculares, o antecedentes de cirugía ocular, entre otros. Se analizarán variables subjetivas y objetivas antes y después del tratamiento, incluyendo el tiempo de ruptura de la película lagrimal y pruebas de secreción lagrimal. Se emplearán dosis de 5 UI y 2,5 UI de BTA, administradas en el músculo orbicular debajo del punto lagrimal inferior, para provocar ectropión del punto de drenaje y una parálisis controlada de la bomba lagrimal y mejorar así el ojo seco. Actualmente el proyecto se encuentra en fase de recogida de resultados y seguimiento de los pacientes, por lo que se prevé la presentación de los resultados preliminares.

Identificación y caracterización funcional de variantes genéticas en los genes CDKN2A y Bcl2 como nuevos biomarcadores de susceptibilidad para el riesgo de desarrollar leucemia linfática crónica

Carretero-Fernández M^{1,2}, Cabrera-Serrano AJ^{1,2}, Sánchez-Maldonado JM^{1,2,3}, Rodríguez-Sevilla JJ⁴, Collado R⁵, Sánchez-Gutierrez M^{1,2}, Puiggros A^{6,7}, García-Martín P^{2,8}, Ter Horst R^{9,10}, Benavente Y^{11,12}, Jerez A¹³, Landi S¹⁴, Espinet B^{6,7}, Maffei R¹⁵, López-Nevot MÁ¹⁶, Chen-Liang T¹⁷, Moreno V^{12,18}, Reyes-Zurita F³, Marcos-Gragera R^{12,19,20}, Gámez I¹⁷, Blanco G^{6,7}, García-Álvarez M²¹, Nicola J. Camp²², Dierssen-Sotos T^{12,23}, Pérez EM^{2,8}, Norman AD²⁴, Luppi M¹⁵, Li Y^{9,25}, Alcoceba M²⁰, Campa D¹⁴, de SanJosé S^{11,12}, Marasca R¹⁵, Alyssa Clay-Gilmour²⁶, Canzian F²⁷, Ibañez M⁵, Netea MG^{9,28}, McKay J²⁹, Casabonne D^{11,12}, Berndt S³⁰, Slager SL³¹, Sainz J^{1,2,3,12}

¹Genomic Oncology Area, GENYO, Centre for Genomics and Oncological Research: Pfizer/University of Granada/Andalusian Regional Government, PTS, Granada, Spain; ²Instituto de Investigación Biosanitaria IBS.Granada, Spain; ³Department of Biochemistry and Molecular Biology I, Faculty of Sciences, University of Granada; ⁴Hematology Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain; ⁵Hematology Department, Hospital General of Valencia, Valencia, Spain; ⁶Molecular Cytogenetics Laboratory, Pathology Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain; ⁷Translational Research on Hematological Neoplasms Group, Cancer Research Program, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain; ⁸Hospital Campus de la Salud, PTS Granada, Spain; ⁹Department of Internal Medicine and Radboud Center for Infectious Diseases, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; ¹⁰CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria; ¹¹Catalan Institute of Oncology, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Consortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBERESP) and University of Barcelona, Spain; ¹²CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain; ¹³Experimental Hematology Unit, Department of Hematology, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), University Hospital Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain; ¹⁴Department of Biology, University of Pisa, Italy; ¹⁵Department of Medical and Surgical Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, AOU Policlinico, Modena, Italy; ¹⁶Immunology Department, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain; ¹⁷Hematology Department, Morales Meseguer University Hospital, Murcia, Spain; ¹⁸Unit of Biomarkers and Susceptibility, Cancer Prevention and Control Program, IDIBELL, Catalan Institute of Oncology; Department of Clinical Sciences, Faculty of Medicine, University of Barcelona, Spain; ¹⁹Epidemiology Unit and Girona Cancer Registry, Oncology Coordination Plan, Department of Health, Autonomous Government of Catalonia, Catalan Institute of Oncology, Girona Biomedical Research Institute (IdiBGI), and Universitat de Girona, Spain; ²⁰Josep Carreras Leukemia Research Institute, Girona, Spain; ²¹Department of Hematology, University Hospital of Salamanca (HUS/IBSAL), CIBERONC and Cancer Research Institute of Salamanca-IBMCC (USAL-CSIC), Salamanca, Spain; ²²Division of Hematology and Huntsman Cancer Institute, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; ²³University of Cantabria, Santander, Spain; ²⁴Department of Quantitative Health Sciences, Mayo Clinic, Rochester, MN, 55905, USA; ²⁵Centre for Individualised Infection Medicine (CiiM) & TWINCORE, joint ventures between the Helmholtz-Centre for Infection Research (HZI) and the Hannover Medical School (MHH), Hannover, Germany; ²⁶Department of Epidemiology & Biostatistics, Arnold School of Public Health, University of South Carolina, Greenville, SC, USA; ²⁷Genomic Epidemiology Group, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany; ²⁸Department for Immunology & Metabolism, Life and Medical Sciences Institute (LIMES), University of Bonn, Germany; ²⁹International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France; ³⁰Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Bethesda, Md, USA; ³¹Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Grupo: MP04 - Inmunogenética Enfermedades Sistémicas y Cutáneas

IP: Dr. D. Miguel Ángel López Nevot (miguel.lopez.nevot.sspa@juntadeandalucia.es)

Resumen:

La leucemia linfática crónica (LLC) es el tipo de leucemia más común en adultos en la población europea. El desarrollo de esta enfermedad está ligado a alteraciones genéticas como pueden ser aberraciones cromosómicas o mutaciones puntuales. Es sabido que la autofagia juega un papel en los pacientes con LLC debido a que la inhibición de la ruta disminuye la viabilidad celular lo que hace pensar que los linfocitos B-LLC dependen en alguna medida de esta ruta. En este estudio se ha evaluado el impacto de 55.583 variantes genéticas en 234 genes de la ruta metabólica de la autofagia sobre el riesgo de desarrollar LLC. Para ello se utilizaron 4 poblaciones independientes con un total de 5.472 casos de LLC y 726.465 controles. Además, también procedimos al estudio de la influencia de estas variantes genéticas en la progresión de los pacientes, gracias a los datos de supervivencia global y el tiempo hasta el primer tratamiento. El proyecto también llevo a cabo la evaluación del impacto de las variantes genéticas de interés sobre el sistema inmune analizando los niveles de citoquinas en sangre, células mononucleares periféricas y macrófagos derivados de monocitos. El metaanálisis de las cuatro poblaciones reveló por primera vez asociaciones significativas para las variantes genéticas CDKN2A_{rs3731204}, BCL2_{rs4940571}, BCL2_{rs12457371} y BCL2_{rs1026825} asociadas al riesgo de padecer LLC. La asociación más fuerte fue el SNP CDKN2A_{rs3731204} ($p=1.57 \cdot 10^{-12}$). Además, validamos las asociaciones previamente descritas para los SNPs FAS_{rs1926194}, BCL2_{rs4987852}, BCL2_{rs4987856} y BAK1_{rs210143} asociados al riesgo de tener LLC. Se concluyó que las variantes CDKN2A_{rs3731204} y FAS_{rs1926194} estaban correlacionadas con un aumento de los niveles de ARNm (ARN mensajero) de CDKN2A y ACTA2 en sangre ($p=5.1 \cdot 10^{-7}$ y $p=7.8 \cdot 10^{-41}$). Cuando estudiamos el tiempo hasta el primer tratamiento y la supervivencia global no obtuvimos resultados significativos. En conclusión, el estudio ha detectado por primera vez el gen CDKN2A como un gen asociado al riesgo de sufrir LLC. También se han identificado tres nuevos SNPs para el locus BCL2 y se ha validado la asociación de variantes genéticas previamente identificadas en los loci BCL2, FAS y BAK1 asociadas a la susceptibilidad de sufrir LLC.

Cambios en el perfil de expresión de miRNA tras suplementación de la dieta con Aceite de Oliva Virgen Extra en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Rocío Gil-Gutiérrez^{1,2}, Javier de la Hera-Fernández^{2,3}, María Correa-Rodríguez^{1,2}, José Luis Callejas-Rubio^{2,3}, Blanca Rueda-Medina^{1,2}

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada; ²Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA); ³Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

Grupo: MP07 - Bases Fisiopatología y Terapéutica Médica

IP: Dr. D. José Luis Callejas Rubio (JLCALLEJA@telefonica.net)

Resumen:

La adherencia a la Dieta Mediterránea (DM) se asocia con efectos beneficiosos en numerosas enfermedades incluidas patologías autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Estos efectos positivos se atribuyen entre otros, a la ingesta de compuestos fenólicos principalmente procedentes del Aceite de Oliva Virgen Extra (AOVE). Por otra parte, se ha descrito que los pacientes con LES presentan cambios epigenéticos a nivel de expresión de miRNAs. Entre los mecanismos moleculares que dan lugar a los beneficios de la DM se encuentran los cambios a nivel epigenético. Objetivo: Analizar el efecto de la suplementación de la DM con AOVE en el perfil de expresión de miRNAs en pacientes con LES. Se seleccionaron 23 pacientes con LES y un nivel medio alto de adherencia a la DM que se aleatorizaron a un grupo intervención (GI) (24 semanas de suplementación diaria con 40ml de AOVE) o control (GC). Se analizó el perfil de miRNA pre-postintervención a partir de células sanguíneas mediante secuenciación masiva en la plataforma Illumina. Las diferencias de expresión en el perfil de miRNAs se determinó mediante análisis bioinformático con DESeq2 en R. Además, se realizó un estudio de enriquecimiento funcional con la herramienta bioinformática GeneCodis 4. La suplementación con AOVE produjo cambios significativos en la expresión de 16 miARN en el GI, de los cuales 7 mostraron diferencias significativas al compararlos con el GC. Mientras que 2 miARNs mostraron una regulación al alza (miR-451a, miR-1307-5p), 5 mostraron una regulación a la baja (miR-193b-50, miR-134-5p, miR1287-5p, miR-124-3p, miR-654-3p). miR-124-3p, asociado en estudios previos al LES, mostró la expresión relativa más baja (L2FC -3,36; p=0,025), mientras que miR-1307-5p (L2FC 1,115 p=0,02), de función desconocida y miR-451a (L2FC 0,77 p=0,036), con expresión anormal en el LES, las mayores abundancias relativas. El análisis de enriquecimiento funcional reveló entre las vías más enriquecidas la diferenciación de células Th1 y Th2 y las cascadas del complemento/coagulación, vías implicadas en el LES (Figura 1). La suplementación con AOVE parece inducir cambios beneficiosos en el perfil de miARNs en pacientes con LES. Se requieren estudios adicionales para validar estos resultados preliminares.

Exercise, diet and psychological support improves surgical prognosis in patients undergoing resection of colon cancer: preliminary results from the oncofit randomized controlled trial

Francisco J. Amaro-Gahete^{1,2,3}, Manuel Fernandez-Escabias¹, Sofia Carrilho-Candeias¹, Andrea Orellana-Jaen¹, María Tomas¹, María Martínez⁴, Andrea Cisneros⁴, Javier Jurado⁴, Benito Miron⁴, Jonatan R. Ruiz^{2,3,5} and Teresa Nestares^{6,7}

¹Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Granada, Spain; ²Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS.Granada, Granada, Spain; ³Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ⁴Service of Surgery, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, Spain; ⁵Department of Physical Education and Sports, Faculty of Sport Sciences, Sport and Health University Research Institute (iMUDS), University of Granada, Spain; ⁶Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, University of Granada, Spain; ⁷Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos “José Mataix” (INYTA), Universidad de Granada, Spain

Grupo: MP20 - Biomarcadores de Enfermedades Metabólicas y Óseas

IP: Dr. D. Manuel Eduardo Muñoz Torres (mmt@mamuto.es)

Resumen:

Colon cancer is a highly prevalent pathology which is positioned as the 5th most common type of tumor worldwide. Surgery is currently considered the elective therapy, but it is accompanied by a severe stress response that may induce postoperative complications. Recently, it has been suggested that a multidisciplinary (i.e., exercise, dietary advice and psychological support) prehabilitation is effective at decreasing severe surgical complications. However, it remains unknown whether the combination of a multidisciplinary prehabilitation and rehabilitation program may improve the patient's surgical prognosis. The aim of this study is to determine the effects of a multidisciplinary prehabilitation and rehabilitation program on surgical prognosis in colon cancer patients waiting for surgery. This report is based on preliminary results of the ONCOFIT randomized controlled trial, which included a total 46 patients (n=22 intervention group and n=24 usual care group). The intervention was based on a multidisciplinary prehabilitation (4 weeks) and rehabilitation (12 weeks) program including: (i) supervised concurrent exercise training, (ii) dietary behavior change and (iii) psychological support. The number of patients with postoperative complications, total postoperative complications, the Comprehensive Complication Index (CCI), and the hospital length of stay were analyzed. The multidisciplinary prehabilitation and rehabilitation program significantly reduced the number of patients with postoperative complications (usual care = 50% vs. intervention = 18%; p = 0.029) and total postoperative complications (usual care = 18 vs intervention = 4; p = 0.018). Moreover, the intervention significantly reduced the CCI (usual care = 8.9 vs. intervention = 2.6; p = 0.032). Regarding the hospital length of stay, we showed a tendency to decrease in response to the multidisciplinary program (usual care = 6.8 ± 7.5 days vs. intervention = 4.0 ± 1.7 days; p = 0.052). A multidisciplinary prehabilitation and rehabilitation program is effective at improving surgical prognosis in colon cancer patients waiting for surgery.

Water biosense[®], una tecnología innovadora para la monitorización a tiempo real de agentes infecciosos y biomarcadores en aguas residuales

Cabeo, Mónica^{1,2}; García-Fontana, Beatriz^{3,4}; Andújar-Vera, Francisco^{5,6,7}; Arrebola, Juan P.⁸; López-Escalona, Antonio Jr.^{1,2}; Iglesias-Baena, Iván¹; García-Fontana, Cristina^{3,4}

¹Departamento de I+D+i, Sensactive technology, S.L., Granada, España; ²Universidad de Granada, España; ³UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, ibs.Granada, Granada, España; ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), Madrid, España; ⁵Plataforma Bioinformática, ibs.Granada, Granada, España; ⁶Departamento de Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial, Universidad de Granada, España; ⁷Instituto Andaluz Interuniversitario en Data Science and Computational Intelligence, Granada, España; ⁸Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Granada, España

Grupo: MP20 - Biomarcadores de Enfermedades Metabólicas y Óseas

IPs: Dra. D^a. Cristina García Fontana (cgfontana@fibao.es) y Dr. D. Iván Iglesias Baena (iglesias@sensactivetech.com)

Resumen:

Las aguas residuales representan una fuente de información de valor en Salud Pública debido a la presencia de indicadores epidemiológicos, así como de los hábitos y del estado de salud de la población. La excreción a través de orina y heces de ciertos biomarcadores de patologías de interés y de microorganismos responsables de infecciones de transmisión sexual (ITS), sugiere la importancia de la monitorización de este tipo de aguas. Water biosense[®] es una biotecnología innovadora y disruptiva basada en biosensores de elevada sensibilidad y especificidad formados por inmuno-nanopartículas para capturar, detectar y cuantificar agentes biológicos de interés *in situ* y a tiempo real en aguas. El objetivo del presente trabajo es identificar los biomarcadores y microorganismos de interés, y seleccionar los mejores candidatos para evaluar su incidencia en las aguas fecales a partir de Water biosense[®]. Para ello, se han analizado los biomarcadores específicos NMP22 (cáncer de vejiga), KRAS G12D/G12V (cáncer de colon y de páncreas) y AD7C-NTP (Alzheimer) mediante técnicas inmunológicas. Además, se han utilizado técnicas moleculares de RT-PCR para el análisis de *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, VPH, VIH, VHB y VHC. La aplicación de esta tecnología en aguas residuales para la monitorización de los microorganismos y biomarcadores seleccionados, facilitaría la toma de decisiones tempranas y la implementación de las acciones preventivas pertinentes en patologías de gran prevalencia. Esta investigación preliminar permite el desarrollo y validación de nuevos biosensores, y su pilotaje en entorno real, para la obtención de información científica muy valiosa y de interés en Salud Pública.

Valor predictivo del índice de salud prostática (PHI) en el diagnóstico del cáncer de próstata

Yaiza María Yáñez Castillo¹, María Teresa Melgarejo Segura¹, María Eugenia Folgueral Corral¹, Miguel Ángel Arrabal Polo¹, José Vicente García Larios¹, Miguel Arrabal Martín¹

¹Servicio de Urología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

Grupo: MP18 - Uromet y Urooncología

IP: Dr. D. Miguel Arrabal Martín (arrabalm8@gmail.com)

Resumen:

El antígeno prostático específico (PSA) tiene limitaciones en el diagnóstico del cáncer de próstata (CaP), principalmente su escasa especificidad. Por esta razón, se están desarrollando nuevos biomarcadores para complementar o, en última instancia, reemplazar al PSA en el diagnóstico del CaP. El Índice de salud de la próstata (PHI) es una prueba que combina PSA, PSA libre y p2PSA con el objetivo de mejorar la predicción del CaP, principalmente el clínicamente significativo. El objetivo de este estudio es comparar la capacidad predictiva del PHI con la del PSA en el diagnóstico del CaP en nuestra población de estudio. Se realizó un estudio observacional prospectivo entre 2019 y 2022. Se incluyeron pacientes con tPSA ≥ 3 ng/ml, biopsia naïve o biopsia previa negativa, a los que se les realizó un análisis de sangre, que incluye PSA, PSA libre y p2PSA, y biopsia de próstata. Los pacientes con biopsia positiva para CaP (Grupo A) se compararon con pacientes con un resultado de biopsia negativo (Grupo B). La precisión diagnóstica de PSA y PHI se evaluó mediante curvas de características operativas del receptor [ROC] y regresión logística. Se incluyeron 140 hombres. Cincuenta y siete (40,7%) tuvieron un resultado positivo de la biopsia de próstata (Grupo A) y 83 (59,3%) tuvieron un resultado negativo de la biopsia (Grupo B). La edad media fue similar en ambos grupos (media \pm desviación estándar), $66,86 \pm 6,61$ años. No se encontró diferencia en el valor de PSA entre los grupos (Grupo A PSA: 6,11 ng/ml (3,56-17,01); Grupo B: 6,42 ng/ml (2,46-19,45), $p=0,41$). El valor medio de PHI fue estadísticamente diferente entre los grupos (Grupo A 65,50 (29-146) vs. Grupo B 48 (16-233), $p = 0,0001$). El área bajo la curva es de 0,44 para PSA y de 0,77 para PHI. El modelo de regresión logística multivariado aplicado al PHI mostró un aumento significativo en su precisión predictiva: 72,14% en el modelo sin PHI, 76,09% con PHI. La prueba PHI mejora la detección de CaP en comparación con PSA en nuestra población de estudio.

Tratamiento adyuvante intravesical en pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo: Resultados de un estudio prospectivo comparativo entre BCG y Mitomicina C aplicada con COMBAT o EMDA

M^a Teresa Melgarejo Segura¹, Yaiza Yáñez Castillo¹, Ana Morales Martínez¹, Manuel Pareja Vílchez¹, Miguel Arrabal Martín¹

¹Servicio de Urología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

Grupo: MP18 - Uromet y Urooncología

IP: Dr. D. Miguel Arrabal Martín (arrabalm8@gmail.com)

Resumen:

La terapia de mantenimiento con Bacillus Calmette–Guérin (BCG) es el tratamiento adyuvante estándar para el cáncer de vejiga no invasivo del músculo (NMIBC) de riesgo alto e intermedio. Sin embargo, los problemas de escasez y los efectos adversos, tanto locales como sistémicos, que causa, conducen a la búsqueda de alternativas con dispositivos que mejoren la penetración de quimioterapéuticos intravesicales. Se realizó un estudio observacional prospectivo desde agosto de 2018 hasta agosto de 2022. Se incluyeron pacientes diagnosticados con NMIBC de riesgo intermedio y alto sin CIS que recibieron uno de los tres tratamientos siguientes: BCG en protocolo de inducción con seis instilaciones semanales y mantenimiento con tres instilaciones semanales en los meses 3, 6 y 12. La MMC se aplicó con el dispositivo Physionizer® 30 con una corriente de 20 mA durante 30 min en un protocolo de inducción de 6 instilaciones semanales, seguido de 6 instilaciones mensuales como mantenimiento (grupo EMDA). La MMC se aplicó con el dispositivo COMBAT BRS System V2.0 a 43 ± 0.5 °C durante 60 min en un protocolo de inducción de 6 instilaciones semanales, seguido de 6 instilaciones mensuales como mantenimiento (grupo HIVEC). El objetivo principal fue comparar la tasa libre de recurrencia a los 24 meses entre los tres grupos. Los objetivos secundarios fueron evaluar la tasa libre de progresión a los 24 meses y el grado de toxicidad de los tratamientos. Ciento ochenta y tres pacientes se dividieron en un grupo HIVEC con sesenta y un pacientes, grupo EMDA con cincuenta y nueve pacientes, y grupo BCG con sesenta y tres pacientes. Después de un seguimiento medio de 25 meses (IQR 13–36), la tasa libre de recurrencia a los 24 meses fue del 82,1% para HIVEC, 80% para EMDA y 84,6% para BCG ($p > 0,05$), y una tasa libre de progresión a los 24 meses del 95,6% para HIVEC, 98,3% para EMDA y 92,9% para BCG ($p > 0,05$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos con respecto al grado de eventos adversos reportados. El tratamiento adyuvante con BCG o MMC aplicado con COMBAT o EMDA no presenta diferencias en la tasa libre de recurrencia y progresión a los 24 meses en nuestra población de pacientes con NMIBC de riesgo intermedio y alto sin CIS.

Mitomicina C con Hipertermia Conductiva vs. Energía Electromotriz en el Tratamiento del Cáncer de Vejiga No Músculo Invasivo: Resultados Iniciales

M^a Teresa Melgarejo Segura¹, Yaiza Yáñez Castillo¹, Ana Morales Martínez¹, Manuel Pareja Vílchez¹, Miguel Arrabal Martín¹

¹Servicio de Urología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

Grupo: MP18 - Uromet y Urooncología

IP: Dr. D. Miguel Arrabal Martín (arrabalm8@gmail.com)

Resumen:

Se han desarrollado dispositivos que aumentan la penetración de agentes quimioterapéuticos intravesicales como alternativas al uso del bacilo Calmette–Guérin, que está en escasez en un momento de creciente incidencia global del cáncer de vejiga no invasivo del músculo (NMIBC). Realizamos un estudio observacional prospectivo para comparar 2 de estos dispositivos en el tratamiento de pacientes con NMIBC de riesgo alto e intermedio. El criterio de valoración principal fue la tasa libre de recurrencia. Los criterios de valoración secundarios fueron la tasa de progresión y los eventos adversos. Después de someterse a una resección transuretral de la vejiga, se seleccionaron 98 pacientes para recibir el tratamiento con uno de los dos dispositivos: quimioterapia intravesical hipertérmica (HIVEC) con 40 mg de mitomicina C (MMC) utilizando el sistema Combat BRS System V2.0 a $43 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y 200 ml/min durante 60 minutos (56 pacientes), o administración electromotora del medicamento (EMDA) con 40 mg de MMC a 20 mA durante 30 minutos (42 pacientes). Los esquemas de tratamiento fueron similares: 6 instilaciones semanales como inducción y 6 instilaciones mensuales como mantenimiento. Las tasas de recurrencia se evaluaron a los 6 y 12 meses, y las tasas de progresión a los 12 meses. La tasa libre de recurrencia a los 12 meses fue del 91,1% en el grupo HIVEC y del 88,1% en el grupo EMDA ($P \geq 0,05$). Después del seguimiento de 12 meses, solo se produjo una progresión en cada grupo de tratamiento. En términos de eventos adversos, no se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos. Las técnicas HIVEC y EMDA son comparables en términos de recurrencia, progresión y eventos adversos a los 12 meses en el tratamiento de pacientes con NMIBC de riesgo alto e intermedio.

Effects of Gestational Diabetes on their Children's Brain Structure at 8-Year-Old: The GD-Brain Project

Ana Nieto-Ruiz^{1,2,3}, Hatim Azaryah^{1,2,3}, José Antonio García-Santos^{1,2,3}, Mireia Escudero-Marín^{1,2,3}, Andrés Catena⁴ and Cristina Campoy^{1,2,3,5}

¹Department of Paediatrics, School of Medicine, University of Granada, Avda. Investigación 11, 18016 Granada, Spain; ²EURISTIKOS Excellence Centre for Paediatric Research, Biomedical Research Centre, University of Granada, 18016 Granada, Spain; ³Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA), Health Sciences Technological Park, 18012-Granada, Spain; ⁴Department of Experimental Psychology. School of Psychology. University of Granada, 18011 Granada, Spain; ⁵Spanish Network of Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Granada's node, Institute of Health Carlos III, 28029 Madrid, Spain

Grupo: MP19 - Nutrición y Metabolismo en la Infancia

IP: Dra. D^a. Cristina Campoy Folgoso (ccampoy@ugr.es)

Resumen:

The aim of this study is to investigate the impact of maternal gestational diabetes (GDM) on their children's brain structure at 8-year-old. The current analysis included a total of 116 healthy children who participated in the GD-Brain study. Children were divided into two groups: 61 children born to mothers with normal weight (NW) and 55 born to GDM mothers. At the age of 8, all participants underwent a Magnetic Resonance Imaging (MRI) session to obtain anatomical brain images. Freesurfer and QDCER were used to assess potential associations. The models were adjusted for several confounding factors, including maternal age, educational level, IQ, pre-gestational BMI, breastfeeding, centre, children's age and sex, and total intracranial volume. The results showed no differences in brain structure between the study groups. However, upon re-grouping by children's sex and study group, we found that boys born to GDM presented less volume in the parstriangularis and parsopercularis areas. Conversely, girls born to GDM exhibited greater thickness in the lingual, medial orbitofrontal, precuneus, and cingulate areas. Additionally, higher volume in the lingual, lateral occipital, and pericalcarine areas was observed. Maternal gestational diabetes may affect brain development, with potentially greater impact on girls than boys. The study suggests that adverse maternal metabolic conditions, such as GDM, during fetal development is associated with changes in offspring's brain development.

Intervention with "mHealth coaching" to optimize health in pregnant women at high risk of gestational diabetes and their children: The Impact Diabetes B2B EU Project

Mercedes G. Bermúdez^{1,2}, MSc, PhD; Anna M. Rodríguez-Pöhnlein¹, MSc; María García-Ricobaraza^{1,2}, PhD; Estefanía Diéguez-Castillo^{1,2}, PhD; José A. García-Santos^{1,2}, PhD; Cristina Campoy^{1,2,3}, MD, PhD; on behalf of the IMPACT DIABETES B2B Consortium

¹Department of Paediatrics, School of Medicine, University of Granada, Spain; ²Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA), Health Sciences Technological Park, Granada, Spain; ³National Network of Research in Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Institute of Health Carlos III (Granada's node), Madrid, Spain

Grupo: MP19 - Nutrición y Metabolismo en la Infancia

IP: Dra. D^a. Cristina Campoy Folgoso (ccampoy@ugr.es)

Resumen:

Overweight/obese women are at higher risk of developing complications in pregnancy, such as gestational diabetes (GDM) and longer-term chronic conditions. Lifestyle interventions during pregnancy and postpartum has shown promising results, although a translation gap remains around delivering implementable interventions with adequate population penetration and participation. IMPACT DIABETES Bump2Baby (Australian New Zealand Clinical Trials Registry ACTRN12620001240932) is a multicenter project across 4 high-income countries (Ireland, United Kingdom, Spain, and Australia) developed to test the implementation and effectiveness of an antenatal and postpartum evidence-based mobile health (mHealth) coaching intervention program called Bump2Baby and Me. It is designed to sit alongside usual care in the perinatal period for women at high risk of developing GDM, and includes personalized health behavior change coaching provided by health care professionals alongside antenatal care from the first antenatal visit to 12 months postpartum. The mHealth app offers the possibility of synchronous calls, asynchronous contact (including coach-participant text and video messaging exchanges tailored to the participant's needs), and on-going access to an extensive library of bespoke intervention materials. This international multicenter RCT recruited more than 800 women at early pregnancy to evaluate the effectiveness on postpartum weight. Secondary maternal and infant outcomes include the development of GDM, gestational weight gain, pregnancy outcomes, improvements in diet, physical activity, sleep, and neonatal weight and infant growth patterns. The data from this large multicenter study aims to move toward real-world implementable solutions, and it will be useful in planning the potential development and scale-up of evidence-based perinatal health behavior change interventions.

Nueva estrategia terapéutica para revertir la quimioresistencia mediante la modulación de NRF2 y del metabolismo mitocondrial: efectos de la melatonina

Alba López-Rodríguez^{1,2,3}, Sergio Esquivel Ruíz^{1,2}, Laura Martínez-Ruíz^{1,2}, Javier Florido^{1,2,3}, Pilar González García^{1,2}, Javier Granados Fernández^{1,2}, Darío Acuña-Castroviejo^{1,2,3}, Germaine Escames^{1,2,3}

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, España;

²Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.Granada), Granada, España; ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERfes), Madrid, España

Grupo: MP17 - Comunicación Intercelular

IP: Dra. D^a. Germaine Escames Rosa (gescames@ugr.es)

Resumen:

La quimioterapia sigue siendo el tratamiento principal del cáncer. Sin embargo, su eficacia se ve comprometida por el desarrollo de quimioresistencia siendo la sobreexpresión de transportadores ABC un factor crítico, ya que expulsan activamente los fármacos. Estudios recientes han destacado una correlación entre la sobreexpresión de ABCB1 y el aumento del metabolismo mitocondrial para satisfacer las demandas de ATP. Además, la homeostasis redox juega un papel fundamental, siendo la activación de NRF2 un factor clave que confiere quimioresistencia. En este contexto, la melatonina aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las células tumorales, debido al aumento de la función mitocondrial. Sin embargo, la producción de ATP permanece baja, sugiriendo un desacoplamiento parcial de la respiración mitocondrial y fosforilación oxidativa. Este estudio tiene como objetivo investigar el efecto de la melatonina para revertir la quimioresistencia al cisplatino (CDDP) en células tumorales de cáncer de cabeza y cuello que sobreexpresan ABCB1, mediante la modulación de la función mitocondrial y expresión de NRF2. Para ello, diseñamos un modelo de resistencia con sobreexpresión de ABCB1 en líneas celulares CAL27 y SCC9. Se trataron con melatonina, CDDP o con el tratamiento combinado. Medimos la producción de ROS, expresión de NRF2, respiración mitocondrial, actividad de los complejos mitocondriales, NADH/NAD⁺ y concentración de ATP. Los resultados demostraron que el tratamiento con melatonina modifica el metabolismo mitocondrial y el balance redox revirtiendo la resistencia al CDDP en las células que sobreexpresan ABCB1. Las células resistentes presentaban un aumento de respiración mitocondrial en comparación con las wild type (WT), así como un aumento en la actividad del complejo V, probablemente para satisfacer la mayor demanda de ATP. En consecuencia, no respondían al tratamiento con CDDP. Sin embargo la melatonina aumento la producción de ROS y disminuyó la expresión de NRF2, aumentando la sensibilidad al CDDP.

Mecanismos moleculares de la sarcopenia: Efecto protector del ejercicio y la melatonina en un modelo de ratón knockout para Bmal1

Yolanda Ramírez-Casas^{1,2*}, José Fernández-Martínez^{1,2*}, Paula Aranda-Martínez^{1,2}, Germaine Escames^{1,2,3}, Darío Acuña-Castroviejo^{1,2,3}

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, España;

²Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.Granada), Granada, España; ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERfes), Madrid, España

**Ambos autores han contribuido igualmente a este trabajo*

Grupo: MP17 - Comunicación Intercelular

IP: Dra. D^a. Germaine Escames Rosa (gescames@ugr.es)

Resumen:

La sarcopenia, caracterizada por la pérdida progresiva de masa muscular, fuerza y función, es un problema de salud creciente en el envejecimiento. Los tratamientos actuales son limitados debido a la comprensión insuficiente de los mecanismos subyacentes, tales como la disfunción mitocondrial, la inflamación y la regeneración muscular deficiente. Hemos demostrado previamente que la eliminación específica del gen Bmal1 en el músculo esquelético del ratón está estrechamente relacionada con el desarrollo de la sarcopenia, siendo fundamental para la función mitocondrial y la regeneración muscular. Para ello, utilizamos un modelo de ratón knockout inducible para Bmal1 en músculo esquelético (iMS-Bmal1^{-/-}). Estos ratones experimentaron alteraciones en los ritmos de actividad/reposo, junto con una disminución de la capacidad oxidativa y daños mitocondrial. Tanto el ejercicio como el tratamiento con melatonina lograron contrarrestar estos efectos. Para analizar los mecanismos moleculares que subyacen a esos hallazgos, se analizaron las vías relacionadas con la miogénesis y biogénesis mitocondrial mediante qRT-PCR, Seahorse y western blot. Los resultados revelaron una disminución significativa en la expresión de marcadores clave de la miogénesis en los ratones iMS-Bmal1^{-/-}, lo que sugiere alteraciones en la proliferación y diferenciación de las células musculares. Tanto el ejercicio como la melatonina lograron restaurar la expresión de estos marcadores. En cuanto al consumo de oxígeno mitocondrial (OCR), no se observaron diferencias significativas entre los animales control y los knockout para Bmal1, aunque el ejercicio redujo estos valores, probablemente debido al daño mitocondrial localizado. Por otro lado, la melatonina mejoró la respiración celular y mitigó parcialmente el daño causado por el ejercicio al inhibir el complejo I. Adicionalmente, se identificaron alteraciones en la dinámica mitocondrial, como una reducción en la biogénesis y disfunciones en los procesos de fusión, fisión y mitofagia, que se restauraron mediante el ejercicio y la melatonina. La pérdida de Bmal1 también comprometió la defensa antioxidante y la inflamación, además de afectar el metabolismo muscular, efectos que fueron revertidos por los tratamientos. Estos hallazgos subrayan el papel crucial de Bmal1 en la salud muscular y sugieren que el ejercicio y la melatonina son estrategias prometedoras para prevenir o tratar la sarcopenia.

Consecuencias conductuales y desarrollo de abuso de alcohol en la adolescencia tras la exposición prenatal al alcohol en ratas gestantes: estrategias de tratamiento y prevención mediante una dieta antioxidante

Teresa Aparicio-Mescua¹, Ignacio Molero², Carlos Lara², Leandro Ruiz-Leyva², Agustín Salguero³, Olga López-Guarnido⁴, Ricardo Pautassi³, Ignacio Morón¹, Cruz Miguel Cendán²

¹Departamento de Psicobiología, Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento (CIMCYC), Universidad de Granada, España;

²Departamento de Farmacología, Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.Granada, Instituto de Neurociencias, Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM), Universidad de Granada, España; ³Instituto de Investigación Médica M&M Ferreyra, INIMEC, CONICET,

Universidad Nacional de Córdoba, Argentina; ⁴Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Antropología Física, Universidad de Granada, España

Grupo: MP09 - Neurofarmacología del Dolor

IP: Dr. D. Enrique José Cobos del Moral (ejcobos@ugr.es)

Resumen:

La exposición temprana al alcohol, especialmente durante la gestación y la adolescencia, puede conducir a un consumo abusivo y al desarrollo de alteraciones perniciosas. En España, se estima que el 40% de las mujeres consumen alcohol durante el primer trimestre del embarazo, y el 70% de los adolescentes ha consumido alcohol en el último año. Estos patrones de consumo pueden alterar el metabolismo del estrés oxidativo y provocar efectos conductuales como ansiedad o depresión y alteraciones de la memoria. Estos efectos se han estudiado en modelos animales expuestos al alcohol durante la gestación o a un consumo episódico excesivo de alcohol. Se ha intentado mitigar estos efectos mediante la administración de suplementos dietéticos como el ácido fólico (AF) y el selenio (Se), que pueden ayudar a restablecer el equilibrio oxidativo. En nuestra investigación, pretendemos ampliar nuestros conocimientos sobre el tratamiento con dietas enriquecidas con AF y Se en situaciones de exposición temprana al alcohol. Las madres fueron expuestas a diferentes formas de consumo de alcohol durante la gestación y a diferentes formas de suplementación, y posteriormente se analizó su capacidad antioxidante. Se expuso a la descendencia a una dieta suplementada y a un consumo voluntario de alcohol en la adolescencia, y se analizó su fenotipo ansioso/depresivo y su memoria de reconocimiento dependiente del hipocampo. Los datos preliminares mostraron una disminución del peso y del consumo de alimentos en las ratas cuyas madres fueron expuestas al alcohol. Además, estas crías consumieron más alcohol en comparación con aquellas cuyas madres no consumieron alcohol. Este diseño nos permite analizar posibles efectos interactivos entre los distintos tratamientos a madres gestantes y adolescentes. Además, este enfoque es novedoso tanto por el diseño como por las variables a evaluar, ya que las consecuencias conductuales asociadas al tratamiento con dietas para restaurar la capacidad antioxidante alterada por la exposición temprana al alcohol permanecen en gran medida inexploradas.

El antagonismo SIGMA-1 y la inhibición de la epóxido hidrolasa soluble inhiben sinérgicamente la alodinia táctil inducida por capsaicina y por una incisión quirúrgica

MC Ruiz-Cantero³, M. Santos-Caballero^{1,2}, E. Pujol³, JM Entrena^{1,2}, A. Artacho^{1,2}, M.Á. Huerta^{1,2}, M. Robles^{1,2}, R.G. Cano S^{1,2}, Vázquez³, EJ Cobos^{1,2}

¹Universidad de Granada, España; ²Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.Granada, Granada, España; ³Universidad de Barcelona, España

Grupo: MP09 - Neurofarmacología del Dolor

IP: Dr. D. Enrique José Cobos del Moral (ejcobos@ugr.es)

Resumen:

La alodinia táctil forma parte de la hipersensibilidad sensorial característica de varias circunstancias clínicamente relevantes, como el dolor postoperatorio. Tres cuartas partes de los pacientes postquirúrgicos sufren dolor moderado o intenso en el periodo postoperatorio inmediato, a pesar del tratamiento analgésico convencional. Tanto los antagonistas del receptor sigma-1 (S1R) como los inhibidores de la epóxido hidrolasa soluble (sEH) son herramientas farmacológicas prometedoras para el tratamiento del dolor, aunque se desconocen los efectos de su asociación. Objetivo: Estudiar los efectos de la inhibición simultánea del receptor sigma-1 y de la sEH. Usamos ratones hembra CD-1 en dos modelos experimentales diferentes para inducir alodinia táctil: la inyección intraplantar de capsaicina (un modelo de sensibilización central) y una laparotomía transversa para modelar el dolor postoperatorio. Los fármacos se administraron por vía subcutánea. La asociación de varios antagonistas del S1R (BD-1063, S1RA y NE-100) con tres inhibidores de la sEH (AS2586114, EC-5026 y UB-SCG-54), revirtió sinérgicamente la alodinia táctil inducida por capsaicina. Seleccionamos la asociación de los candidatos clínicos S1RA y EC-5026 para la realización de experimentos adicionales en animales laparatomizados, y encontramos que también producían una reversión sinérgica de la alodinia táctil. Posteriormente, desarrollamos un compuesto dual capaz de unirse en el rango nM tanto a S1R como a sEH, denominado EPB-117. Este compuesto abolió la alodinia táctil inducida por la capsaicina o la laparotomía. Los efectos de las asociaciones farmacológicas o del compuesto dual fueron revertidos tanto por el agonista S1R PRE-084 como por el MS-PPOH, un inhibidor del CYP450 capaz de impedir el efecto beneficioso de los inhibidores de la sEH, lo que confirma que ambas dianas son necesarias para los efectos antialodínicos inducidos por estas estrategias farmacológicas. El antagonismo del S1R y la inhibición de la sEH pueden asociarse en fármacos separados o en un compuesto dual, siendo una estrategia novedosa para el tratamiento del dolor.

La inhibición de la epóxido hidrolasa soluble potencia el efecto analgésico del antagonismo SIGMA-1 en el dolor asociado a la artritis reumatoide

M.Á. Huerta^{1,2}, A. Rickert-Llácer^{1,2}, M.C. Ruiz-Cantero³, E. Pujol³, A.G. Puerto-Moya^{1,2}, M.Á. Tejada^{1,2}, S. Vázquez³, E.J. Cobos^{1,2}, F.R. Nieto^{1,2}

¹Universidad de Granada, España; ²Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.Granada, Granada, España; ³Universidad de Barcelona, España

Grupo: MP09 - Neurofarmacología del Dolor

IP: Dr. D. Enrique José Cobos del Moral (ejcobos@ugr.es)

Resumen:

El dolor es la preocupación principal de los pacientes con artritis reumatoide, ya que los analgésicos convencionales son ineficaces. Tanto el antagonismo del receptor sigma-1 (S1R) como la inhibición de la epóxido hidrolasa soluble (sEH) han mostrado una eficacia analgésica robusta en diferentes modelos preclínicos, pero no se ha explorado previamente los efectos de su asociación. Objetivo: Estudiar los efectos analgésicos de la inhibición simultánea del receptor sigma-1 y de la sEH en un modelo de artritis reumatoide. Utilizamos el modelo de artritis inducida por colágeno (CIA) en ratas Wistar hembra, el test de von Frey para evaluar la alodinia mecánica y el test de acetona para la alodinia al frío. Los fármacos se administraron por vía subcutánea en el día 8 o 13 tras la inducción de la artritis. El antagonista sigma-1 S1RA y el inhibidor de la sEH EC-5026 redujeron la alodinia mecánica y al frío de manera dependiente de la dosis en animales con CIA, con una eficacia analgésica máxima del 50-60%. Cuando se combinaron dos dosis ineficaces de S1RA (20 mg/kg) y EC-5026 (2,5 mg/kg), se observó un efecto sinérgico robusto. Además, evaluamos el efecto de un compuesto dual capaz de unirse en el rango nM a las dos dianas farmacológicas, denominado EPB-117. Este producto mostró un efecto antialodínico dependiente de la dosis, y similar al de la asociación del S1RA con el EC5026. Los efectos de las asociaciones farmacológicas o del compuesto dual fueron revertidos tanto por PRE-084, un agonista sigma-1, como por el MS-PPOH, un inhibidor del CYP450 capaz de impedir el efecto beneficioso de la inhibición de la sEH. Estos resultados demuestran que ambas dianas son necesarias para los efectos antialodínicos inducidos por estas estrategias farmacológicas. La inhibición de S1R y sEH podría ser un tratamiento eficaz del dolor asociado a la artritis reumatoide.

Nueva estrategia para la detección precoz de VIH oculto desde los servicios de microbiología

Alberto Vázquez Blanquiño¹, Ana Alberola Romano¹, Francisco Franco Álvarez de Luna², Fernando García¹, Antonio Barco³, Javier Narbona⁴, Javier de la Torre⁵, Federico García^{1,6,7}

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada; ² Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva; ³ Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; ⁴ Servicio Andaluz de Salud; ⁵ Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Costa del Sol, Marbella; ⁶ Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada; ⁷ Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), ISCIII, Madrid

Grupo: MP13 - Resistencias a Antiretrovirales

IP: Dr. D. Federico García García (fegarcia@ugr.es)

Resumen:

Uno de los principales retos en la lucha contra el VIH/SIDA es lograr un diagnóstico precoz de la infección. La ausencia de detección precoz supone una de las mayores oportunidades perdidas. Sin embargo, desde el laboratorio de microbiología se podría transformar las oportunidades perdidas en oportunidades ganadas. Objetivos: Automatizar una prueba serológica dirigida por pruebas de laboratorio relacionadas con los principales indicadores clínicos de infección por VIH asociados a una prevalencia de infección >0,1%, asegurando obtener el consentimiento del paciente para la realización de la prueba. Estudio piloto, prospectivo, realizado en las áreas asistenciales del Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada y el Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez de Huelva. Se incluyen pacientes entre 18 y 65 años, a quienes se les realizará de manera automatizada un cribado de VIH mediante serología, cuando se soliciten las siguientes pruebas "gatillo" (PG): antigenuria para neumococo y/o legionella; estudios de infecciones de transmisión sexual en cualquier muestra; Hepatitis C; serología de sífilis; y análisis de drogas de abuso en orina. Será necesario el consentimiento del paciente. Durante el periodo noviembre 2023-enero 2024, se realizaron 6835 determinaciones de VIH utilizando PG. De estas, 1188 (17,4%) se realizaron gracias a la automatización: no se había solicitado la prueba de VIH, pero se obtuvo el consentimiento del paciente debido a la existencia de una PG. En 514 pacientes (30% del total), el médico no solicitó la prueba de VIH aunque sí una PG, pero sin embargo, no se otorgó el consentimiento y, por tanto, no se realizó la prueba. Se detectaron 3 casos adicionales de infección por VIH, lo que representa una prevalencia del 0,25%. Se presenta una estrategia segura para identificar pacientes con riesgo de infección por VIH, en quienes no se ha solicitado serología, pero sí otras pruebas vinculadas con condiciones que pueden indicar una infección oculta. Se ha logrado diagnosticar a 3 pacientes con VIH al aprovechar 1188 oportunidades de diagnóstico adicionales. Se necesitan enfoques que permitan evitar la pérdida del 30% de los pacientes en los que se podría haber realizado la prueba de VIH, pero que no otorgaron su consentimiento.

Análisis de 16 Años de Transmisión de Resistencia a ARV en Nuevos Diagnósticos de VIH en España (2007-2023): Actualización de 2023 e Impacto de la PrEP en la Detección de M184V

Paloma Muñoz-Baez¹, Lucía Chaves Blanco¹, Marta Illescas-López¹, Adolfo De Salazar¹, Iker Falces-Romero², Asunción Hernando³, Mayra Sigcha³, Irene Portilla⁴, Mar Masiá⁵, Joaquim Peraire⁶, María Remedios Alemán Valls⁷, Marta Sanchiz⁸, Asunción Iborra⁹, Begoña Baza¹⁰, Antonio Aguilera¹¹, Julián Olalla¹², Nuria Espinosa¹³, José Antonio Iribarren¹⁴, Laura Gisbert¹⁵, Arkaitz Imaz¹⁶, Marta Montero¹⁷, María Navarro Marcotegui¹⁸, Inés Suárez¹⁹, Melchor Riera²⁰, María Jesús Pérez Elias²¹, Juan Carlos Galán²¹, Lucio Jesús García-Fraile²², Jose Sanz²³, Sofía Ibarra Ugarte²⁴, Enrique Bernal²⁵, José Ramón Blanco²⁶, Gemma Navarro²⁷, Elena Delgado²⁸, Michael M. Thomson²⁸, Cristina Moreno²⁹, Federico García¹

¹Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, España; ²Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ³Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; ⁴Hospital General Universitario, Alicante, España; ⁵Hospital General Universitario, Elche, España; ⁶Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España; ⁷Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España; ⁸Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España; ⁹Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España; ¹⁰Centro Sandoval, Madrid, España; ¹¹Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España; ¹²Hospital Costa del Sol, Marbella, España; ¹³Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España; ¹⁴Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España; ¹⁵Hospital Universitari MutuaTerrassa, Terrassa, España; ¹⁶Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España; ¹⁷Hospital Universitario La Fe, Valencia, España; ¹⁸Hospital de Navarra, Pamplona, España; ¹⁹Hospital Infanta Sofía, Madrid, España; ²⁰Hospital de Son Espases, Mallorca, España; ²¹Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España; ²²Hospital la Princesa, Madrid, España; ²³Hospital Universitario de Asturias, España; ²⁴Hospital de Basurto, Bilbao, España; ²⁵Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España; ²⁶Hospital La Rioja, España; ²⁷Hospital Parc Taulí, Sabadell, España; ²⁸Centro Nacional de Microbiología, Madrid, España; ²⁹Centro Coordinador CORIS, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Grupo: MP13 - Resistencias a Antiretrovirales

IP: Dr. D. Federico García García (fegarcia@ugr.es)

Resumen:

La evaluación de la resistencia en los nuevos diagnósticos de VIH en España se realiza en CoRIS desde 2007, con actualizaciones anuales hasta 2023. En este estudio, presentamos la tendencia interanual 2007-2023 de la TDR en nuevos diagnósticos de VIH, así como las resistencias primarias a los fármacos de primera línea. Se incluyeron nuevos diagnósticos de los centros CoRIS. Tras el control de calidad de las secuencias, se investigaron las mutaciones en RT/Pro/INI asociadas a TDR utilizando CPR-Stanford. Además, evaluamos las resistencias clínicamente relevantes a los fármacos recomendados como tratamiento de primera línea en las guías de GESIDA en los diferentes periodos analizados. Para el subtipado, se utilizó la herramienta de Stanford y análisis filogenético con Mega. En el periodo 2007-2023, se analizaron 9027 personas con VIH (PVIH) nuevos diagnósticos. La TDR muestra una tendencia estable en este periodo, con máximos niveles para los NNRTIs. La resistencia primaria a los ARV de primera línea presenta un notable descenso en 2014, cuando los NNRTI dejan de ser recomendados como pautas preferentes de inicio. En 2023, se analizaron 562 PVIH, con datos disponibles en RT, Pro e INI de 532, 549 y 341 PVIH, respectivamente. La prevalencia global de TDR fue del 12,5%, y por clases fue del 4,1% para NRTI (M184V, 1,13%), 8,6% para NNRTI, 1,1% para IP y 0,3% para INI. Es relevante que M184V se detectó en 5/6 personas en PrEP y se encontraron RAMS a rilpivirina en el 7,5% de los pacientes. Para los fármacos de primera línea, las resistencias fueron: 0,6% tenofovir, 1,7% abacavir, 1,32% lamivudina/emtricitabina, 9,4% efavirenz, 7,7% rilpivirina, 2,1% doravirina, 1,5% raltegravir, y 0,3% a bictegravir y dolutegravir. La mayoría de las PVIH presentaron subtipos B (77,4%); entre los subtipos no-B, los CRFs fueron los más prevalentes (11,2%), con una representación del 1,9% de A6 y 2,5% de A1. Se confirma la mayor prevalencia de resistencias transmitidas para los NNRTI, siendo doravirina el fármaco de esta familia con menores niveles de TDR. La resistencia transmitida a los IPs, INIs y 3TC/FTC sigue en niveles muy bajos, con solo una PVIH presentando resistencia completa a los inhibidores de la integrasa de segunda generación. La mutación M184V se detectó mayoritariamente en personas que hacían o habían tomado PrEP. Nuestros resultados reflejan la situación epidemiológica de las TDR y el nivel de resistencias primarias a ARV de primera línea en España.

Uso de los cuádruplex de guanina como nueva diana terapéutica en infecciones

Ángela Alcaraz-Martínez^{1,2}, Paloma Muñoz-Báez^{1,3}, Belén García-Pérez⁴, Manuel Pérez-Soto⁴, Pablo Peñalver⁴, Juan Carlos Morales⁴, Rubén Cebrián^{1,2,3}

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España; ²Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), ISCIII, Madrid, España; ³Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, España; ⁴Instituto de Parasitología y Biología Molecular "López-Neira", IPBLN-CSIC, Granada, España

Grupo: MP13 - Resistencias a Antiretrovirales

IP: Dr. D. Federico García García (fegarcia@ugr.es)

Resumen:

La resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos continúa incrementándose de manera exponencial, mientras que el repertorio de fármacos disponibles para su tratamiento se reduce progresivamente. A pesar de los esfuerzos en la identificación y síntesis de nuevos antimicrobianos, en la mayoría de los casos estos constituyen modificaciones químicas de compuestos previamente descritos, frente a los cuales ya se han desarrollado resistencias en los pangenomas microbianos. Por ello, la identificación de nuevos fármacos que además actúen sobre nuevas dianas terapéuticas resulta crucial para el desarrollo de nuevas familias de medicamentos que expandan nuestro arsenal terapéutico ante las infecciones multirresistentes, cada vez más prevalentes. Entre estas posibles dianas se encuentran los cuádruplex de guanina (G4), estructuras secundarias del ADN y ARN que se forman en regiones ricas en guanina y que participan en la regulación de procesos biológicos fundamentales, como la expresión génica, el mantenimiento de la integridad del genoma, la replicación y reparación del ADN, así como en la transcripción y traducción. Debido a su relevancia en estos procesos clave, los G4 están siendo evaluados como potenciales dianas terapéuticas. Objetivos: Evaluar la actividad antimicrobiana y toxicidad del pamoato de pirvinio (PYR), un antihelmíntico de uso clínico con capacidad de unirse a G4, así como de derivados con carbohidratos (car-PYR) con el objetivo de aumentar la selectividad hacia bacterias reduciendo toxicidad frente a líneas celulares eucariotas. Se ha evaluado la actividad antimicrobiana del compuesto PYR, así como de una colección de derivados car-PYR sintetizados en el laboratorio del Dr. Morales, utilizando el método de microdilución en placa contra una colección de patógenos Gram-negativos y Gram-positivos. Asimismo, se ha analizado la toxicidad de estos compuestos en líneas celulares mediante ensayos colorimétricos (MTT), y en modelos *in vivo* de *Galleria mellonella* para los compuestos más prometedores. Se evaluaron un total de 17 derivados car-PYR frente a una colección de 22 bacterias patógenas. Los resultados indicaron que todas las bacterias Gram-negativas fueron resistentes a concentraciones superiores a 10 μ M. En contraste, las bacterias Gram-positivas mostraron una cierta selectividad de grupo. En particular, las bacterias del orden *Actinomycetales* se presentaron como las más sensibles, destacando *Corynebacterium spp.*, mientras que las pertenecientes al orden *Lactobacillales* demostraron una mayor resistencia. Las especies del orden *Bacillales* mostraron una sensibilidad intermedia, con especial susceptibilidad en las especies del género *Staphylococcus*. No todos los derivados mostraron una mejor actividad antibacteriana que el PYR lo que sugiere cierta especificidad del azúcar o bien del enlace mediante el que este se unió al PYR. Además, se observó que la incorporación de determinados azúcares en la estructura del PYR disminuyó significativamente la toxicidad tanto en líneas celulares como en modelos *in vivo*. Algunos derivados car-PYR mostraron una eficacia superior al PYR frente a patógenos Gram-positivos, especialmente del orden *Actinomycetales* y *Staphylococcus spp.*, mientras que los Gram-negativos fueron resistentes. La adición de ciertos azúcares mejoró tanto la actividad biológica como la toxicidad de los compuestos, reduciéndola en líneas celulares y en modelos *in vivo*. La mejora en la selectividad hacia procarionotas es un aspecto clave para el desarrollo de estos fármacos como nuevos antimicrobianos.

Mortalidad intra-hospitalaria y tardía en pacientes con hemorragia digestiva alta en tratamiento antitrombótico. Efectos de la suspensión y reintroducción

Raúl Fernández-García¹, Cristina Tendero-Peinado¹, Jose María López-Tobaruela¹, Ana Lancho-Muñoz¹, Manuel López-Vico¹, Eva Julissa Ortega-Suazo¹, Juan Gabriel Martínez-Cara¹, Rita Jiménez-Rosales¹, Eduardo Redondo-Cerezo¹

¹Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada, España

Grupo: MP16 - Inmunomodulación Intestinal

IP: Dr. D. Julio Juan Gálvez Peralta (jgalvez@ugr.es)

Resumen:

Los fármacos antitrombóticos (AT) son factor de riesgo de hemorragia digestiva alta (HDA) a la vez que su suspensión conlleva riesgo de eventos tromboembólicos. A pesar de la literatura disponible, existe controversia sobre la evolución de los pacientes con HDA en tratamiento antitrombótico, tanto a corto como a largo plazo, así como del efecto que pudiera tener la suspensión de estos. Nuestro objetivo es estudiar el impacto de los AT en los resultados hospitalarios y diferidos de la HDA. También analizar si la suspensión y reintroducción influyen en dichos resultados. Análisis de un registro prospectivo de pacientes con HDA (2013-2021). Se clasificaron anticoagulantes y antiagregantes como AT. Los resultados analizados fueron intrahospitalarios (intervenciones, re-sangrado, complicaciones y mortalidad) y diferidos a 6 meses (cardiovasculares, hemorrágicos y mortalidad). Se incluyeron 1345 pacientes, 21.7% tomaba anticoagulantes y 19.1% antiagregantes. Los pacientes con AT tenían mayor edad (73 vs. 59 años; $p < 0.0001$), comorbilidades y retraso en la realización de la endoscopia (11 ± 11 h vs. 9.6 ± 8 h; $p = 0.027$) pero menos necesidad de terapéutica (38.5% vs. 48.1%; $p = 0.002$). La mortalidad hospitalaria fue mayor en pacientes sin AT (12% vs. 8%, $p = 0.022$). La suspensión inferior a 72h se asoció con mayor mortalidad (14.9% vs. 2.3%; $p = 0.001$), más aún cuando fue inferior a 24h (20.9% vs. 2.6%; $p < 0.0001$). La mortalidad diferida fue superior en pacientes con AT (9.4% vs. 6%; $p = 0.034$), así como en aquellos que los suspendieron durante más de 7 días (17% vs. 8.7%; $p = 0.033$), sin diferencias cuando la reintroducción fue < 72 h. Los pacientes con AT presentaron más eventos cardiovasculares (13.7% vs. 3.4%; $p < 0.0001$) y hemorrágicos (22.9% vs. 12.9%; $p < 0.0001$) diferidos, sin efecto de la suspensión/reintroducción. A pesar de mayor comorbilidad y edad, los pacientes con HDA y AT tuvieron menor mortalidad hospitalaria, posiblemente relacionado con mayor riesgo de sangrado en lesiones más leves. En cuanto a la mortalidad tardía, fue mayor en los pacientes con AT, determinada por la comorbilidad que llevó a su prescripción. La reanudación temprana de AT conllevó mayor mortalidad hospitalaria, mientras que la reintroducción tras 7 días aumentó la diferida.

Papel crucial de las células T CD4+ en el desarrollo de la disfunción endotelial inducida por la microbiota intestinal de pacientes con lupus e hipertensión

Moleón J^{1,2}, Miñano S¹, González-Correa C^{1,2}, Jiménez-Moleón I³, Sabio JM^{2,4}, Martín-Armada M⁴, Toral M^{1,2}, Gómez-Guzmán M^{1,2}, Sánchez M^{1,2}, Jiménez R^{1,2,5}, Romero M^{1,2}, Duarte J^{1,2,5}

¹Departamento de Farmacología, Universidad de Granada, Granada, España; ²Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, IBS.GRANADA, Granada, España; ³Departamento de Reumatología, Hospital Universitario Campus de la Salud, Granada, España; ⁴Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España; ⁵Ciber de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

Grupo: MP02 - Farmacología Cardiovascular

IP: Dr. D. Juan Manuel Duarte Pérez (jmduarte@ugr.es)

Resumen:

En el presente estudio evaluamos si la infiltración de Th17 en la pared vascular es un evento clave en el desarrollo de la disfunción endotelial inducida por la microbiota intestinal de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) e hipertensión. Se obtuvieron muestras fecales de sujetos controles sanos (SN), pacientes normotensos con LES (LN) y pacientes hipertensos con LES (LH) que se trasplantaron (FMT) a ratones normotensos C57Bl/6J hembras y ratones Rag^{-/-} durante 10 semanas. Los animales receptores se dividieron aleatoriamente en 3 grupos: con microbiota de SN, LN y LH. En otro experimento se utilizaron ratones C57Bl/6J libres de gérmenes (GF) como receptores. Se observó un leve aumento de la PAS en ratones C57Bl/6J después de FMT de pacientes LN y LH que se mantuvo en ratones Rag^{-/-}. Se detectó esplenomegalia y aumento de anticuerpos anti-ds-DNA plasmáticos en ratones LN y LH, en comparación con SN, sin cambios en ratones Rag^{-/-}. En ratones C57Bl/6J hubo un aumento en la proporción de Th17 en ganglios linfáticos mesentéricos, bazo y sangre de ratones LN y LH en comparación con SN. El contenido de Tregs en bazo y sangre fue menor en el grupo LH que en el grupo LN. La relajación aórtica inducida por acetilcolina se redujo en ratones del grupo LH en comparación con SN, mientras que no se observaron cambios en LN. Esta disfunción endotelial está relacionada con una mayor producción de especies reactivas de oxígeno por la NADPH oxidasa en la pared vascular en el grupo LH. Se encontró una mayor infiltración aórtica de linfocitos Th17 y una menor cantidad de Tregs en LH. Sin embargo, en ratones Rag^{-/-} el FMT de pacientes LH no alteró la relajación inducida por acetilcolina. También se encontró disfunción endotelial y mayor infiltración de Th17 en la aorta de ratones GF inoculados con heces de pacientes LH. En conclusión, el aumento de las células Th17 en el sistema vascular es un evento clave en el desarrollo de la disfunción endotelial inducida por la microbiota de pacientes con LES e hipertensión.

Hidroxirolina como marcador urinario en pacientes trasplantados renales

M^a Carmen Ruiz Fuentes^{1,2,3}, Rosemary Wangesteen Fuentes⁴, Noelia Rísquez Chica³, Antonio Osuna Ortega^{2,3}, Elisa Berta Pereira Pérez¹, M^a José Espigares Huete¹

¹UGC Nefrología HU Virgen de las Nieves, Granada, España; ²Departamento de Medicina, Universidad de Granada, España; ³RICORS 2024; ⁴Departamento de Fisiología. Universidad de Jaén, España

Grupo: MP08 - Biomarcadores e Inflamación Renal

IP: Dr. D. Antonio Osuna Ortega (antonio.osuna.sspa@juntadeandalucia.es; aosunaortega@ugr.es)

Resumen:

La fibrosis intersticial/atrofia tubular en trasplante renal es una lesión inespecífica inducida por factores inmunes y no inmunes, que determina la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC). La hidroxiprolina es un iminoácido en relación al metabolismo del colágeno, componente fundamental de fibrosis. Hipótesis: Valorar la hidroxiprolina en microvesículas de orina como marcador de fibrosis en el paciente trasplantado renal. Estudio observacional transversal en 46 pacientes trasplantados renales a los que se había realizado biopsia renal con intención diagnóstica, y 19 controles sanos. Se recogieron variables clínicas, histológicas y analíticas en el momento de la determinación de marcadores y los dos años posteriores (función renal). Se realizó determinación de hidroxiprolina en microvesículas de orina. El 71.74% varones, edad 45.61 ± 14.88 años. La etiología de la ERC más frecuente fue glomerular (30.43%). Edad del donante 47.65 ± 15.12 años, isquemia fría 13 ± 5.59 , hombres 63.04%, donante vivo 6.52%, muerte encefálica 56.52%, asistolia tipo 2 10.87%, asistolia tipo 3, 23.91%. Los pacientes trasplantados renales presentaron una concentración más elevada de hidroxiprolina en microvesículas, en comparación con el grupo control (mediana(rango intercuartílico-IQR): $28.024(5.53)$ ng/ml vs $2.51 (1.16)$ ng/ml, $p < 0.001$ (también hidroxiprolina en relación a creatinina y proteínas en orina). En los casos, no hubo diferencias significativas en marcadores urinarios según las variables clínicas. Los pacientes que en la biopsia mostraban algún grado de inflamación del parénquima cortical total (ti) presentaban concentración de hidroxiprolina en microvesículas de orina significativamente mayor que aquellos que no la presentaban (29.91 ± 2.797 ng/ml vs 22.72 ± 8.697 ng/ml, $p = 0.0034$). No se observó correlación significativa entre marcadores urinarios y creatinina sérica, calcio y PTH. No hubo diferencias significativas en la función renal en relación con los marcadores urinarios en los dos años posteriores. La concentración de hidroxiprolina en microvesículas de orina está aumentada en pacientes trasplantados renales en relación a controles sanos. La hidroxiprolina en microvesículas de orina se podría relacionar con inflamación crónica, requiriéndose más estudios para establecer esta relación, así como con la fibrosis consecuente.

Papel regulador de la actividad quinasa de LRRK2 en la función proteolítica del lisosoma en la enfermedad de Parkinson

Alicia Bautista^{1,3}, María Isabel Sierro³, Clara Ruz², Sara Bandrés-Ciga^{2,4}, Francisco J. Barrero^{2,5}, Juan Carlos Romero^{2,6}, Adolfo Mínguez^{2,6}, Francisco Arrebola^{3,7}, Francisco Vives^{1,2,3}, Raquel Duran^{1,2,3}

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España; ²Instituto de Investigación Biosanitaria "ibs.GRANADA", Granada, España; ³Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz", Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, España; ⁴Molecular Genetics Section, Laboratory of Neurogenetics, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, USA; ⁵Servicio de Neurología, Hospital Universitario Cínico San Cecilio, Granada, España; ⁶Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España; ⁷Departamento de Histología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España

Grupo: MP06 - Neurociencias Clínicas y Básicas

IP: Dr. D. Adolfo Mínguez Castellanos (adolfo.minguez@sen.es)

Resumen:

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más importante tras la enfermedad de Alzheimer. Está causada por la muerte selectiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. Existen variantes alélicas de genes que aumentan el riesgo de padecer la EP. En concreto, mutaciones en el gen *GBA1*, que ocasiona deficiencia de la actividad β -glucocerebrosidasa (GCasa), enzima implicada en la vía lisosomal, y mutaciones en el gen *LRRK2*, que provoca un aumento de la actividad quinasa LRRK2, son el principal factor de riesgo genético para desarrollar la enfermedad. Estudios previos han comprobado que una actividad GCasa reducida y una actividad quinasa LRRK2 aumentada da lugar a una acumulación de glucosilceramida, inhibiendo la entrada y proteólisis de α -sinucleína dentro del lisosoma, y favoreciendo su agregación y la muerte neuronal. Hasta la fecha, no existen mecanismos que expliquen la interacción de la quinasa LRRK2 y GCasa en la disfunción lisosomal observada en pacientes con EP esporádica, siendo un motivo suficiente para avanzar en el conocimiento de las bases fisiopatológicas de la EP y en el desarrollo de nuevas vías terapéuticas. Para ello, evaluamos la actividad y concentración de proteínas implicadas en la vía lisosomal, como GCasa, catepsina D, α -sinucleína, prosaposina y LAMP2, en un modelo celular de neuroglioma humano (células H4) tratado con un inhibidor selectivo de la actividad quinasa LRRK2 (LRRK2-in-1) y un inhibidor irreversible de GCasa (conduitirol-beta-epóxido, CBE) incubados durante 24 y 72 horas. Nuestros resultados mostraron un aumento de la actividad y concentración de GCasa y catepsina D tras la inhibición de la quinasa de LRRK2, además de una disminución significativa en los niveles de α -sinucleína. Aunque se requiere más investigación, estos hallazgos sugieren un papel regulador de la actividad quinasa de LRRK2 en la función proteolítica del lisosoma, favoreciendo tanto la entrada de α -sinucleína al lisosoma como su degradación. Esto reduciría la formación de agregados intracelulares garantizando así la supervivencia neuronal.

El probiótico *Lactobacillus fermentum* CECT5716 aumenta la respuesta antihipertensiva de la hidroclorotiazida en ratas espontáneamente hipertensas

González-Correa, C^{1,2}, Miñano, S¹, Moleón, J^{1,2}, Toral, M^{1,2,3}, Robles-Vera, I⁴, Sánchez, M^{1,2}, Jiménez, R^{1,2,3}, Olivares, M⁵, Martín-Morales N⁶, O'Valle F^{2,6}, Romero, M^{1,2}, Gómez-Guzmán, M^{1,2}, Duarte, J^{1,2,3}

¹Departamento de Farmacología, Universidad de Granada, España; ²Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, IBS-Granada, España; ³Ciber de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España; ⁴Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España; ⁵Biosearch Life, Granada, España; ⁶Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Universidad de Granada, España

Grupo: MP02 - Farmacología Cardiovascular

IP: Dr. D. Juan Manuel Duarte Pérez (jmduarte@ugr.es)

Resumen:

La hipertensión está relacionada con la existencia de disbiosis intestinal. La administración de *Lactobacillus fermentum* CECT5716 (LC40) reduce la hipertensión y el desarrollo de disfunción endotelial en ratas espontáneamente hipertensas (SHR). Los medicamentos antihipertensivos de primera línea que reducen el tono simpático mejoran la integridad y la disbiosis intestinal, mientras que la hidroclorotiazida (HCTZ) no. Nuestra hipótesis es que el LC40 podría mejorar la integridad intestinal y aumentar los efectos antihipertensivos de la HCTZ. Ratas SHR machos de veinte semanas de edad se dividieron aleatoriamente en 6 grupos: a) SHR no tratadas (SHR, 1 mL de vehículo por día), b) SHR tratadas con LC40 10⁹ UFC por día (SHR+LC40), c) SHR tratadas con HCTZ 10 mg/Kg/día (HCTZ10), d) SHR tratadas con HCTZ 50 mg/Kg/día (HCTZ50), e) SHR tratadas simultáneamente con HCTZ10 y LC40 (HCTZ10+LC40), f) SHR tratadas simultáneamente con HCTZ50 y LC40 (HCTZ50+LC40). El LC40 indujo leves cambios en la microbiota intestinal, disminuyó la presión arterial sistólica (PAS) y mejoró la función endotelial, redujo la neuroinflamación en el núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo, la descarga simpática sistémica e intestinal y mejoró el daño, la integridad y la permeabilidad intestinal. La HCTZ provocó cambios en la microbiota intestinal reduciendo las bacterias productoras de butirato, mejoró de manera dependiente de la dosis la disfunción endotelial y la PAS. La HCTZ50 no redujo la neuroinflamación, ni el tono simpático intestinal (niveles de noradrenalina en el colon). La coadministración de HCTZ con LC40 normalizó los cambios en la microbiota inducidos por HCTZ10 y provocó una reducción adicional de la PAS. En el grupo HCTZ50+LC40 se mejoró la neuroinflamación y la descarga simpática. Además, las aortas de los grupos tratados mostraron un aumento en la vasodilatación dependiente del endotelio de la acetilcolina, que fue aún mayor con la coadministración con LC40, y se vinculó con una mayor reducción de la actividad de la NADPH oxidasa por aumento de la infiltración aortica de Tregs. En conclusión, hemos encontrado que la coadministración del probiótico LC40 aumenta el efecto antihipertensivo de la HCTZ, al menos en parte, mediante la mejora de la disfunción endotelial.

Función barrera intestinal y fosfatasa alcalina no específica de tejido

Ángela Jiménez Ortas¹, Mireia Tena Garitaonaindia¹, Diego Ceacero Heras¹, Juan José Enguix Huete², Guillermo Ruiz Henares², Enrique Martínez Plata³, Fermín Sánchez de Medina², Olga Martínez Augustin¹

Departamentos de ¹Bioquímica y Biología Molecular 2 y ²Farmacología, Universidad de Granada, IBS.Granada, CIBERehd; ³Servicio de Farmacia, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España

Grupo: MP16 - Inmunomodulación Intestinal

IP: Dr. D. Julio Juan Gálvez Peralta (jgalvez@ugr.es)

Resumen:

Nuestro grupo de investigación estudia la regulación de la función de barrera intestinal por nutraceuticos y fármacos, y su impacto sobre enfermedades relacionadas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la obesidad o la esteatosis hepática. En los últimos años nos hemos centrado en el estudio del papel de la fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNAP), una enzima codificada por el gen *ALPL* que se expresa en diferentes tipos celulares y tejidos, como las células del sistema inmune o las células epiteliales intestinales, particularmente en condiciones de estrés celular. Nuestros resultados más recientes demuestran que TNAP está implicada en la respuesta de los linfocitos T murinos, y modula asimismo de forma significativa la de macrófagos y neutrófilos. Por otra parte, los ratones haplodeficientes (TNAP^{+/-}) son propensos a desarrollar esteatohepatitis y presentan un fenotipo atenuado en la sepsis experimental. Actualmente, hemos desarrollado un modelo de ratón que presenta una delección selectiva y condicional de TNAP en el epitelio intestinal (Alp^{IEC-/-}). Estos ratones presentan niveles disminuidos de colina en hígado, una alteración del metabolismo glucídico y lipídico y menor ganancia de peso cuando se administra una dieta rica en grasa. Además, presentan una respuesta inmunológica alterada en yeyuno, lo que hemos confirmado mediante secuenciación de RNA. Entre otras cosas, existe un aumento de la expresión de genes que codifican defensinas. Por otro lado, la deficiencia de TNAP en el epitelio intestinal produce un aumento en los niveles de otras proteínas reguladoras de la respuesta inmune, como CD73. En estudios de colitis experimental, la delección produce una mayor infiltración de neutrófilos y expresión atenuada de marcadores proinflamatorios. Con el fin de estudiar más a fondo el papel de TNAP en el epitelio intestinal en ausencia de otros tipos celulares, desarrollamos organoides de yeyuno. Tras la inducción de la delección *in vitro* comprobamos que los organoides deficientes presentaron niveles disminuidos de proteínas de uniones estrechas como ZO-1. Los resultados obtenidos evidencian el importante papel de la TNAP epitelial intestinal en la respuesta inmunológica, el metabolismo hepático y en el mantenimiento de la función barrera intestinal. Actualmente intentamos determinar los mecanismos implicados.

Evaluación del efecto del aceite de oliva virgen extra rico en compuestos minoritarios sobre el estado oxidativo e inflamatorio en niños y adolescentes con obesidad e hipertensión

Javier Rueda¹, Isabel García¹, Alejandra Robles¹, Belén Pastor-Villaescusa^{2,3}, Rocío Vázquez-Cobela^{4,5}, M^a Amelia Gómez-Llorente⁶, Cristina Castro-Collado², Gabriela Lobo⁶, Rosaura Leis^{4,5}, Estefanía Sánchez-Rodríguez^{1,7}

¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos "José Mataix", Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, Parque Tecnológico de la Salud, Armilla, Granada, España; ²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, España; ³Red de atención primaria, promoción de la salud materna, infantil y de la mujer para la prevención de las enfermedades crónicas (RICORS), RD21/0012/0008, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; ⁴Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia-USC, Grupo de Investigación en Nutrición Pediátrica-Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, España; ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red. Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; ⁶Unidad Pediátrica del Hospital Materno-Infantil, Ciudad Sanitaria Virgen de las Nieves, Granada, España; ⁷Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.Granada), Granada, España

Grupo: MP22 - Bioquímica de la Nutrición. Implicaciones Terapéuticas

IP: Dra. D^a. Carolina Gómez Llorente (gomezll@ugr.es)

Resumen:

Los compuestos bioactivos del aceite de oliva virgen extra (AOVE) pueden mejorar el riesgo cardiovascular y el estado inflamatorio. El objetivo de este estudio fue el de comparar el efecto anti-inflamatorio de tres AOVES con diferente contenido en compuestos bioactivos en niños y adolescentes con obesidad e hipertensión arterial no tratada. Se llevó a cabo un estudio controlado, paralelo, aleatorizado y doble ciego de intervención nutricional en 41 niños y adolescentes de 7 a 17 años de edad con obesidad e hipertensión arterial no tratada y se evaluó el efecto de tres aceites de oliva con el mismo perfil de ácidos grasos y diferente contenido de compuestos bioactivos obtenidos a partir de la propia aceituna: 1) un AOVE con 850 ppm de compuestos fenólicos y 90 ppm de ácidos triterpénicos (n=14), el mismo AOVE lavado con 300 ppm de compuestos fenólicos y 90 ppm de ácidos triterpénicos (n=14), y un aceite funcional con 600 ppm de compuestos fenólicos y 280 ppm de ácidos triterpénicos (n=13). Cada voluntario tomó 30 g/día de uno de los aceites durante 6 meses sin modificar sus hábitos de dieta. Se evaluó la dieta, el perfil de ácidos grasos en eritrocitos mediante cromatografía gaseosa y se determinaron biomarcadores inflamatorios (factor de necrosis tumoral- α , interleuquinas 4,6, 10 y 1 β e interferon- γ) usando la tecnología Xmap de Luminex al comienzo del estudio y tras 3 y 6 meses de intervención, evaluando el efecto ejercido por cada aceite así como el tiempo de intervención. Un incremento en el ácido oleico fue observado con el tiempo sobre las membranas de los eritrocitos, mientras que no se observaron cambios en los biomarcadores de inflamación analizados tras la ingestión de ninguno de los aceites. La suplementación con AOVE con diferente cantidad de compuestos bioactivos durante 6 meses incrementa la presencia de ácido oleico en las membranas pero no parece modificar el estado inflamatorio de niños y adolescentes con obesidad e hipertensión.

La vasorina regula la adipogénesis y el metabolismo lipídico en adipocitos marrones

José Antonio Núñez-Sánchez¹, Rocio Moreno-Cañadas¹, Inderjeet Singh², Marco Brandimonte-Hernández², Alberto Cebrián-Serrano², Ángel Gil^{1,3,4,5}, Siegfried Ussar², Concepción M. Aguilera^{1,3,4,5}, Francisco Javier Ruiz-Ojeda^{1,2,3,4,5}

¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, 18071, Granada, España; ²Helmholtz Diabetes Center en Helmholtz Center Munich, 85764 Neuherberg, Múnich, Alemania; ³Instituto de Investigación Biosanitaria IBS.GRANADA, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada 18014, España; ⁴Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos "José Mataix", Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, Avda. del Conocimiento s/n. 18016, Granada, España; ⁵CIBEROBN (CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, España

Grupo: MP22 - Bioquímica de la Nutrición. Implicaciones Terapéuticas

IP: Dra. D^a. Carolina Gómez Llorente (gomezll@ugr.es)

Resumen:

La prevalencia de enfermedades metabólicas causadas por la obesidad ha aumentado tanto en adultos como en niños durante la última década. La vasorina (VASN) es una proteína transmembrana que se expresa de manera diferente en niños con obesidad. En nuestro estudio, examinamos cómo la proteína VASN afecta la diferenciación de adipocitos marrones y el metabolismo. Se generó la pérdida selectiva de vasorina en el tejido adiposo cruzando ratones *Vasn* flox/flox con ratones que expresan la recombinasa Cre bajo el promotor de adiponectina (Adipo-Cre), ambos en un fondo genético C57BL/6J. Se utilizaron como control los ratones floxeados negativos para Adipo-Cre (*Vasn* fl/fl) y como modelo de estudio los ratones floxeados positivos para Adipo-Cre (*Vasn* adipo-cre) específicos para el tejido adiposo. Se aislaron preadipocitos primarios de su tejido adiposo marrón (BAT). Posteriormente, los preadipocitos fueron inmortalizados y diferenciados in vitro hasta adipocitos maduros durante 8 días. La adipogénesis se determinó mediante tinción con Oil Red O, y se midieron los niveles de expresión génica y de proteínas. La eliminación de vasorina disminuyó la acumulación de lípidos en los adipocitos marrones. Los marcadores de adipogénesis como el receptor activado por proliferadores de peroxisomas γ (*Pparg*) y la proteína de unión al potenciador de CCAAT α (*Cebpa*) estuvieron regulados a la baja en las células KO para *Vasn*. Los marcadores de termogénesis como la proteína desacoplante 1 (*Ucp1*), el coactivador 1 α del receptor activado por proliferadores de peroxisomas γ (*Pgc1a*) y el dominio PR que contiene 16 (*Prdm16*) también estuvieron disminuidos en los adipocitos KO. La vasorina regula la adipogénesis y el metabolismo lipídico en los adipocitos marrones. Además, la vasorina podría estar involucrada en la termogénesis, lo cual sería de interés para continuar elucidando su función en el tejido adiposo y el metabolismo sistémico.

Dietary patterns derived by reduced-rank regression and cardiometabolic risk factors: a cross-sectional analysis of the Spanish pediatric cohort IBEROMICS

Víctor Silveira¹, Mireia Bustos^{1,2}, Álvaro Torres-Martos^{1,3}, Gloria Bueno^{2,4}, Rosaura Leis^{3,5}, Pilar De Miguel-Etayo^{2,3}, Rocío Vázquez-Cobela^{3,5}, Augusto Anguita-Ruiz^{3,6}, Concepción M. Aguilera^{1,2,3}, Carmen Piernas¹

¹Department of Biochemistry and Molecular Biology II, School of Pharmacy, "José Mataix Verdú" Institute of Nutrition and Food Technology (INYTA) and Center of Biomedical Research, University of Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, Spain; ²Growth, Exercise, Nutrition and Development (GENUD) Research Group, Institute for Health Research Aragón (IIS Aragón), University of Zaragoza, Spain; ³CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ⁴Pediatric Endocrinology Unit, Facultad de Medicina, Clinic University Hospital Lozano Blesa, University of Zaragoza, Zaragoza, 50009, Zaragoza, Spain; ⁵Unit of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Pediatric Service, Hospital Clínico Universitario de Santiago. Unit of Investigation in Nutrition, Growth and Human Development of Galicia-USC, Pediatric Nutrition Research Group-Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, Spain; ⁶Barcelona Institute for Global Health, ISGlobal, Barcelona, Spain

Grupo: MP22 - Bioquímica de la Nutrición. Implicaciones Terapéuticas

IP: Dra. D^a. Carolina Gómez Llorente (gomezll@ugr.es)

Resumen:

Diet plays a crucial role as a significant risk factor for insulin resistance and childhood metabolic disease, however there are few studies looking at overall dietary patterns (DP) and cardiometabolic disease in the Spanish pediatric population. We aimed to investigate associations between DPs derived by reduced-rank regression (RRR) with cardiometabolic risk factors in the IBEROMICS pediatric cohort. We used data from Spanish children with overweight/obesity (n=866), including biochemical and anthropometric data and lifestyle factors. Dietary data was obtained from two 24h-recalls, covering both weekdays and weekend days. RRR models were used to derive DPs, using a total of 30 food groups and 3 response variables: total sugars, saturated fat, and dietary fiber density. We calculated adherence to each DP and investigated associations between DPs and cardiometabolic risk factors using multivariable linear regression models. The main DP was characterized by high intakes of snacks, olive oil, desserts, sweets/jams, nuts and juices and low intakes of butter/margarine and blue fish, explaining 30% of the total variability in the response variables. In multivariable models, there was a positive association between adherence to this DP and HOMA index ($\beta = 0.006$, SD = 0.002, p = 0.003) and QUICKI index ($\beta = -0.413$, SD = 0.206, p = 0.045). The study of whole DPs can provide valuable information to find combinations of foods that explain cardiometabolic risk in children.

El metaboloma de *Limosilactobacillus fermentum* protege frente a la tumorigénesis colorrectal a través de la vía TLR5-NF-kB-p53

Molina-Tijeras, JA^{1,2}; Ruiz-Malagón, AJ^{1,2}; Hidalgo-García, L^{1,2}; Rodríguez-Sojo, MJ^{1,2}; García-García J^{1,2}; Gbati, L^{1,2}; Diez-Echave, P^{1,2}; Vezza, T^{1,2,3}; López-Escáñez, L^{1,2}; Pérez del Palacio, J⁴; Bañuelos, O⁵; Olivares, M⁵; Rodríguez-Cabezas, ME^{1,2}; Rodríguez-Nogales, A^{1,2}; Gálvez, J^{1,2}

¹Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, España; ²Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs. GRANADA), Granada, España; ³Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España; ⁴Fundación MEDINA, Granada, España; ⁵Biosearch Life, Granada, España

Grupo: MP16 - Inmunomodulación Intestinal

IP: Dr. D. Julio Juan Gálvez Peralta (jgalvez@ugr.es)

Resumen:

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común en todo el mundo y el segundo en cuanto a mortalidad. Para reducir la incidencia de CCR, es importante identificar agentes profilácticos para prevenir su desarrollo en una etapa temprana. En este sentido, se conoce que la microbiota intestinal desempeña un papel crucial en la tumorigénesis colorrectal. Este estudio evalúa el efecto del probiótico *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 en diferentes modelos experimentales de CCR, centrándose en su impacto en el microbioma. El efecto supresor de tumores de *L. fermentum* se evaluó en diferentes modelos experimentales de CCR (azoximetano (AOM) /dextrano sulfato sódico (DSS), *Apc*^{Min/+} y tumores subcutáneos). La microbiota intestinal se evaluó mediante secuenciación del ADN ribosómico 16S. También se ensayó el efecto de *L. fermentum* y su metaboloma (LFCM) en diferentes líneas celulares de CCR, donde se evaluó la proliferación celular y la apoptosis. Además, también se analizó el efecto antitumoral de LFCM *in vivo*. Por último, se llevó a cabo la identificación de las moléculas responsables de su efecto mediante espectrometría de masas por cromatografía líquida (LC-MS/MS). *L. fermentum* redujo significativamente la formación de tumores tanto en ratones *Apc*^{Min/+} como en AOM/DSS, acompañada de una disminución de la expresión de los marcadores implicados en la proliferación tumoral. Además, indujo un aumento en los niveles del gen supresor de tumores p53. El cultivo de células CRC con LFCM suprimió la proliferación celular y promovió significativamente la apoptosis en células tumorales mediante la activación de la vía TLR5-NF-kB-p53. En ratones con aloinjerto, la inyección intratumoral de LFCM consiguió reducir crecimiento del tumor subcutáneo. Finalmente, *L. fermentum* moduló la composición de la microbiota, que se ve alterada debido al proceso tumoral, recuperando la biodiversidad microbiana. Así, *L. fermentum* CECT5716 disminuye el desarrollo de tumores experimentales, revelando así un efecto antiproliferativo y proapoptótico *in vitro* e *in vivo*. Este efecto beneficioso está asociado a sus propiedades inmunomoduladoras. Por tanto, el probiótico *L. fermentum* podría considerarse un enfoque complementario en el tratamiento del CCR en humanos.

Implante de marcapasos sin electrodo en pacientes sometidos a extracción de electrodos de dispositivos de electroestimulación

Garzón, A.^{1,2}; Ferreiro, A.^{1,2}; Rodríguez-Serrano, F.^{1,2}; García, M.^{1,2}; Osuna, A.¹; Palop, E.^{1,2}; Olivencia, L.^{1,2}; Macías Ruiz, R.^{1,2}; Jiménez-Jáimez, J.^{1,2}; Garrido, J. M.^{1,3}

¹Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada, España; ²Departamento de Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España; ³Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Grupo: MPe24 - Nuevas Estrategias Diagnósticas y Terapéuticas en Enfermedades Cardiovasculares Prevalentes

IP: Dr. D. José Manuel Garrido Jiménez (josemgarrido@ugr.es; jmgarridoccv@gmail.com)

Resumen:

El elevado número de implantes de Dispositivos de Electroestimulación Cardíaca Implantables (DECI) conlleva un aumento de las complicaciones relacionadas con los mismos, especialmente las infecciosas, y de los procedimientos destinados a tratar dichas complicaciones. Los marcapasos sin electrodo son una opción terapéutica para la prevención de reinfecciones y complicaciones tras extracción de DECI. Se realiza un estudio descriptivo incluyendo a todos los pacientes intervenidos de extracción de DECI e implante de marcapasos sin cables durante los años 2016 a 2023, recogiendo sus características y los resultados a corto y largo plazo. Se incluyeron un total de 25 pacientes a los cuales se realizó extracción e implante de marcapasos sin electrodo. La indicación de la extracción fue en el 56% de los casos por decúbito, 16% por infección local, 16% por endocarditis, 12% por otras causas. La media de edad fue de 77 años y 72% eran varones. En el 84% de los casos se realizó el implante de marcapasos leadless en el mismo acto quirúrgico. No se presentó ninguna complicación de gravedad ni mortalidad en el período perioperatorio. No se registraron reinfecciones ni mortalidad relacionada con el procedimiento a lo largo del periodo de seguimiento (seguimiento medio de 4.4 años). El uso de marcapasos sin electrodo como alternativa a los marcapasos convencionales tras extracción ha demostrado ser un procedimiento seguro, con baja tasa de complicaciones a corto y largo plazo, con especial importancia en la prevención de complicaciones infecciosas.

Tratamiento endovascular de la aorta ascendente mediante técnica combinada de implante TAVI y TEVAR

Ferreiro, A.^{1,2}; Rodríguez-Serrano, F.^{1,2}; Garzón, A.¹; García, M.^{1,2}; Osuna, A.¹; Palop, E.^{1,2}; Olivencia, L.^{1,2}; Garrido, J. M.^{1,3}

¹Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada, España; ²Departamento de Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España; ³Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Grupo: MPe24 - Nuevas Estrategias Diagnósticas y Terapéuticas en Enfermedades Cardiovasculares Prevalentes

IP: Dr. D. José Manuel Garrido Jiménez (josemgarrido@ugr.es; jmgarridoccv@gmail.com)

Resumen:

La patología aguda de la aorta ascendente presenta una alta morbimortalidad, siendo la principal indicación de tratamiento la cirugía convencional con circulación extracorpórea. El tratamiento endovascular puede ser una opción terapéutica para pacientes con alto riesgo o considerados inoperables de manera convencional. Se realiza un análisis descriptivo de los resultados obtenidos en el tratamiento de pacientes con patología de aorta ascendente tratados mediante técnicas endovasculares en el Servicio de Cirugía Cardiovascular del HU Virgen de las Nieves de Granada. Para ello se utilizó una técnica combinada del implante TAVI y TEVAR. Se recogen un total de 6 pacientes con afectación de aorta ascendente considerados no operables por el alto riesgo quirúrgico. en los que se realizó un abordaje endovascular completo. La intervención fue exitosa en todos los casos. Ninguno de los pacientes presentó complicaciones graves en el período perioperatorio, con un seguimiento de hasta 2 años. El tratamiento endovascular de la patología aguda de la aorta ascendente mediante técnica combinada de implante TAVI y TEVAR permite el tratamiento de pacientes no operables que no pueden ser sometidos a circulación extracorpórea y parada cardiocirculatoria.

Aplicación de un panel NGS para investigar las reacciones adversas antiplaquetarias en pacientes con SCA sometidos a ICP con implantación de STENT

Antúñez-Rodríguez, A.^{1,2}; García-Rodríguez, S.^{1,2}; Pozo-Agundo, A.^{1,2}; Sánchez-Ramos, J.G.^{1,2}; Moreno-Escobar, E.^{1,2}; Triviño-Juárez, J.M.^{1,2}; Martínez-González, L.J.^{1,2}; Dávila-Fajardo, C.L.^{1,2}

¹Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada, España; ²Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

Grupo: MPe05 - Investigación Traslacional en Enfermedades Cardiovasculares

IP: Dr. D. Juan Jiménez Jáimez (jimenez.jaimez@gmail.com)

Resumen:

La terapia antiplaquetaria, el tratamiento de referencia para pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP), es uno de los principales enfoques terapéuticos asociados al desarrollo de reacciones adversas a medicamentos. Aunque numerosos estudios han demostrado que una intervención farmacológica basada en un número limitado de variantes de alta evidencia (principalmente *CYP2C19**2 y *3) puede reducir la incidencia de eventos cardiovasculares adversos (MACEs), estos siguen ocurriendo en tasas variables (10,1% en nuestro caso) a pesar de una prescripción guiada por genotipado preventivo. El objetivo del estudio fue identificar nuevas asociaciones genómicas, no consideradas previamente, que nos ayuden a descifrar las causas genéticas subyacentes a la aparición de MACEs en los 12 meses posteriores a la ICP. Para ello, diseñamos un panel de genes personalizado que incluía tanto genes farmacogenéticos como genes relacionados con la enfermedad cardiovascular. Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico, en el que se incluyeron pacientes que, tras la ICP, recibieron tratamiento con un antiagregante plaquetario (clopidogrel o prasugrel), guiado o no por test genético, entre 2016 y 2022, y que tenían un seguimiento clínico de al menos un año. Se llevó a cabo la secuenciación dirigida en 244 pacientes (109 presentaron un MACE y 135 no) y en 99 controles sin enfermedad cardiovascular. En un primer análisis de asociación, ningún polimorfismo alcanzó significación genómica. Sin embargo, tres nuevas variantes, *ABCA1* (rs2472434), *KLB* (rs17618244) y *ZNF335* (rs3827066), se asociaron sugestivamente con la aparición de eventos secundarios en pacientes con SCA. Estas variantes genéticas intervienen en la regulación de los niveles de HDL plasmático y en el depósito de colesterol. Además, al tratarse de variantes reguladoras, pueden afectar a la expresión de genes cercanos relacionados con la alteración del metabolismo lipídico. Nuestros hallazgos preliminares sugieren nuevas dianas (tanto a nivel génico como de vías) que pueden aumentar la susceptibilidad a la aterosclerosis y, por ende, a MACEs. No obstante, es necesario seguir investigando para aclarar el papel y el impacto de las variantes identificadas antes de que estos resultados puedan incorporarse al proceso de toma de decisiones terapéuticas.

Proteínas β -conglutinas del altramuz azul (*Lupinus angustifolius* L.) como nuevos radiosensibilizadores naturales en cáncer de mama

Julia Escudero-Feliu^{1,6*}, Paula Sánchez Uceta^{1*}, Sandra Ríos Arrabal¹, Sara Moreno-SanJuan^{1,2}, Jose D. Puentes-Pardo^{1,3}, Paula Sánchez-Uceta¹, Angel Carazo Gallego¹, María Isabel Núñez^{1,4,5}, Jose C. Jimenez-Lopez^{6,7} and Josefa León^{1,8}

¹Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), E-18012 Granada, España; ²Servicio de Investigación en Citometría y Microscopía, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Síndrome del intestino irritable, ibs.GRANADA, E-18012 Granada, España; ³Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, España; ⁴Departamento de Radiología y Medicina Física, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España; ⁵Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, España; ⁶Departamento de Estrés, Desarrollo y Señalización Vegetal; Estación Experimental del Zaidín; Español Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), E-18008 Granada, España; ⁷Instituto de Agricultura de la UWA, Universidad de Australia Occidental, Perth 6009 WA, Australia; ⁸Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades del Aparato Digestivo y UNAI, Hospital Universitario San Cecilio, E-18006 Granada, España

**Ambos autores han participado equitativamente en este trabajo de investigación*

Grupo: MP15 - Enfermedades Hepáticas y Cáncer Colorrectal

IP: Dra. D^a. Josefa León López (pepileon@ugr.es)

Resumen:

El cáncer de mama (CM) es un tumor muy extendido y a menudo resistente, en el que la radioterapia (RT) se usa como tratamiento común. Sin embargo, la eficacia de la RT varía, en parte debido a que las células madre cancerígenas (CMCs) causan radiorresistencia intrínseca. Este estudio explora el potencial de las proteínas β -conglutinas del altramuz azul como radiosensibilizadores naturales en modelos in vitro en 2D y 3D, con el objetivo de mejorar la eficacia de la RT. Se purificaron y probaron tres isoformas de la β -conglutina. Las proteínas β -conglutinas, a bajas concentraciones (2,5-10 ng/ μ l), sensibilizaron a las células de CM cuando se combinaron con dosis estándar de RT (4-6 Gy). Los resultados han puesto de manifiesto que estas proteínas atacan selectivamente a las CMCs, preservando las células sanas. Además, también influyeron en la expresión de genes relacionados la regulación del fenotipo *stem*, tales como SIRT1 y FoxO1, aunque el efecto final depende tanto del estado de p53 como de la dosis de RT. Esta investigación propone una estrategia novedosa para mejorar la radioterapia para el CM, lo que podría ofrecer tratamientos valiosos que mejoren los resultados al tiempo que minimizan el daño a las células sanas y reducen la recurrencia.