



**X CONGRESO DE  
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA**

# **LIBRO DE RESÚMENES**

## **CIB2022**

**9, 10 y 11 de febrero de 2022**

Aula Magna, Facultat de  
Medicina i Odontologia de la  
Universitat de València

# PÓSTERES Y COMUNICACIONES ORALES

COMUNICACIONES ORALES, TURNO 1

9 de febrero, 13:00-14:00h

- IDENTIFICATION OF MODIFIER GENES IN DRAVET SYNDROME IN A *Drosophila melanogaster* MODEL. *Martin Carrascosa MC, Galindo Orozco MI.*
- ELABORACIÓN DE UNA HERRAMIENTA DE ANÁLISIS EN R PARA EL ESTUDIO NO INVASIVO DEL CONTROL AUTONÓMICO: FUNDAMENTOS, VALIDACIONES EN HIPERTENSOS Y APLICABILIDAD EN PACIENTES CON COVID PERSISTENTE. *Chao Écija A, Carrasco Gómez D, Dawid Milner MS.*
- INVESTIGANDO EL MECANISMO MOLECULAR SUBYACENTE A LAS ALTERACIONES EN PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN NEURONAL EN RATONES MUTANTES PARA CDH2. *Marín Garnes A.*
- ¿CÓMO INTERPRETAN LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA LAS RADIOGRAFÍAS DE TÓRAX DE PACIENTES CON SOSPECHA DE COVID-19? RESULTADOS BASALES DE UN PROYECTO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA LECTORES INEXPERTOS. *Pérez Laencina M, García Hidalgo C, Hernández Madrid P, Galdo Galián D, Sánchez Canales M, Jiménez Pulido C, Moreno Pastor A, Plasencia Martínez JM, García Santos JM.*
- DYRK1A-MEDIATED FUNCTION IN BRAIN NEUROGENESIS: INTERACTORS AND CELL CYCLE PARAMETERS IN NEURAL PROGENITORS. *Sánchez Pizarro D.*

## PÓSTERES, TURNO 1

9 de febrero, 17:00-18:00h

- TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DESTINADOS A LA MODULACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO ONCOLÓGICO. *López Marín E, Meseguer Naturil R y Ventura López L*
- ANIMALES AL PARO ¿EL FIN DE LA EXPERIMENTACIÓN ANIMAL? *Atienza Muñoz, C*
- IMPLEMENTATION OF PHARMACOGENETICS IN PEDIATRIC ONCOLOGY: A PILOT STUDY. *Meseguer D.<sup>1,2</sup>, Olivera G<sup>1</sup>, Sendra L<sup>1</sup>, Aliño SF<sup>1</sup>, Herrero MJ.<sup>1</sup>*
- ORGANOID TECHNOLOGY IN CANCER MEDICINE. *Miriam Caballero Cerveró*
- ANÁLISIS DE INTENSIDAD DE SEÑAL EN RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL: MÁS ALLÁ DE LO ANATÓMICO. REVISIÓN DE LA LITERATURA. *Clemente García Hidalgo*
- UNDERSTANDING THE ROLE OF CDH2 REGULATING QUIESCENCE IN POSTNATAL NEURAL STEM CELLS. *Mateos-Martínez CM, Mateos-White I, Gil-Sanz C.*

## COMUNICACIONES ORALES, TURNO 2

9 de febrero, 19:00-20:00h

- CARACTERIZACIÓN HISTOPATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO ASOCIADO A INFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR E INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES. *Castillejos Ibáñez F, Martínez Ciarpaglini MC.*
- APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA. *López Rius S, Pinazo-Durán MD.*
- MEJORA DEL PROTOCOLO DEL ENSAYO COMETA ALCALINO PARA EL ANÁLISIS DE LA FRAGMENTACIÓN DEL ADN ESPERMÁTICO. *Soto A.*
- TRASPLANTE ALOGÉNICO CON CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE EN PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA. *Gonzalez Bisquert M, Sanz Caballer J, Montor J, Balaguer-Rosell A.*

- LAS METALOPROTEINASAS DE MATRIZ (MMPs) EJERCEN UN PAPEL RELEVANTE EN LA LEUCEMIA INFANTIL. *Ortiz-Placín C.*
- ENFERMEDADES QUE ESTÁN LLAMANDO A LAS PUERTAS DE EUROPA. *Rey, I. y Alonso, J.M.*
- LOW DOSES OF BPA INDUCE HEPATOTOXICITY THROUGH OXIDATIVE STRESS, INFLAMMATION AND APOPTOSIS IN LONG EVANS PREGNANT RATS AND ITS PERINATAL EFFECT ON PND6 OFFSPRING. *Beatriz Linillos-Pradillo<sup>1\*</sup>, Lisa Rancan<sup>1</sup>, Sergio Damián Paredes-Royano<sup>2</sup>, Lara Miguélez-Salas<sup>2</sup>, Hassana Idrissi<sup>2</sup>, Margaret Schlumpf<sup>3</sup>, Walter Lichtensteiger<sup>3</sup>, Elena Vara<sup>1</sup> and J.A.F. Tresguerres<sup>2</sup>*
- EFECTO DEL EJERCICIO DE FUERZA EN LOS FACTORES DE CRECIMIENTO NEUROPROTECTORES EN PERSONAS ADULTAS MAYORES: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA. *Rodríguez-Gutiérrez, E.*
- COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME AND RISK FACTORS IN ADULT POPULATION: A SYSTEMATIC REVIEW. *S. Barreda, R. Ugarte, M. Ceretta*

- DIFERENCIAS EN LA DETECCIÓN DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS PRESCRITOS EN EL DOLOR CRÓNICO. ESTUDIO EXPLORATORIO CON PERSPECTIVA DE SEXO. *López A, López A, Jiménez F, Barrachina J, Escorial M, Margarit C, Peiró A*
- ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES HISTOLÓGICAS ACONTECIDAS TRAS UN INFARTO DE MIOCARDIO EN LA PARED DE LA ARTERIA CORONARIA DESCENDENTE ANTERIOR. *Arnal-Forné M, Blázquez-Bujeda A, Rios-Navarro C, Ortega M, Gavara J, Marcos-Garcés V, Chorro FJ, Bodi V, Ruiz-Saurí A*
- APLICACIONES BIOMÉDICAS DE LA CUERNA DE CIERVO, ENFOCADO A ONCOLOGÍA. *Arce García JA.*
- LA TEORÍA DE LA CÉLULA MADRE CANCEROSA: TET3 EN EL DESARROLLO DE GLIOBLASTOMAS. *Samper-Llavador D, Lozano-Ureña A, Pinedo-Serrano A, Jiménez-Villalba E, Terrón SR.*
- EFICACIA DEL LÁSER DE BAJA POTENCIA EN EL POSTOPERATORIO DE LA CIRUGÍA DE TERCEROS MOLARES - REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS. *Kemcha N, Ferreira González F, Cobo Vázquez C, Meniz García C, Leco Berrocal I.*

## IDENTIFICATION OF MODIFIER GENES IN DRAVET SYNDROME IN A *Drosophila melanogaster* MODEL.

*Martin Carrascosa MC, Galindo Orozco MI.*

*Escuela Técnica Superior de Ingeniería Agronómica y del Medio Natural, Universidad Politécnica de Valencia, España. UPV-CIPF Joint Unit Disease Mechanisms and Nanomedicine, España.*

### INTRODUCTION

Epilepsy is a common chronic neurological disorder, which threatens the health of approximately 50 million people, since the available treatments are not fully adequate. We will focus on Dravet Syndrome (DS), a severe type of childhood-onset epilepsy, characterized by myoclonic seizures and prolonged tonic-clonic seizures. It is caused by de novo heterozygous mutations in the SCN1A gene which codes for the alpha subunit of Nav1.1 channel (Steel et al., 2017). Although, patients with similar mutations in SCN1A, which result in a similar loss of function, can suffer large differences both phenotypically and in terms of clinical outcome, thus complicating an effective clinical prognosis (de Lange et al., 2020). Accordingly, our hypothesis suggests that there are modifier genes which influence SCN1A expression, although they segregate independently. This is supported by other experimental studies carried out in similar pathologies (Kearney, 2011). Subsequently, we have chosen six possible modifier genes: CLCN1, CACNA1A, CHRNB2, KCNQ3, CHRNA4 and PAX6 (Hernández, 2019).

We have used as a model *Drosophila melanogaster* presenting the para<sup>bss1</sup> variation of the para gene, being this the homologue of SCN1A. The epileptic phenotypes given by the bss1 mutation cannot be completely repressed by pharmacological treatment, similarly to what happens in DS. Gene silencing via RNA interference and the GAL4/UAS system have been utilized to obtain phenotypes with repressed expression of fly homologues of the human genes of interest.

### MATERIALS AND METHODS

The experiments developed comprise a RT-qPCR to validate the GAL4/UAS silencing system, a flight test, a negative geotaxis test and a posteriori locomotion assay of the *Drosophila* homolog of PAX6 gene. ANOVA and Krustal-Wallis are selected for the analysis of the results.

### RESULTS

There was significant silencing of the homologous genes of *Drosophila* -ClC- $\alpha$ , cac, nAChR $\alpha$ 1, KCNQ, nAChR $\alpha$ 4 and toy- through the GAL4/UAS system. The silencing of ClC- $\alpha$  functioned as an enhancer of crisis behavior upon the para bss1 phenotype. While KCNQ repression had a suppressor effect upon crisis behavior, it diminished the distance flown by *Drosophila* in the flight test. Besides, the silencing of the toy gene made the para bss1 phenotype more prone to seizures and worsened the results of the control in the negative geotaxis and flight assay. Thus, a complementary locomotion test was performed and the phenotype was characterized as less mobile but more thigmotactic. Finally, the genes which gave less conclusive results were cac, nAChR $\alpha$ 1 and nAChR $\alpha$ 4.

## DISCUSSION / CONCLUSION

As in other genetic neurodegenerative diseases, modifier genes play a relevant role in the progression and outcome of DS. In this project, the *Drosophila* homolog genes identified that seem to have a greater relevance on the syndrome are *CLC- $\alpha$* , *KCNQ* and *toy*. The specificity of *CLC- $\alpha$*  makes it a candidate as an epileptic seizure modifier and the silencing of *KCNQ* is a tool for suppressing the *parabss1* phenotype. However, the repression of *toy* potentiates the phenotype. Therefore, the human homologs of these genes-*CLCN1*, *KCNQ3* and *PAX6*, respectively- could be used in the future in the diagnosis and as therapeutic targets of Dravet syndrome.

## BIBLIOGRAPHY

- DE LANGE, I. M.; MULDER, F.; VAN 'T SLOT, R.; SONNSMA, A. C. M.; VAN KEMPEN, M. J. A.; NIJMAN, I. J.; ERNST, R. F.; KNOERS, N. V. A. M.; BRILSTRA, E. H. & KOELEMAN, B. P. C. (2020). Modifier genes in *SCN1A*-related epilepsy syndromes. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 8(4), e1103. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/mgg3.1103>
- HERNÁNDEZ, M. (2019). Estudio de genes modificadores para el Síndrome de Dravet en *Drosophila melanogaster*. Trabajo Fin de Grado. Universitat Politècnica de València.
- KEARNEY, J. A. (2011). Genetic modifiers of neurological disease. *Current Opinion in Genetics & Development*, 21(3), 349–353. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2010.12.007>
- STEEL, D.; SYMONDS, J. D.; ZUBERI, S. M. & BRUNKLAUS, A. (2017). Dravet syndrome and its mimics: Beyond *SCN1A*. *Epilepsia*, 58(11), 1807–1816. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/epi.13889>

# ELABORACIÓN DE UNA HERRAMIENTA DE ANÁLISIS EN R PARA EL ESTUDIO NO INVASIVO DEL CONTROL AUTONÓMICO: FUNDAMENTOS, VALIDACIONES EN HIPERTENSOS Y APLICABILIDAD EN PACIENTES CON COVID PERSISTENTE.

*Chao Écija A, Carrasco Gómez D, Dawid Milner MS.*

*Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga; Unidad de Neurofisiología del Sistema Nervioso Autónomo del CIMES, Universidad de Málaga, España.*

## INTRODUCCIÓN

La evaluación no invasiva del control autonómico genera un especial interés dentro del campo de la neurofisiología dado su potencial para establecer posibles correlaciones clínicas en el estudio de la disautonomía. En el contexto de pandemia en el que nos encontramos actualmente, cabe indicar que ha cobrado especial relevancia la aparición de casos de taquicardia postural ortostática (POTS) en pacientes con COVID persistente, aunque se conoce muy poco al respecto.

Se han descrito diversas técnicas en la literatura para realizar este tipo de análisis, de las cuales son de especial importancia los algoritmos de análisis espectral de señales y de la sensibilidad barorreceptora en el dominio de la frecuencia. Sin embargo, pocos son los programas y paquetes disponibles en el entorno de programación R destinados a este ámbito neurofisiológico tan específico. En este trabajo, nos proponemos en primer lugar el desarrollo de un programa en lenguaje R que permita realizar esta evaluación, basándonos en modelos de vectores autorregresivos, y que permita la identificación de las propiedades espontáneas del control autonómico en este tipo de pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de los algoritmos necesarios a introducir en el programa, divididos en tres categorías principales: algoritmos de preprocesamiento de los registros, de estimación y validación de los modelos autorregresivos, y algoritmos para el análisis de estos modelos en el dominio de la frecuencia. Una vez seleccionados, los algoritmos se computaron en R, desarrollando así un programa que permite el análisis del control autonómico. El programa se validó con registros ECG y de presión arterial continua latido a latido incruenta, obtenidos de pacientes hipertensos ( $n = 6$ ) y normotensos ( $n = 4$ ) durante sesiones de control y de test de mesa basculante. Se empleó también para realizar el análisis autonómico de pacientes con POTS inducido por COVID persistente.



## RESULTADOS

El programa ha permitido el estudio de la modulación barorrefleja en los pacientes analizados durante las sesiones descritas, demostrando una disminución significativa ( $p < 0.05$ ) de la magnitud de la sensibilidad barorreceptora en hipertensos con respecto a los normotensos. El programa ha permitido también la identificación de las características del control autonómico en pacientes con POTS, evidenciando una disminución muy marcada de la modulación vagal (77,55%) y simpática (60,85%) con respecto a niveles basales.

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

El análisis espectral que realiza nuestro programa permite la evaluación de la función simpática, vagal y de la sensibilidad barorreceptora de pacientes sanos y con posible disautonomía. Este programa a su vez ha permitido describir también los cambios autonómicos en pacientes con POTS secundario a COVID persistente. Proponemos por tanto que pueda ser usado como herramienta de análisis para la evaluación autonómica de este tipo de pacientes, lo que permitirá generar más conocimiento sobre las características de las distintas manifestaciones de la disautonomía para mejorar el tratamiento y calidad de vida de nuestros pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dani, M., Dirksen, A., Taraborrelli, P., Torocastro, M., Panagopoulos, D., Sutton, R., & Lim, P. B. (2021). Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clinical medicine (London, England)*, 21(1), e63–e67.
2. Barbieri, R., Parati, G., & Saul, J. P. (2001). Closed- versus open-loop assessment of heart rate baroreflex. *IEEE engineering in medicine and biology magazine : the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society*, 20(2), 33–42.
3. Takalo, R., Saul, J. P., & Korhonen, I. (2004). Comparison of closed-loop and open-loop models in the assessment of cardiopulmonary and baroreflex gains. *Methods of information in medicine*, 43(3), 296–301.
4. Faes, L., Porta, A., Antolini, R., & Nollo, G. (2004). Role of causality in the evaluation of coherence and transfer function between heart period and systolic pressure in humans. In A. Murray (Ed.), *Computers in Cardiology* (Vol. 31, pp. 277-280).

# ANÁLISIS DEL MECANISMO MOLECULAR ASOCIADO A LOS DEFECTOS DE PROLIFERACIÓN Y ESPECIFICACIÓN NEURONAL EN RATONES MUTANTES CONDICIONALES DE CDH.

*Marín Garnes A.*

*Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Valencia, Valencia.*

## INTRODUCCIÓN

Las células de glía radial (RGCs), durante el desarrollo embrionario, producen todas las neuronas de proyección y macroglía que conforman la neocorteza madura. Este proceso está regulado por múltiples mecanismos para asegurar la correcta formación y función de esta estructura, encargada de ejecución de funciones superiores como el lenguaje o el aprendizaje en humanos. Algunos trabajos han demostrado la implicación de moléculas de adhesión celular (CAMs) como cadherinas, nectinas u otras relacionadas, como la afadina, en el control del desarrollo neocortical. En concreto, en mutantes carentes en neocorteza de estas proteínas se observa una sobreproliferación de las RGCs y un aumento en la producción de neuronas de capas altas (ULNs) por la disrupción de las uniones adherentes (AJs) entre dichas RGCs (Gil-Sanz et al., 2014). Sin embargo, los mecanismos moleculares subyacentes a estos defectos en proliferación y diferenciación de los progenitores neuronal no son conocidos. Con este trabajo se ha intentado aportar luz a esta cuestión, estudiando la posible implicación en la generación de este fenotipo de dos vías de señalización importantes durante el desarrollo, como son la de Sonic Hedgehog (SHH) y la de Notch.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para determinar los mecanismos moleculares implicados en este fenotipo, se ha realizado un trabajo de investigación en el que se han seleccionado genes candidatos involucrados en dos vías de señalización altamente relacionadas con el desarrollo neocortical y con las AJs que forman estas proteínas: SHH y Notch. Posteriormente, se han evaluado las diferencias de expresión de estos genes, mediante un T-test paramétrico con muestras no emparejadas, entre ratones defectivos de cadherina 2 (Cdh2) y sus controles por PCR cuantitativa (qPCR) para conocer si existe alguna diferencia significativa que pueda relacionarse con las alteraciones observadas en los organismos mutantes.

## RESULTADOS

Los datos obtenidos en este trabajo apuntan hacia la existencia de alteraciones en la expresión de genes implicados en dichas vías de señalización. Se han encontrado diferencias significativas en los niveles de expresión de factores involucrados en la vía de SHH, como son el factor de transcripción Gli1 y el gen diana de la ruta Fgf15. Además, otros factores implicados en cada una de las vías de señalización estudiadas muestran una tendencia a la expresión diferencial entre los ratones mutantes condicionales (cKO) de Cdh2 y sus controles. En ambos casos, los resultados podrían evidenciar una mayor activación de las vías de señalización.

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

Evidencias previas implican a la vía de Notch en la inhibición de la expresión de genes proneurales y el mantenimiento de la indiferenciación de los progenitores (Gaiano et al., 2000), mientras que otros trabajos relacionan una mayor activación de la vía de señalización de SHH con una sobreproducción de progenitores que producen, sobre todo, ULNs (Yabut et al., 2016). Con los resultados obtenidos, se podría considerar que los defectos en proliferación de los progenitores y la sobreproducción de ULNs observada en los cKO de *Cdh2* puede ser debida a alteraciones en las dos vías de señalización y, en concreto, a una mayor actividad de estas.

## BIBLIOGRAFÍA

Gil-Sanz, C., Landeira, B., Ramos, C., Costa, M. R., & Müller, U. (2014). Proliferative defects and formation of a double cortex in mice lacking *Mltt4* and *Cdh2* in the dorsal telencephalon. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 34(32), 10475–10487. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1793-14.2014>

Gaiano, N., Nye, J. S., & Fishell, G. (2000). Radial glial identity is promoted by Notch1 signaling in the murine forebrain. *Neuron*, 26(2), 395–404. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)81172-1](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)81172-1)

Yabut, O. R., Ng, H. X., Fernandez, G., Yoon, K., Kuhn, J., & Pleasure, S. J. (2016). Loss of *Suppressor of Fused* in Mid-Corticogenesis Leads to the Expansion of Intermediate Progenitors. *Journal of developmental biology*, 4(4), 29. <https://doi.org/10.3390/jdb4040029>

# ¿CÓMO INTERPRETAN LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA LAS RADIOGRAFÍAS DE TÓRAX DE PACIENTES CON SOSPECHA DE COVID-19? RESULTADOS BASALES DE UN PROYECTO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA LECTORES INEXPERTOS.

*Pérez Laencina M, García Hidalgo C, Hernández Madrid P, Galdo Galián D, Sánchez Canales M, Jiménez Pulido C, Moreno Pastor A, Plasencia Martínez JM, García Santos JM*

*Facultad de Medicina, Universidad de Murcia. Servicio de Radiología, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia.*

## INTRODUCCIÓN

Este trabajo se centra en el rendimiento basal de estudiantes de medicina (EM) en la interpretación de radiografías de tórax (RxT) de pacientes con sospecha de COVID-19 dentro de un proyecto en marcha que evaluará el impacto de la Inteligencia Artificial (IA) en profesionales sanitarios con distinto grado de experiencia, desde EM hasta radiólogos expertos. El objetivo de esta primera evaluación es determinar la concordancia de estudiantes y residentes de radiología con el estándar de referencia en la lectura convencional.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Tras un breve seminario, cuatro EM (dos EM5º y dos EM6º) y dos médicos residentes de Radiología (MIRR, una R2 y una R3) interpretaron 114 RxT de pacientes con sospecha de neumonía por COVID-19, en las cuales dos radiólogas expertas habían coincidido interpretando todas las variables radiológicas (estándar de referencia). La RxT se dividió en seis campos pulmonares. Los observadores determinaron en cada uno si estaban afectados (sí/no) y cómo (índice Brixia-IB), además de la probabilidad global de neumonía por COVID-19 (Sí-probable/NO-improbable). Las concordancias con el estándar de referencia se analizaron con la Kappa de Cohen y el rendimiento diagnóstico con la Curva Operativa del Receptor-ROC y el test de DeLong.

## RESULTADOS

1. Concordancias: Por campos oscilaron entre 0,866 y 0,662 para las MIRR y entre 0,768-0,409 para los EM. Para la probabilidad de neumonía: R2: 0,756, IC-95% 0,638-0,874; R3: 0,786, IC-95% 0,672-0,901; EM5-1: 0,678, IC-95% 0,541-0,814; EM5-2: 0,540, IC-95% 0,385-0,695; EM6-1: 0,490, IC-95% 0,333-0,647; EM6-2: 0,471, IC-95% 0,310-0,632. Para el IB: R2: 0,898, IC-95% 0,818-0,939; R3: 0,93, IC-95% 0,899-0,951; EM5-1: 0,851, IC-95% 0,755-0,906; EM5-2: 0,813, IC-95% 0,740-0,868; EM6-1: 0,876, IC-95% 0,824-0,913; EM6-2: 0,788, IC-95% 0,706-0,849.

2. Rendimiento diagnóstico: En las MIRR (R2: AUC 0,887, IC-95% 0,814-0,939; R3: AUC 0,894, IC-95% 0,822-0,944) fue mayor que en los EM5 (EM5-1: AUC 0,837, IC-95% 0,756-0,900; EM5-2: AUC 0,759, IC-95% 0,669-0,834) y las EM6 (EM6-1: AUC 0,752, IC-95% 0,662-0,829; EM6-2: AUC 0,737, IC-95% 0,645-0,815). Las diferencias fueron estadísticamente significativas entre las MIRR y las EM6 (R2/EM6-1 P = 0,0039, R2/EM6-2 P = 0,0009, R3/EM6-1 P < 0,0001, R3/EM6-2 P =

0,0001), entre las MIRR y el EM5-2 (R2/EM5-2 P = 0,0047, R3/EM5-2 P = 0,0009) y entre el EM5-1 y las EM6 (EM5-1/EM6-1 P = 0,0409, EM5-1/EM6-2 P = 0,0308).

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

La concordancia con el estándar de referencia y el rendimiento diagnóstico en las MIRR fue, en general, significativamente mayor que en los EM. Estos resultados establecen el punto de partida desde el que evaluar el impacto de un algoritmo de IA en observadores de experiencia diferente, entre los que los EM representan el nivel más bajo y los MIRR uno más alto aunque inferior al de radiólogos expertos. La RxT es la primera prueba radiológica en pacientes con sospecha de COVID-19 y supone una gran presión en picos pandémicos. Un algoritmo de IA que pueda equiparar a todos los lectores en esta circunstancia, permitirá cribar pacientes aliviando la carga del Servicio de Radiología, lo que determinaremos en las etapas siguientes de nuestro proyecto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Chamorro, E., Díez Tascón, A., Ibáñez Sanz, L., Ossaba Vélez, S. y Borrueal Nacenta, S. (2021). Diagnóstico radiológico del paciente con COVID-19. *Radiología*, 63(1), 56-73. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.11.001>
2. Rangarajan, K., Muku, S., Garg, A. K., Gabra, P., Shankar, S. H., Nischal, N., Soni, K. D., Bhalla, A. S., Mohan, A., Tiwari, P., Bhatnagar, S., Bansal, R., Kumar, A., Gamanagati, S., Aggarwal, R., Baitha, U., Biswas, A., Kumar, A., Jorwal, P., ... Arora, C. (2021). Artificial Intelligence-assisted chest X-ray assessment scheme for COVID-19. *European Radiology*, 31(8), 6039–6048. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07628-5>
3. Mushtaq, J., Pennella, R., Lavalle, S., Colarieti, A., Steidler, S., Martinenghi, C. M. A., Palumbo, D., Esposito, A., Rovere-Querini, P., Tresoldi, M., Landoni, G., Ciceri, F., Zangrillo, A., y De Cobelli, F. (2021). Initial chest radiographs and artificial intelligence (AI) predict clinical outcomes in COVID-19 patients: analysis of 697 Italian patients. *European Radiology*, 31(3), 1770–1779. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07269-8>

# DYRK1A-MEDIATED FUNCTION IN BRAIN NEUROGENESIS: INTERACTORS AND CELL CYCLE PARAMETERS IN NEURAL PROGENITORS.

*Sánchez Pizarro, D.*

*Instituto de Biología Molecular de Barcelona.*

## INTRODUCCIÓN

DYRK1A is a kinase codified on human chromosome 21, within the Down syndrome critical region. It regulates proliferation, neurogenesis, cell death and synaptic plasticity. Loss-of-function mutations in DYRK1A gene leads to DYRK1A haploinsufficiency syndrome, a disorder that exhibits developmental delay, microcephaly, and epileptic seizures. In the embryo, the increase in Dyrk1a gene dosage negatively regulates cell cycle progression in neural progenitors by controlling the levels of Cyclin D and p27kip1. DYRK1A phosphorylates and interacts with a variety of proteins, inducing degradation or stabilization, regulating many different cell processes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Here, we assess the impact of DYRK1A loss-of-function in two mouse models: a complete heterozygous mutant that models the human syndrome and a neural specific conditional Dyrk1a KO mouse. Here we have validated DOCK7 and LZTS1 as DYRK1A interactors by immunoprecipitation and analyzed the cell cycle profile of neural progenitors from mutant and control mouse embryos by FACS and thymidine analogue injections.

## RESULTADOS

Our results suggest that Dyrk1a loss-of-function shortens G1-phase and elongates the S-phase in cortical neural progenitors, which could underlie the changes in neuron production observed in the cerebral cortex of the two Dyrk1a mutants analyzed. DOCK7 and LZTS1 were validated as DYRK1A interactors in neural progenitor. Dyrk1a haploinsufficiency does not alter the protein levels of those molecules suggesting that DYRK1A does not induce protein degradation or stabilization as it does with other substrates.

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

These results correspond to the phenotypes observed in DYRK1A overexpression mouse models. Altogether our results contribute to understanding the developmental role of DYRK1A in the dorsal telencephalon.

## BIBLIOGRAFÍA

- Arbones ML, Thomazeau A, Nakano-Kobayashi A, Hagiwara M, Delabar JM. DYRK1A and cognition: A lifelong relationship. Vol. 194, Pharmacology and Therapeutics. Elsevier Inc.; 2019. p. 199–221.
- Najas S, Arranz J, Lochhead PA, Ashford AL, Oxley D, Delabar JM, et al. DYRK1A-mediated Cyclin D1 Degradation in Neural Stem Cells Contributes to the

- Neurogenic Cortical Defects in Down Syndrome. *EBioMedicine*. 2015 Feb 1;2(2):120–34.
- Fotaki V, Martínez De Lagrán M, Estivill X, Arbonés M, Dierssen M. Haploinsufficiency of Dyrk1A in mice leads to specific alterations in the development and regulation of motor activity. *Behav Neurosci*. 2004 Aug;118(4):815–21.

## PÓSTERES, TURNO 1 (miércoles 9 de febrero; 17:00-18:00)

### LOW DOSES OF BPA INDUCE HEPATOTOXICITY THROUGH OXIDATIVE STRESS, INFLAMMATION AND APOPTOSIS IN LONG EVANS PREGNANT RATS AND ITS PERINATAL EFFECT ON PND6 OFFSPRING.

Beatriz Linillos-Pradillo<sup>1\*</sup>, Lisa Rancan<sup>1</sup>, Sergio Damián Paredes-Royano<sup>2</sup>, Lara Miguélez-Salas<sup>2</sup>, Hassana Idriss<sup>2</sup>, Margaret Schlumpf<sup>3</sup>, Walter Lichtensteiger<sup>3</sup>, Elena Vara<sup>1</sup> and J.A.F. Tresguerres<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Biochemistry and Molecular biology, School of Medicine, Complutense University of Madrid, Spain. <sup>2</sup>Department of Physiology, School of Medicine, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain. <sup>3</sup>GREEN Tox, Zurich.

#### INTRODUCCIÓN

Bisphenol A (BPA) is a phenolic compound widely used in industry. Monomers of BPA can be released and enter the food chain, resulting in continuous and unavoidable low-dose human exposure. In addition, the fetus is extremely sensitive to chemical exposure and increases the risk of developing diseases later in adulthood. The aim of this study is to explore whether BPA induces hepatotoxicity by generating liver oxidative stress, inflammation and apoptosis in pregnant rats. Furthermore, whether this effect is observed in PND6 offspring.

#### MATERIAL Y MÉTODOS.

27 Long Evans rats were randomly distributed according to oral treatment: Control, BPA 0.036 mg/kg; and BPA 3.6 mg/kg. The levels of antioxidant enzymes (CAT, SOD, GR, GPx and GST), glutathione system (GSH/GSSG) and damage markers (MDA, LPO, NO, 8-OHdG) were measured using colorimetric methods. Inducers of oxidative stress (Ho1d, iNOS, eNOS), inflammation (IL-1 $\beta$ ) and apoptosis (AIF, BAX, Bcl-2 and BCL-XL) were measured by qRT-PCR and Western blotting in liver of pregnant dams and PND6 offspring.

#### RESULTADOS.

A significant reduction in activity of antioxidant enzymes and increased lipid and DNA damage, increased markers of oxidative stress, inflammation and proapoptotic factors in pregnant dams and PND6 offspring treated with the low dose of BPA 0.036 mg/kg. This effect is not dose-dependent.

#### DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

Low doses of BPA cause hepatotoxicity in pregnant dams and have a perinatal effect on PND6 offspring after increasing oxidative stress levels, triggering an inflammatory response and



apoptosis pathways in the liver, the organ responsible for detoxification of this endocrine disruptor.

## BIBLIOGRAFÍA

Acaroz, U., Ince, S., Arslan-Acaroz, D., Gurler, Z., Demirel, H. H., Kucukkurt, I., Eryavuz, A., Kara, R., Varol, N., & Zhu, K. (2019). Bisphenol-A induced oxidative stress, inflammatory gene expression, and metabolic and histopathological changes in male Wistar albino rats: Protective role of boron. *Toxicology Research*, 8(2), 262-269. <https://doi.org/10.1039/c8tx00312b>

Jiang, Y., Xia, W., Zhu, Y., Li, X., Wang, D., Liu, J., Chang, H., Li, G., Xu, B., Chen, X., Li, Y., & Xu, S. (2014). Mitochondrial dysfunction in early life resulted from perinatal bisphenol A exposure contributes to hepatic steatosis in rat offspring. *Toxicology Letters*, 228(2), 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.04.013>

Peerapanyasut, W., Kobroob, A., Palee, S., Chattipakorn, N., & Wongmekiat, O. (2019). Activation of sirtuin 3 and maintenance of mitochondrial integrity by N-acetylcysteine protects against bisphenol A-induced kidney and liver toxicity in rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2). <https://doi.org/10.3390/ijms20020267>

Sewelam, A. S., & Mokhtar, H. (2019). Effect of Perinatal Exposure to Low Dose Bisphenol A on Hepatic and Renal Tissues of Male Albino Rat Offspring: Histological, Immunohistochemical and Morphometric Studies. *Egyptian Journal of Histology*, 42(4), 974-1000. <https://doi.org/10.21608/ejh.2019.11296.1108>

# TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DESTINADOS A LA MODULACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO ONCOLÓGICO

*López Marín E, Meseguer Naturil R y Ventura López L*

*Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia.*

## INTRODUCCIÓN

El dolor crónico oncológico es un fenómeno que interfiere significativamente en la calidad de vida en un número elevado de pacientes. El tratamiento actual más exitoso para la modulación del dolor se basa en la utilización de opioides. Sin embargo, estos medicamentos provocan una serie de efectos secundarios intolerables que, en ocasiones, derivan en dependencia y adicción. Por ello, se realizó una revisión bibliográfica donde se recopilaron los principales tratamientos farmacológicos alternativos a los opioides convencionales con el objetivo de evaluar su eficacia y seguridad en la modulación del dolor crónico oncológico. El análisis de cada uno de ellos se centró en la capacidad de reducir el dolor, la suficiencia del medicamento y los efectos adversos derivados.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Embase, Pubmed, Scopus y Web of Science. La estrategia de búsqueda se construyó con las palabras clave "opioid", "chronic pain", "cancer" y "neoplasm", recopilando los registros obtenidos hasta el 25 de noviembre de 2021. Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: 1) ensayos clínicos aleatorizados, 2) publicados desde 2017, 3) estudios realizados en pacientes oncológicos, 4) que contengan una valoración cualitativa/cuantitativa del dolor. Se excluyeron aquellos artículos: 1) publicados en un idioma diferente al inglés o español, 2) que fuesen revisiones bibliográficas, 3) sin acceso al texto completo, 4) evaluaran tratamientos no farmacológicos u opioides convencionales. Tras aplicar los criterios de selección establecidos, se escogieron los 11 ensayos principales de la revisión.

## RESULTADOS

Los estudios se clasificaron en tres bloques correspondientes a las actuales líneas de investigación en este ámbito. El primero consistía en el alivio del dolor postquirúrgico, para el cual se encontraron diferentes medicamentos: dexmedetomidina (ansiolítico), lidocaína (anestésico), bupivacaína (anestésico), ibuprofeno (AINE<sup>1</sup>) y Nefopam (analgésico), algunos de los cuales disminuyeron notablemente la intensidad de dolor. El segundo bloque se centraba en la incorporación del uso de cannabinoides como adyuvantes en la terapia basada en opioides clásicos, los cuales demostraron una reducción significativa del dolor únicamente en la población estadounidense del estudio. Finalmente, el tercero se basaba en la búsqueda de nuevos opioides obtenidos por síntesis química: el Cebranopadol y la combinación de oxicodona/naloxona de liberación prolongada. Ambos dieron buenos resultados tanto en la reducción del dolor como en la suficiencia del tratamiento. La oxicodona/naloxona fue el único fármaco que redujo significativamente los efectos secundarios derivados del tratamiento.

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

El 60% de los tratamientos analizados cumplieron con el objetivo de reducción del dolor crónico oncológico, sin embargo, únicamente el 18.2% podrían ser utilizados por sí solos, sin necesidad

de combinarlos con otros medicamentos. Tan solo el 11.1% de los tratamientos evaluados consiguieron reducir los efectos secundarios mejorando la calidad de vida de los pacientes. Considerando estos resultados, los opioides modificados químicamente son los medicamentos más relevantes para potenciar la acción analgésica en la modulación del dolor oncológico, siendo posible su futura utilización en la clínica. Sin embargo, se destaca la necesidad de seguir investigando en este ámbito debido a las limitaciones encontradas en los ensayos revisados.

## BIBLIOGRAFÍA

Amato, F., Ceniti, S., Mameli, S., Pisanu, G. M., Vellucci, R., Palmieri, V., Consoletti, L., Magaldi, D., Notaro, P., & Marcassa, C. (2017). High dosage of a fixed combination oxycodone/naloxone prolonged release: efficacy and tolerability in patients with chronic cancer pain. *Supportive Care in Cancer*, 25(10), 3051-3058. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3709-5>

Bluglass, K., Bonica, J., Brasseur, L., Chidomere, E. C., de Souza, L. J., Dittmer, P., Dunayevsky, I., Foley, K., & Hemminki, L. (1984). Cancer Pain Relief. En *World Health Organization Meeting on Comprehensive Management of Cancer Pain* (Vol. 1, Número 1).

Del Arco, J. (2015). Curso básico sobre dolor. Tema 1. Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico. *Farmacia Profesional*, 29(1), 36-43.

Eerdeken, M. H., Kapanadze, S., Koch, E. D., Kralidis, G., Volkens, G., Ahmedzai, S. H., & Meissner, W. (2019). Cancer-related chronic pain: Investigation of the novel analgesic drug candidate cebranopadol in a randomized, double-blind, noninferiority trial. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 23(3), 577-588. <https://doi.org/10.1002/ejp.1331>

<sup>1</sup> AINE: Antiinflamatorio No Esteroideo.

# S. IMPLEMENTATION OF PHARMACOGENETICS IN PEDIATRIC ONCOLOGY: A PILOT STUDY.

Meseguer D.<sup>1,2</sup>, Olivera G<sup>1</sup>, Sendra L<sup>1</sup>, Aliño SF<sup>1</sup>, Herrero MJ.<sup>1</sup>

*Medical research institute Hospital La Fe (IIS La Fe), Valencia, Spain. Pharmacology Dpt. University of Valencia*

## INTRODUCTION.

In pediatric oncology, chemotherapeutic treatment should be adjusted even more so than in other pathologies, since surviving children have a long-life span in which it is crucial to minimize the sequelae of toxicity. Therefore, Pharmacogenetics is aimed to increase the efficacy and diminish toxicity by means of the genetic information of each patient to achieve precision personalized medicine.

## MATERIALS AND METHODS.

A panel of 39 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) was designed covering all those with the highest level of scientific-clinical evidence in relation to the most frequently used chemotherapy drugs in pediatric cancer. To achieve it, Drug Labels from regulatory agencies (mainly FDA and EMA) of each drug, Clinical Implementation Guidelines from international consortiums and level 1-2 "clinical annotations" from Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) were consulted. A total of 275 patients who gave their informed consent in the context of the research project funded by Fundación Mutua Madrileña-Ayudas Investigación en Salud 2016 (approved by La Fe Ethics Committee and corresponding authorities) were enrolled in our study. Peripheral blood samples were collected, and a DNA extraction was carried out by means of a commercial mini columns kit (Qiagen Blood DNA). DNA samples were sent to CEGEN Nodo (Santiago de Compostela) to be genotyped with the SNP panel "VIP Onco" designed by the authors. The genotyping was performed in triplicates for each sample by means of the MassArray device (Agena Bioscience), which is based in Mass Spectrometry for deciphering the nucleotides at each interrogated point. The results were studied to elaborate an individualized report.

## RESULTS.

The reports include a color code which shows the level of attention for the specific drugs in each patient. While green color means there is not a problematic variant in the SNPs studied, amber means there is at least one problematic SNP with a level of evidence 2 (according to PharmGKB). In the case of red color, the problematic variant shown has a level of evidence 1, it is a warning in the Drug Label or Clinical Implementation Guideline. The model of pharmacogenetic report used is protected in the intellectual property registry by IIS La Fe and Universitat de Valencia. Analyzed data shows that 12% of the patients present red color (focused on Azathioprine) and 100% present amber color (demonstrates that all the patients in our cohort study can benefit from a pharmacogenetic recommendation). Consequently, these findings are accompanied in the report with a recommendation of dose adjustment or a change of the current treatment.

## DISCUSSION AND CONCLUSIONS.

Pharmacogenetic study shows its usefulness offering oncologists a new tool to help them make therapeutic decisions adapted to the patient. This information is suitable for the real clinical

practice as the pharmacogenetic reports can be uploaded in the electronic medical reports of the patients in time to guide the oncologist decisions, and in an easy-to-interpret manner. Applying the highest evidenced pharmacogenetic knowledge will lead to a decrease in toxicity and fewer complications, with an impact on the patients' life quality and on the health system expenses saving.

## BIBLIOGRAPHY

Relling, M. V., Schwab, M., Whirl-Carrillo, M., Suarez-Kurtz, G., Pui, C. H., Stein, C. M., ... & Yang, J. J. (2019). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT 15 genotypes: 2018 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(5), 1095-1105.

Relling, M. V., & Klein, T. (2011). CPIC: clinical pharmacogenetics implementation consortium of the pharmacogenomics research network. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 89(3), 464-467.

# ORGANOID TECHNOLOGY IN CANCER MEDICINE

*Miriam Caballero Cerveró*

*Universitat de València*

## INTRODUCCIÓN

Organoid technology has opened up new opportunities for cancer research and therapy. Various organoids have been derived from different types of tissues and recapitulate their organ-specific gene expression signatures, particular tissue spatial structures and functions of their original tissue. The patient-derived organoids (PDOs) have been used to elucidate crucial scientific questions, including the relationships between genetic/epigenetic alterations and drug responses, cell plasticity during disease progressions, and mechanisms of drug resistances. With the great expectations, PDOs will be widely used to facilitate the personalized medical decisions, which have the potential to profoundly improve patient outcomes.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

The information was obtained from different sources, such as scientific articles, books and online documents. Furthermore, scientific articles were found in the database: "PubMed", considering publication requirements, the type of study, the statistical significance of the study, the year of publication of the scientific article and the impact factor obtained by the article.

## RESULTADOS.

Using personalized tumor models with similar characteristics to the original tumors may result in more accurate predictions of drug responses in patients. Tumor organoid models have several advantages over pre-existing models, including conserving the molecular and cellular composition of the original tumor. These advantages highlight the tremendous potential of tumor organoids in personalized cancer therapy, particularly preclinical drug screening and predicting patient responses to selected treatment regimens.

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

Organoid technology has already emerged as a new platform that facilitates the studies of complicated diseases, especially many cancers. Particularly, patient-derived organoids serve as preclinical models in the practice of precision medicine, which are proved to have great potentials of applications in cancer treatments and improvements of patients' outcomes. To reach this long-term goal, drug screenings in preclinical models might broadly use to predict treatment responses in future. Patient-derived organoids can be used in the prediction of drug response of particular individual patient. In the future, organoid technology will become a more powerful platform for understanding of human diseases and the discovering of new drugs.

## BIBLIOGRAFÍA

Xia, X., Li, F., He, J., Aji, R., & Gao, D. (2019). Organoid technology in cancer precision medicine. *Cancer Letters*, 457, 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.04.039>

Kretschmar, K. (2021). Cancer research using organoid technology. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 99(4), 501–515. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01990-z>

H, A. E., L, M., Ar, A., M, V., & H, B. (2018). Personalized Cancer Medicine: An Organoid Approach. *Trends in Biotechnology*, 36(4). <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.12.005>

# ANÁLISIS DE INTENSIDAD DE SEÑAL EN RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL: MÁS ALLÁ DE LO ANATÓMICO. REVISIÓN DE LA LITERATURA.

*Clemente García Hidalgo*

*(1) Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Murcia. (2) Servicio de Radiología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia*

## INTRODUCCIÓN

En 50 años de imagen por resonancia magnética hemos conseguido avanzar enormemente en la comprensión de las bases anatómicas y estructurales de la enfermedad y es uno de los pilares de la radiología moderna y la práctica clínica habitual. Sin embargo, sigue existiendo una barrera entre estructura y función. Aquí es donde entra la resonancia magnética funcional (RMf), siendo nuestro objetivo describir cómo mediante herramientas para el análisis de intensidad de señal y postprocesamiento podemos mejorar nuestro conocimiento sobre patología funcional y aplicaciones a trastornos estructurales.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Hemos realizado una revisión de la literatura disponible sobre RMf, sus principios físicos y aplicaciones, recogiendo toda la información sobre algoritmos para el manejo de la información cuantitativa, postprocesamiento, significado y futuro de la misma en la práctica clínica

## RESULTADOS.

Debido al distinto comportamiento de la hemoglobina desoxigenada y oxigenada bajo la acción de un campo magnético (paramagnética y diamagnética respectivamente) podemos estimar indirectamente las áreas de mayor metabolismo y por lo tanto activación neuronal. Así, mediante mapas de metabolismo pueden evidenciarse diferencias a nivel de activación de circuitos corticales y subcorticales en pacientes con ansiedad matemática y TOC entre otros tanto a la hora de ejecutar tareas específicas como en reposo (rs-fMRI) que se manifiestan como cambios en la intensidad de señal en los cuales podemos establecer umbrales de activación e interpretaciones según modelos matemáticos.

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

La RMf es una técnica novedosa y prometedora, pero con limitaciones por el momento, que acortará la distancia entre estructura y función; y aportará en un futuro próximo valiosísima información para la práctica clínica así como datos para el conocimiento de la fisiología cerebral más compleja. Pese a lo novedoso de la técnica y sus inconvenientes de accesibilidad, ofrece una resolución muy superior a las técnicas funcionales disponibles hasta el momento como la electroencefalografía o la tomografía por emisión de positrones, y sus aplicaciones no se limitan a la neurología y neurociencias sino que en un futuro formará parte del arsenal diagnóstico de la radiología general.

## BIBLIOGRAFÍA



1. Bernstein LJ, Edelstein K, Sharma A. Chemo-Brain: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Aug 26;S0149-7634(21)00373-0. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.08.024
2. Snyder AD, Ma L, Steinberg JL. Dynamic Causal Modeling Self-Connectivity Findings in the Functional Magnetic Resonance Imaging Neuropsychiatric Literature. *Front Neurosci.* 2021 Aug 11;15:636273. doi: 10.3389/fnins.2021.636273
3. Peck KK, Cho NS, Holodny AI. Methods of Analysis: Functional MRI for Presurgical Planning. *Neuroimaging Clin N Am.* 2021 Feb;31(1):23-32. doi: 10.1016/j.nic.2020.09.006. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33220826.
4. Tournier N, Comtat C, Lebon V, Gennisson JL. Challenges and Perspectives of the Hybridization of PET with Functional MRI or Ultrasound for Neuroimaging. *Neuroscience.* 2021 Oct 15;474:80-93. doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.10.015. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33091465.

# UNDERSTANDING THE ROLE OF CDH2 REGULATING QUIESCENCE IN POSTNATAL NEURAL STEM CELLS.

Mateos-Martínez CM, Mateos-White I, Gil-Sanz C.

Instituto universitario de biotecnología y biomedicina (BIOTECMED), Departamento de Biología celular, Biología funcional y Antropología física, Universidad de Valencia, C. Dr Moliner, 46100 Burjassot, España

## INTRODUCCIÓN

Adult neurogenesis is a process of generating new functional neurons from adult neural precursors (neural stem cells and progenitors) and it occurs throughout life only in two restricted brain regions in mammals: the subventricular zone (SVZ) of the ventricles and the subgranular zone (SGZ) in the dentate gyrus of the hippocampus. Specifically, in this work we study the SVZ of the lateral ventricles. Neural stem cells (NSCs) populating this niche are pre-specified since early embryonic stages, but they remain quiescent until their postnatal reactivation. At this time, they originate different types of interneurons that migrate over the rostral migratory stream (RMS) to reach and populate the olfactory bulb (OB) (Alvarez-Buylla and García-Verdugo, 2002).

One of the mechanisms that regulates neurogenesis is related to cell-to-cell adhesion molecules (CAM) among which we can highlight cadherins (Cdh), Ca<sup>2+</sup>-dependent transmembrane proteins. During corticogenesis, it has been described that inactivation of Cdh2 at the beginning of neurogenesis leads to severe malformation including "double cortex" formation, disruption of adherens junctions between NSCs and severe over-proliferation of these cortical NSCs (Gil-Sanz et al., 2014). Inactivation of Cdh2 using a different Cre driver mouse active from E13.5, produces disarticulation of the ependymal layer and hyperplasia of the SVZ due to over-proliferation of NSCs, suggesting that Cdh2-mediated adhesion is necessary for the maintenance of B-cell quiescence (Porlan et al., 2014).

In order to shed more light into the role of Cdh2 regulating quiescence of B-cells, in this work we propose to inactivate Cdh2 only in quiescent NSCs during postnatal development using a tamoxifen inducible

*ex utero* electroporation strategy in Cdh2 floxed mice mated with CRE-reporter mice in order to fully visualize, at the same time, the lineage of these quiescent NSCs.

## MATERIAL Y MÉTODOS

We mated Cdh2 floxed mice with a CRE-reporter mice (Ai9 F/F) to obtain in the same litter Cdh2 F/F;Ai9, Cdh2 F/+;Ai9 or Cdh2 +/+;Ai9 offspring. Mice were electroporated *ex utero* at P1.5. *Ex utero* electroporation is a technique for *in vivo* DNA transfer to the desired cellular population at early stages of life to allow to label, analyze fine cell morphology or perform lineage-tracing studies, among other approaches (Feliciano et al., 2013). The combination of plasmids included CAG-BFP and GFAP-CRE-ERT2. Tamoxifen was injected at P30 and mice were perfused ten days later (P40) with 4% PFA. After brain dissection, sagittal slices were obtained with a vibratome in order to do histological and immunofluorescence analysis using confocal microscopy.

## RESULTADOS

Our results, in animals in which the two alleles of *Cdh2* have been removed (*Cdh2* F/F) show a qualitative increase in the production of astrocytes in SVZ and interneurons in OB with respect to control mice (*Cdh2* +/+). Elimination of one copy of *Cdh2* (*Cdh2* F/+) seems to produce milder changes with respect to the control. Furthermore, we can see certain disorganization in the SVZ of the mutants.

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

These preliminary result, seem to confirm the role of *Cdh2* regulating the activation of quiescent NSCs and also validate the use of *ex utero* electroporation to conduct functional experiments, like temporal perturbation of the expression of gene candidates in the adult SVZ.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarez-Buylla, A. and García-Verdugo, J. M. (2002). Neurogenesis in Adult Subventricular Zone. *Journal of Neuroscience*, 22(3):629-34. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-03-00629.2002>.
2. Gil-Sanz, C., Landeira, B., Ramos, C., Costa, M. R., & Muller, U. (2014). Proliferative Defects and Formation of a Double Cortex in Mice Lacking *Mltt4* and *Cdh2* in the Dorsal Telencephalon. *Journal of Neuroscience*, 34(32), 10475–10487. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1793-14.2014>
3. Porlan, E., Martí-Prado, B., Morante-Redolat, J. M., Consiglio, A., Delgado, A. C., Kypta, R., López-Otín, C., Kirstein, M., & Fariñas, I. (2014). MT5-MMP regulates adult neural stem cell functional quiescence through the cleavage of N-cadherin. *Nature Cell Biology*, 16(7), 629–638. <https://doi.org/10.1038/ncb2993>
4. Feliciano, D. M., Lafourcade, C. A., & Bordey, A. (2013). Neonatal Subventricular Zone Electroporation. *Journal of Visualized Experiments*, 72. <https://doi.org/10.3791/50197>

## COMUNICACIONES ORALES TURNO 2. (miércoles 9 de febrero; 19:00-20:00)

### CARACTERIZACIÓN HISTOPATOLÓGICA DEL CÁNCER GÁSTRICO ASOCIADO A INFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR E INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES.

*Castillejos Ibáñez F, Martínez Ciarpaglini MC.*

*Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.*

#### INTRODUCCIÓN

La clasificación molecular del TCGA del cáncer gástrico (CG) establece cuatro subtipos de CG. Dos de estos subtipos (CG asociado a inestabilidad de microsatélites (MSI) y CG asociado a infección por virus Epstein-Barr [EBV]) destacan por presentar mejor pronóstico dado su rico ambiente inmunitario con sobreexpresión de PD-1/PD-L1, haciéndolos susceptibles al bloqueo de los puntos de control inmunitario. En este estudio se propone identificar características morfológicas propias del tumor y/o del microambiente tumoral asociadas a la presencia de MSI y/o EBV en CG.

#### MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo estructurado en dos fases. En la primera, se construyó una serie de 246 pacientes diagnosticados de CG en biopsia o pieza de gastrectomía, en los que se estudió la expresión de proteínas reparadoras del ADN mediante inmunohistoquímica y la expresión del ARNm del EBV (EBER) mediante hibridación in situ. En la segunda fase, partiendo de los resultados anteriores, se elaboraron tres cohortes: CG-EBV-positivo, CG-MSI y CG-MSS/EBV-negativo, para estudiar las características histopatológicas del tumor y su microambiente: patrón arquitectural, contenido estromal, presencia de estructuras linfoides terciarias (TLS), expresión de p53 y contenido de linfocitos TCD8. Adicionalmente, se analizaron los resultados reclasificando los casos en función de los subtipos moleculares propuestos por la clasificación del TGCA en base a marcadores subrogados y el subtipo histológico del tumor. Los test estadísticos utilizados son: Wilcoxon, Exacto de Fisher y Kruskal-Wallis.

#### RESULTADOS

En la primera fase, 45 casos (18,29%) fueron MSI y 13 casos (5,28%) fueron EBV-positivo. Los casos MSI fueron significativamente más frecuentes en mujeres, localización distal y distal non-diffuse según la clasificación de Lauren modificada. Los casos EBV-positivo fueron significativamente más frecuentes en varones, localización proximal y proximal non-diffuse. Los casos MSI presentaron significativamente un bajo contenido estromal con respecto al resto de los grupos. La mayor cantidad de estroma se concentró en el grupo de casos MSS/EBV-negativo, y concretamente, en los tumores probablemente de tipo CIN (o cromosómicamente inestables). La mayor cantidad de linfocitos TCD8 fue detectada en los casos EBV-positivo, seguida de los

tumores MSI. Los casos MSS/EBV-negativo presentaron significativamente la mayor cantidad de TLS, especialmente en los casos con morfología difusa, probablemente correspondientes con tumores genómicamente estables (CG-GS). La mayor parte de los casos con patrón p53 mutado se concentró en el grupo MSS/EBV-negativo. Finalmente, la cantidad de estroma se relacionó inversamente de forma significativa con la concentración de linfocitos TCD8 en el tumor.

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

La mayor cantidad estromal, la menor infiltración por TCD8 y la mayor cantidad de TLS intratumorales, son características de mal pronóstico en CG que aparecen descritas en la bibliografía. Estos hallazgos son más frecuentes en los casos MSS/EBV-negativo. La mayor parte de los casos con patrón p53 mutado se concentró en el grupo MSS/EBV-negativo, específicamente en el grupo de tumores CIN, los cuales vienen descritos como susceptibles de mutación de p53. La combinación de los hallazgos clínicos y morfológicos contribuye a explicar las diferencias pronósticas entre estos tipos tumorales. Especialmente la escasa concentración estromal presente en los casos MSI podría ser una característica útil para su identificación en la práctica diaria.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cancer Genome Atlas Research Network (2014). Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*, 513(7517), 202–209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>.
- Ribeiro, J., Malta, M., Galaghar, A., Silva, F., Afonso, L. P., Medeiros, R., & Sousa, H. (2017). P53 deregulation in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. *Cancer letters*, 404, 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.07.010>.
- Martínez-Ciarpaglini, C., Fleitas-Kanonnikoff, T., Gambardella, V., Llorca, M., Mongort, C., Mengual, R., Nieto, G., Navarro, L., Huerta, M., Rosello, S., Roda, D., Tarazona, N., Navarro, S., Ribas, G., & Cervantes, A. (2019). Assessing molecular subtypes of gastric cancer: microsatellite unstable and Epstein-Barr virus subtypes. *Methods for detection and clinical and pathological implications. ESMO open*, 4(3), e000470. <https://doi.org/10.1136/esmooopen-2018-000470>
- Díaz Del Arco, C., Estrada Muñoz, L., Ortega Medina, L., & Fernández Aceñero, M. J. (2021). Actualización en cáncer gástrico. Nuevas clasificaciones moleculares [Update on gastric cancer. New molecular classifications]. *Revista española de patología: publicación oficial de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Citología*, 54(2), 102–113. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2020.06.002>.

# APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.

*López Rius S, Pinazo-Durán MD.*

*Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia, España.*

## INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética (RD) es la principal causa de ceguera en adultos en edad laboral, afectando aproximadamente a 93 millones de personas en todo el mundo. En la actualidad no tiene cura. La RD se desarrolla a través de varias etapas, y cuando el diagnóstico ocurre en fases avanzadas, el impacto en la calidad de vida del paciente y la repercusión socioeconómica son muy elevados. Todo esto justifica la necesidad del diagnóstico temprano de la RD en el contexto de la enfermedad sistémica, la diabetes mellitus (DM).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos PubMed y Cochrane Library entre septiembre y noviembre de 2021. La búsqueda se hizo en inglés y en español con las siguientes palabras clave: diabetes, diabetic retinopathy, diagnosis, molecular diagnosis, biomarkers, inflammation, inflamoma, angiogenesis, apoptosis, neurodegeneration, genes, molecules, y microRNAs. Se emplearon los operadores booleanos AND y OR, seleccionando artículos publicados entre 2017 y 2021. Se excluyeron estudios realizados en animales y los que no estaban disponibles en texto completo. Fueron seleccionados y analizados un total de 20 artículos, teniendo en cuenta las herramientas AMSTAR 2 y ROB 2.

## RESULTADOS

Numerosos estudios han propuesto múltiples moléculas y genes como biomarcadores para el diagnóstico y progresión de la RD, así como posibles dianas terapéuticas. Entre ellas destacan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), mediadores de la inflamación y respuesta inmune (interleuquinas -IL- 1 $\beta$ , 6, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ -TNF $\alpha$ -, y/o el inflamoma), y los micro RNAs relacionados con estrés oxidativo, inflamación y angiogénesis. Sobre estas moléculas y algunas emergentes, se centran actualmente los estudios. También se ha visto que existe cierta heredabilidad para la RD, lo cual sostiene la hipótesis de un componente genético sustancial y la existencia de ciertos genes de susceptibilidad.

## CONCLUSIONES

La presente revisión bibliográfica apoya el uso de biomarcadores moleculares y genéticos para el diagnóstico, progresión y tratamiento de la RD, y sostiene la necesidad de continuar con dichos estudios, especialmente de carácter prospectivo y con grandes tamaños muestrales, para replicar los hallazgos y dilucidar los mecanismos subyacentes, encontrando nuevas dianas terapéuticas. Nuestros hallazgos confirman que los biomarcadores moleculares de la RD pueden contribuir al desarrollo de la medicina personalizada para mejorar la atención al paciente diabético.

## BIBLIOGRAFÍA

- Storti, F., Pulley, J., Kuner, P., Abt, M., & Luhmann, U. F. O. (2021). Circulating Biomarkers of Inflammation and Endothelial Activation in Diabetic Retinopathy. *Translational Vision Science & Technology*, 10(12), 8. <https://doi.org/10.1167/tvst.10.12.8>
- Gale, M. J., Scruggs, B. A., & Flaxel, C. J. (2021). Diabetic eye disease: A review of screening and management recommendations. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 49(2). <https://doi.org/10.1111/ceo.13894>
- Sanz-González, S.M., García-Medina, J.J.; Zanón-Moreno, V., López-Gálvez, M.I., Galarreta-Mira, D., Duarte, L., Valero-Velló, M., Ramírez, A.I., Arévalo, J.F., Pinazo-Durán, M.D., on behalf of the Valencia Study Group on Diabetic Retinopathy Report number 4 (2020). Clinical and Molecular-Genetic Insights into the Role of Oxidative Stress in Diabetic Retinopathy: Antioxidant Strategies and Future Avenues. *Antioxidants* 9, 1101. <https://doi.org/10.3390/antiox9111101>
- Kwan, C. C., & Fawzi, A. A. (2019). Imaging and Biomarkers in Diabetic Macular Edema and Diabetic Retinopathy. *Current Diabetes Reports*, 19(10). <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1226-2>

# MEJORA DEL PROTOCOLO DEL ENSAYO COMETA ALCALINO PARA EL ANÁLISIS DE LA FRAGMENTACIÓN DEL ADN ESPERMÁTICO.

*Soto A.*

*Universidad de Oviedo.*

## INTRODUCCIÓN

La fragmentación del ADN de los espermatozoides, o SDF, es una de las principales causas de infertilidad masculina, pudiendo ocasionar una disminución en las tasas de fecundación y embarazo, además de aumentar la probabilidad de aborto espontáneo. A pesar de que existen diferentes técnicas para estudiar la SDF, no hay un método estándar y unánime entre laboratorios, ni umbrales clínicos claros. Una de las técnicas más utilizadas es el ensayo cometa, capaz de aportar información cuantitativa del nivel de fragmentación espermática. Entre los distintos protocolos existentes para este ensayo, es común realizar un paso de descompactación del ADN de los espermatozoides con la enzima proteinasa K durante 18 horas, lo que hace que sea largo y tedioso. Por tanto, el objetivo de este proyecto fue desarrollar un nuevo y mejorado protocolo del ensayo cometa alcalino, más eficiente y capaz de discriminar entre individuos con y sin SDF.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron muestras seminales cedidas por la clínica CEFIVA de Oviedo, procedentes de 9 pacientes infértiles y 13 donantes con fertilidad demostrada. Se realizaron seminogramas de acuerdo con los criterios de la OMS 2010 y se congelaron las muestras hasta su utilización. Para el desarrollo del nuevo protocolo, se tuvieron en cuenta los puntos comunes descritos por otros autores. Basándose en estos, se diseñaron y probaron un total de 6 condiciones diferentes, en las que se varió el pH, el tiempo de lisis y/o la concentración de proteinasa K. Una vez elegida la condición idónea, se probó la repetibilidad del ensayo, y, finalmente, se analizaron con ella las muestras de los donantes y de los pacientes de forma ciega (muestras codificadas). Se obtuvieron, de cada una, los siguientes parámetros: % de ADN en la cola, ACS (valor medio de los cometas), LCS (% de células con nivel de daño bajo) y HCS (% de células con nivel de daño alto).

## RESULTADOS

La condición elegida como óptima fue la siguiente: 1 hora de lisis primaria más 2 horas de lisis secundaria con una concentración de proteinasa K de 50µg/ml (pH 10). Todos los donantes mostraron un ACS<27%, mientras que 4 de los pacientes tenían ACS>27% (clasificados como pacientes con SDF). En 3 de ellos se tenían los resultados de fragmentación estudiados por la clínica, presentando una elevada SDF. Al descodificar las muestras, se verificó que el protocolo desarrollado había identificado correctamente estos 3 pacientes. Además, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ) para ACS, LCS y HCS entre donantes y pacientes con SDF, y entre los dos tipos de pacientes, pero no las hubo entre donantes y pacientes sin SDF.



## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

En conclusión, se ha diseñado un protocolo del ensayo cometa alcalino capaz de analizar la fragmentación espermática 16 horas más rápido que los protocolos ya existentes, además de discriminar entre individuos con y sin SDF. Esto se debe, probablemente, al empleo de un pH más básico (pH 10 vs pH 7,4 habitual), que facilita la descompactación del ADN espermático al debilitar las uniones intra e inter-protamina.

## BIBLIOGRAFÍA

- Esteves, S. C., Zini, A., Coward, R. M., Evenson, D. P., Gosálvez, J., Lewis, S. E. M., Sharma, R., & Humaidan, P. (2021). Sperm DNA fragmentation testing: Summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia*, 53(2). <https://doi.org/10.1111/AND.13874>
- Hughes, C. M., Lewis, S. E., McKelvey-Martin, V. J., & Thompson, W. (1996). A comparison of baseline and induced DNA damage in human spermatozoa from fertile and infertile men, using a modified comet assay. *Molecular human reproduction*, 2(8), 613–619. <https://doi.org/10.1093/molehr/2.8.613>
- Nicopoullos, J., Vicens-Morton, A., Lewis, S. E. M., Lee, K., Larsen, P., Ramsay, J., Yap, T., & Minhas, S. (2019). Novel use of COMET parameters of sperm DNA damage may increase its utility to diagnose male infertility and predict live births following both IVF and ICSI. *Human Reproduction*, 34(10), 1915–1923. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez151>
- Ribas-Maynou, J., Fernández-Encinas, A., García-Peiró, A., Prada, E., Abad, C., Amengual, M. J., Navarro, J., & Benet, J. (2014). Human semen cryopreservation: A sperm DNA fragmentation study with alkaline and neutral Comet assay. *Andrology*, 2(1), 83–87. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00158.x>

# TRASPLANTE ALOGÉNICO CON CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE EN PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA.

*González Bisquert M, Sanz Caballer J, Montor J, Balaguer-Rosell A.*

*Departamento de Medicina, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia.  
Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.*

## INTRODUCCIÓN

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) juega un papel crucial en el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA), siendo la única opción curativa para muchos pacientes. Aunque en los últimos años se han producido notables progresos, la mortalidad relacionada con trasplante (MRT) es aún considerable. Uno de los avances más notables ha sido la reducción de la enfermedad de injerto contra receptor (EICR) con el uso de estrategias basadas en ciclosporina posttrasplante (Cy-PT). Tras el éxito de la Cy-PT en la profilaxis de la EICR en lo TPH haploidénticos, esta estrategia de prevención se ha utilizado progresivamente para el TPH de hermanos HLA-idénticos y de donante no emparentado (DNE).

## MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio se han analizado los resultados obtenidos en 100 pacientes adultos con LMA que recibieron un alo-TPH mieloablatoivo de sangre periférica en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe desde enero de 2017 hasta febrero de 2021, usando Cy-PT, sirolimus y mofetil micofenolato (MMF) como profilaxis de la EICR.

## RESULTADOS

La mediana de edad de los pacientes fue de 52 años (extremos, 18-69), de los que dos tercios fueron hombres. Las características de los pacientes en las tres cohortes de TPH según el tipo de donante (hermano HLA-idéntico 41%, DNE 41% y haploidéntico 18%) no mostraron diferencias significativas, excepto para el índice alto de riesgo de la enfermedad (DRI), cuya proporción fue mayor en los TPH de DNE ( $P = 0,01$ ). La cohorte de DNE mostró diferencias significativas en la edad de los donantes, que fue inferior ( $P < 0,0001$ ), y en la celularidad nucleada total, que fue superior ( $P = 0,03$ ). La tasa de injerto mieloide y plaquetar fue 95% (IC 95%, 92-100 y 91-100, respectivamente) y la de EICR aguda grado II-IV y III-IV 14% (IC 95%, 7-21) y 2% (IC 95%, 0-5), respectivamente. La SLE, SG y SLRE a los dos años fue 74% (IC 95%, 65-83), 78% (IC 95%, 70-87) y 60% (IC 95%, 51-71), respectivamente. La incidencia acumulada de recaída y de MRT a los 2 años fue 16% (IC 95%, 8-24) y 10% (IC 95%, 4-16), respectivamente. Ninguno de los criterios de valoración mencionados mostró diferencias estadísticamente significativas entre la tres cohortes según el tipo de donante.

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

La profilaxis de la EICR con Cy-PT, sirolimus y MMF no solo es factible, segura y eficaz para prevenir la EICR después de un TPH mieloablatoivo de donante haploidéntico, sino también en el TPH de hermano HLA-idéntico y de DNE en pacientes con LMA. La alta tasa de injerto mieloide y

plaquetar, así como las tasas bajas de EICR, MRT y recaída se tradujeron en tasas de SLE, SG y SLRE muy prometedoras en todos los TPH, con independencia del tipo de donante. Estos resultados deben servir de estímulo para el diseño de estudios prospectivos controlados que determinen la ventaja definitiva de la profilaxis de la EICR basada en Cy-PT, así como para establecer definitivamente el valor relativo del alo-TPH según el tipo de donante.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sanz Alonso, M. A., Carreras i Pons, E., Rovira i Tarrats, Montserrat, & Sanz Caballer, J. (2019). Manual práctico de hematología clínica. Antares.
- Montoro, J., Piñana, J. L., Hernández-Boluda, J. C., Hernani, R., Lorenzo, I., Pérez, A., Guerreiro, M., Balaguer-Rosello, A., Sanz, G. F., Carretero, C., Albert, E., Navarro, D., Sanz, M. A., Solano, C., & Sanz, J. (2020). Uniform graft-versus-host disease prophylaxis with posttransplant cyclophosphamide, sirolimus, and mycophenolate mofetil following hematopoietic stem cell transplantation from haploidentical, matched sibling and unrelated donors. *Bone Marrow Transplantation*, 55(11), 2147–2159. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0921-6>
- Hernani, R., Piñana, J. L., Pérez, A., Quintero, A., Montoro, J., Hernández-Boluda, J. C., Carretero, C., Balaguer-Roselló, A., Guerreiro, M., Lorenzo, I., Aguilar, C., Giménez, E., Navarro, D., Sanz, M. A., Sanz, J., & Solano, C. (2021). Sirolimus versus cyclosporine in haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide and mycophenolate mofetil as graft-versus-host disease prophylaxis. *EJHaem*, 2(2), 236-248. <https://doi.org/10.1002/jha2.183>
- Kanakry, C. G., O'Donnell, P. V., Furlong, T., de Lima, M. J., Wei, W., Medeot, M., Mielcarek, M., Champlin, R. E., Jones, R. J., Thall, P. F., Andersson, B. S., & Luznik, L. (2014). Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(31), 3497-3505. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.0625>

## PÓSTERES, TURNO 2.

### LAS METALOPROTEINASAS DE MATRIZ (MMPs) EJERCEN UN PAPEL RELEVANTE EN LA LEUCEMIA INFANTIL.

*Ortiz-Placín C.*

*Institución:* Universidad Complutense de Madrid. Centro de Investigaciones Biológicas-Margarita Salas (CSIC)

#### INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de defunción infantil en los países desarrollados. La leucemia infantil supone en torno el 25-30% de los casos de cáncer infantil y dentro de este grupo destacan las leucemias linfoblásticas agudas, como la linfoide (ALL, *lymphocytic leukemia*). Ni las causas ni los mecanismos moleculares subyacentes a estas leucemias están totalmente dilucidadas.

Las metaloproteinasas de matriz (MMPs) es una familia de peptidasas que mantienen, junto a sus inhibidores (TIMPs), la homeostasis de la matriz extracelular. Un desequilibrio entre MMPs y TIMPs puede facilitar la invasión de las células cancerosas. Debemos recordar que una invasión activa y la consecuente metástasis están incluidas dentro de las características claves o *hallmarks* del cáncer. De hecho, hay estudios que relacionan una alta producción de estas MMPs, o bien mutaciones en ellas, con leucemias infantiles. Además, estas proteínas participan en otros procesos biológicos como el desarrollo embrionario, la apoptosis o la angiogénesis. Por todo ello, es esencial recapitular la información de los numerosos estudios que asocian estas MMPs con la leucemia infantil, con el fin de utilizar estas enzimas como marcadores de predicción y desarrollo del cáncer o incluso como dianas terapéuticas.

#### MATERIAL Y MÉTODOS.

Se ha realizado una revisión bibliográfica empleando distintas bases de datos como PubMed o Scopus. El análisis de los artículos seleccionados se ha llevado a cabo con Parsifal, en función de unos criterios de inclusión/exclusión y una puntuación basada en una serie de cuestiones.

Todos los estudios seleccionados poseen la aprobación del Comité Ético correspondiente.

#### RESULTADOS.

Se ha comprobado que una mayor degradación de la matriz extracelular mediada por MMP-2 se asocia con un peor pronóstico y resistencia a quimioterápicos en líneas celulares linfoides. Un estudio poblacional de pacientes con leucemia mieloide aguda dividió a su cohorte en distintas poblaciones según los niveles de MMP-2 medidos en sangre. Por tanto, MMP-2 se podría utilizar como un marcador. Se ha comprobado que determinados polimorfismos en MMP-7 y en MMP-9 están asociados con una mayor prevalencia de ALL.

La anomalía llamada cromosoma Philadelphia o del gen de fusión BCR/ABL produce en algunos casos leucemia mieloide crónica y en otros, leucemia linfoblástica aguda de tipo B. El gen BCR/ABL aumenta la producción de MMP-9 mediante la vía PI3K/NF-kB. MMP-9 posee un papel no catalítico que facilita la progresión del cáncer, activando rutas antiapoptóticas. Además, se ha demostrado que las MMP-2 y MMP-9 pueden aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Las MMPs se han postulado como una posible diana terapéutica contra el cáncer. Se han diseñado y probado, en ensayos pre-clínicos, varios fármacos que tratan de disminuir la expresión de las MMPs, o bien, de disminuir su actividad enzimática.

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

Son necesarios más estudios poblacionales que correlacionen los niveles de MMPs con distintas formas de leucemia; de igual modo, se deben diseñar estudios in vivo que utilicen los inhibidores mencionados anteriormente. El mayor problema de la leucemia infantil son las numerosas recaídas.

Se deben realizar más investigaciones que permitan emplear las MMPs como marcadores de la enfermedad. Además, futuras investigaciones deberán analizar más profundamente la señalización de estas proteínas, para diseñar nuevas terapias basadas en las MMPs y su entorno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. J. Hatfield, K., Reikvam, H., & Bruserud, O. (2010). The Crosstalk Between the Matrix Metalloprotease System and the Chemokine Network in Acute Myeloid Leukemia. *Current Medicinal Chemistry*, 17(36), 4448–4461. <https://doi.org/10.2174/092986710794183033>
2. Hsu, P. C., Pei, J. S., Chen, C. C., Chang, W. S., Kuo, C. C., Cheng, S. P., Tsai, C. W., Bau, D. T., & Gong, C. L. (2019). Association of Matrix Metalloproteinase-2 Promoter Polymorphisms With the Risk of Childhood Leukemia. *Anticancer Research*, 39(3), 1185–1190. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13228>
3. Poyer, F., Coquerel, B., Pegahi, R., Cazin, L., Norris, V., Vannier, J. P., & Lamacz, M. (2009). Secretion of MMP-2 and MMP-9 induced by VEGF autocrine loop correlates with clinical features in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia research*, 33(3), 407–417. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2008.08.019>
4. Redondo-Muñoz, J., Ugarte-Berzal, E., Terol, M. J., van den Steen, P. E., Hernández Del Cerro, M., Roderfeld, M., Roeb, E., Opdenakker, G., García-Marco, J. A., & García-Pardo, A. (2010). Matrix Metalloproteinase-9 Promotes Chronic Lymphocytic Leukemia B Cell Survival through Its Hemopexin Domain. *Cancer Cell*, 17(2), 160–172. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.12.044>

# ENFERMEDADES QUE ESTÁN LLAMANDO A LAS PUERTAS DE EUROPA. *Rey, I. y Alonso, J.M.*

*Rey, I. y Alonso, J.M.*

*Facultad de Veterinaria (Universidad de Extremadura)*

## INTRODUCCIÓN

Existen patologías "exóticas" confundibles con las enzoóticas que, aunque se encuentran aún fuera del territorio europeo, están en una notoria expansión (acelerada por la globalización). Tienen en común que son principalmente víricas, la inmunidad de la cabaña ganadera es nula y no existen vacunas o no son rentables. Entonces, si se introdujeran, se afectarían un gran número de animales y/o personas, sin contar las pérdidas económicas.

Dentro de las enfermedades a comentar encontramos algunas de carácter zoonótico y otras que hasta la fecha se desconoce si ha habido algún caso en humana (no descartemos los posibles saltos de especie). Al fin y al cabo, la Covid-19 o la Gripe (cuyos agentes causales se llevan describiendo en veterinaria mucho tiempo) se engloban dentro de estas y hasta un 60% de las afecciones humanas responden a patologías zoonóticas, responsables todas ellas enormes estragos.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Revisión bibliográfica de páginas oficiales de sanidad animal (OIE, MAPA), revistas (Mundo Ganadero) y bases de datos (Pubmed, Scopus) utilizando como descriptores "epidemiology", "RVFV", "HFMD", "sheep and goat pox" y "peste des petits ruminants", en los últimos 10 años.

## RESULTADOS.

Fiebre del Valle del Rift: enfermedad vectorial y zoonótica causante de tormentas de abortos en ruminantes, y cuadros gripales, dolores e incluso síndrome hemorrágico y meningoencefalitis en humanos. Los insectos voladores permiten su diseminación y persistencia, destacando la presencia en la Península *Culex* y *Aedes*. Se ha ido diseminando del sur al norte de África, teniendo últimos registros en Mauritania, Senegal, Gambia y Egipto.

Fiebre aftosa o glosopeda: erradicada en España en 1989. Su agente tiene 7 serotipos de inmunidad cruzada (requiere programas específicos). Altamente contagiosa y causante de cuadros vesiculares y ulcerativos, así como lesiones orales, cojeras y fiebre. Endémica en algunos países de Sudamérica, Asia y África, con casos epidemiológicos agravados en Túnez, Argelia y Marruecos.

Viruela ovina y caprina: enfermedad fácilmente transmisible y vectorial, viene dada por un virus con cepas específicas de especie capacitadas para saltar de una a otra. Produce aumento de nódulos linfáticos y erupciones pustulares, con complicaciones neumónicas. Endémica en Asia y África (Magreb y Sahel) y se ha extendido desde Turquía a Grecia.

Peste de los pequeños ruminantes: fácilmente transmisible. Ocasiona un cuadro febril intenso, con catarro oculonasal y lesiones necróticas. Se localiza fundamentalmente en África, pero se ha

expandido a Oriente medio y países más orientales, así como por todo el norte de África (Magreb).

El control más efectivo se basa en las medidas de bioseguridad, para poder disminuir los riesgos de ingreso y transmisión de enfermedades.

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

Estas enfermedades están experimentando una progresiva expansión, acercándose de cada vez más a las lindes de Europa, especialmente a nuestro país.

Son enfermedades víricas, con lo que los antimicrobianos no resultan frente a ellas. Además, no se emplean vacunas (solo excepcionalmente), con lo que el control eficaz recae sobre las medidas de bioseguridad en las explotaciones.

La bioseguridad debe reforzarse para evitar la entrada y la transmisión, impidiendo así que las enfermedades zoonóticas lleguen a las personas y no se produzcan grandes epidemias.

## BIBLIOGRAFÍA

- Arriaga, A (2002). Seguridad sanitaria en las granjas de rumiantes. Navarra agraria 2002: 54-58 pp.
- García, A.; Martínez, R; Benítez, J.M.; Alonso, J.M. (2019). Enfermedades emergentes y bioseguridad en explotaciones ovinas y caprinas. Mundo Ganadero 2019: 30-33 pp.
- Hermoso, J., Alonso, J.M., Frontera, E., Gómez, L.; Pérez, J.E., Reina, D., Rey, J., Sánchez, J., Serrano, F.J. (2011). Guía de Bioseguridad para pequeños rumiantes. Bayer, 70 pp.
- MAPA (2022). Enfermedades de los animales. Información epidemiológica. <https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/enfermedades/>

# EFFECTO DEL EJERCICIO DE FUERZA EN LOS FACTORES DE CRECIMIENTO NEUROPROTECTORES EN PERSONAS ADULTAS MAYORES: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

*Rodríguez-Gutiérrez, E.*

*Universidad de Castilla-La Mancha*

## INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso fisiológico natural que lleva asociado cambios a nivel cerebral que se relacionan con los procesos cognitivos (Morrison & Baxter, 2012). Las regiones cerebrales que más sufren estos cambios celulares y sinápticos son la corteza prefrontal y el hipocampo. Son en estas zonas donde se producen los factores de crecimiento neuroprotectores, siendo los principales el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Estos factores son precursores de la neuroplasticidad e intervienen en la funcionalidad cognitiva, además de promover la neurogénesis, angiogénesis y sinaptogénesis cerebral. Su regulación tras el ejercicio influye positivamente en su efecto cerebral (Hötting & Röder, 2013; Maass et al., 2016). No obstante, hasta el momento ningún estudio ha sintetizado la evidencia respecto a la efectividad del ejercicio de fuerza como neuroprotector del cerebro a través de su influencia sobre los principales factores de crecimiento neuroprotectores en adultos mayores tanto sanos como enfermos.

Por todo ello, el objetivo principal de esta revisión sistemática es sintetizar la evidencia disponible acerca del ejercicio de fuerza en los diferentes factores de crecimiento neuroprotectores mediante ensayos clínicos aleatorizados en adultos mayores de 60 años.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos bibliográficas: CINAHL, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, MEDLINE (vía Pubmed), Embase, Physiotherapy Evidence Database (PEDro), SPORTDiscus y Web of Science, que fue llevada a cabo desde el inicio hasta el 4 de enero de 2022. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que tuvieran al menos un grupo que realizara ejercicio de fuerza comparado con un grupo control para examinar su eficacia en algún factor de crecimiento neuroprotector (BDNF, IGF-1 o VEGF) en personas mayores de 60 años.

## RESULTADOS.

Se incluyeron 23 estudios donde se analizaron 874 sujetos de entre 60 y  $92.3 \pm 2.3$  años. Se analizó el BDNF en 7 artículos, de los cuales dos mostraron una mejora significativa, el IGF-1 se evaluó en 18 artículos y en 12 se observó un incremento significativo del efecto, por último, el VEGF solamente se midió en un artículo, no mostrando mejoría significativa. Ninguno de los estudios mostró que el ejercicio de fuerza disminuyera los niveles de protección cerebral.

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

La realización de ejercicio de fuerza en adultos mayores de 60 años frente a no realizar ejercicio podría tener efectos beneficiosos sobre el IGF-1. Sin embargo, su efecto sobre el BDNF y VEGF



es confuso; esto podría deberse a que el BDNF fue analizado a través de su concentración en el suero o plasma, por lo que podría no reflejar los cambios centrales en el momento del análisis. A su vez, su efecto podría estar relacionado con el análisis de resultados sobre el BDNF, si fue inmediato tras realizar el ejercicio o posterior a la realización de este; o con la duración del programa de entrenamiento(Erickson et al., 2012).

Por todo esto, se precisa más investigación que confirme y clarifique la efectividad del ejercicio de fuerza en dichos factores.

## BIBLIOGRAFÍA

- Erickson, K. I., Miller, D. L., & Roecklein, K. A. (2012). The Aging Hippocampus: Interactions between Exercise, Depression, and BDNF. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 18(1), 82. <https://doi.org/10.1177/1073858410397054>
- Hötting, K., & Röder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 37(9 Pt B), 2243-2257. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2013.04.005>
- Maass, A., Düzel, S., Brigadski, T., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., Lövdén, M., Lindenberger, U., Bäckman, L., Braun-Dullaeus, R., Ahrens, D., Heinze, H. J., Müller, N. G., Lessmann, V., Sendtner, M., & Düzel, E. (2016). Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *NeuroImage*, 131, 142-154. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2015.10.084>
- Morrison, J. H., & Baxter, M. G. (2012). The Aging Cortical Synapse: Hallmarks and Implications for Cognitive Decline. *Nature reviews. Neuroscience*, 13(4), 240. <https://doi.org/10.1038/NRN3200>

# ANIMALES AL PARO ¿EL FIN DE LA EXPERIMENTACIÓN ANIMAL?

Atienza Muñoz, C

Universitat de València

## INTRODUCCIÓN

La investigación biomédica es cada vez más reticente a la utilización de animales como modelo, tanto por sus implicaciones éticas como por las diferencias anatómicas, comportamentales y fisiológicas con respecto al ser humano. Por ello, son progresivamente más frecuentes los métodos que tratan de reducir o eliminar el uso de estos modelos animales. El objetivo de este póster es explicar algunos de estos métodos y sus aplicaciones para darlos a conocer entre el personal de investigación, tanto para aquellas personas que deseen minimizar el número de animales utilizados como para aquellas que prefieran refinar estos métodos para una mayor aplicabilidad.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Para ello, hemos realizado una búsqueda en directorios especializados en experimentación animal de métodos alternativos al uso de animales in vivo, comparando los resultados ofrecidos por diferentes *papers*. Por lo extenso de la temática elegida y la limitación de extensión del póster, se seleccionaron *reviews* y comparativas de otros artículos científicos, preferentemente los de publicación más reciente.

## RESULTADOS.

Tras comparar los artículos, se ha optado por incidir en el uso de organoides, modelos informáticos e Inteligencia Artificial, test in silico y el chip microfluídico.

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

Cabe destacar la cantidad de métodos alternativos que se han desarrollado en los últimos 20 años para reducir y reemplazar el uso de los animales de experimentación, siendo especialmente necesario dar a conocer las técnicas que sean aplicables a una mayor cantidad de estudios, con el fin de promover su uso y mejora, conociendo aquellas características que los hacen idóneos y los puntos que es necesario mejorar.

## BIBLIOGRAFÍA

Alves, V. M., Auerbach, S. S., Kleinstreuer, N., Rooney, J. P., Muratov, E. N., Rusyn, I., Tropsha, A., & Schmitt, C. (2021). Curated Data In - Trustworthy In Silico Models Out: The Impact of Data Quality on the Reliability of Artificial Intelligence Models as Alternatives to Animal Testing. *Alternatives to laboratory animals* : ATLA, 49(3), 73–82. <https://doi.org/10.1177/02611929211029635>

Kimura, H., Sakai, Y., & Fujii, T. (2018). Organ/body-on-a-chip based on microfluidic technology for drug discovery. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 33(1), 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2017.11.003>

Akbaba, T. H., Bekircan-Kurt, C. E., Balci-Peynircioglu, B., & Balci-Hayta, B. (2021). *Biologia Futura*: the importance of 3D organoids-a new approach for research on neurological and rare diseases. *Biologia futura*, 72(3), 281–290. <https://doi.org/10.1007/s42977-021-00070-8>

Madden, J. C., Enoch, S. J., Paini, A., & Cronin, M. (2020). A Review of In Silico Tools as Alternatives to Animal Testing: Principles, Resources and Applications. *Alternatives to laboratory animals : ATLA*, 48(4), 146–172. <https://doi.org/10.1177/0261192920965977>

# COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME AND RISK FACTORS IN ADULT POPULATION: A SYSTEMATIC REVIEW

*S. Barreda, R. Ugarte, M. Ceretta*

*Universitat de València*

## INTRODUCCIÓN

Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) is a chronic debilitating pain condition whose physiopathology is still not fully understood and its treatment remains controversial. Therefore, understanding which risk factors may contribute to the development of this syndrome is a high-priority information for public health, physicians and the decision-making process.

## MATERIAL Y MÉTODOS

A systematic review of case control and cohort studies was performed following the PRISMA guidelines. An electronic search among seven databases, MEDLINE, Cochrane, Scielo, Google Academy, Web of Science, Scopus and Embase, was conducted. Risk of bias was assessed following the Newcastle-Ottawa scale.

## RESULTADOS

From initially 708 identified studies, only 9 fulfilled the eligibility criteria. Among them, characteristics regarding the upper limb after fracture seemed to be a contributing factor for CRPS, this included high pain levels over 5 out of 10 on a numeric rating scale and characteristics of the fractures itself, high impact fractures or open methods reduction. Other risk factors such as being female, suffering other pain comorbidities, psychological, genetic and metabolic factors were also described.

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

Despite overall low risk of bias found in the included studies and the aforementioned risk factors, these results when combined were inconsistent for a meta-analysis, therefore, more research is advisable.

## COMUNICACIONES ORALES, TURNO 3. (jueves 10 de febrero; 13:00-14:00)

### DIFERENCIAS EN LA DETECCIÓN DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS PRESCRITOS EN EL DOLOR CRÓNICO. ESTUDIO EXPLORATORIO CON PERSPECTIVA DE SEXO.

*López A, López A, Jiménez F, Barrachina J, Escorial M, Margarit C, Peiró A*

*Universidad Miguel Hernández de Elche. Unidad de Dolor, Hospital General Universitario de Alicante, España.*

#### INTRODUCCIÓN

Los opioides son medicamentos ampliamente utilizados para aliviar el dolor de muchos pacientes aunque su perfil de seguridad es controvertido debido a los eventos adversos (EA) que pueden ocasionar. Además, un factor a tener en cuenta es el sexo, ya que se han observado diferencias entre mujeres y hombres en su respuesta al dolor en patologías similares. De esta forma, el objetivo del siguiente estudio fue analizar la influencia del sexo en la aparición y detección de eventos adversos en nuestra población.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo llevado a cabo desde el 1 de septiembre de 2021 hasta el 31 de diciembre de 2021 en el cual se revisaron y registraron las llamadas telefónicas de los pacientes ambulatorios de Unidad de Dolor (UDO) del Hospital General Universitario de Alicante en relación con la aparición de algún EA asociado a la medicación para su dolor. Se registró el tipo de EA, el sistema al que pertenecía según la clasificación del Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), el fármaco causante y la naturaleza del mismo.

#### RESULTADOS

Desde el 1 de enero de 2019 hasta el 31 de agosto de 2020, 72 pacientes de nuestra UDO comunicaron 93 EAs. El 71% de estas comunicaciones fueron realizadas por mujeres, número similar al porcentaje de mujeres que acuden a esta unidad. La sintomatología gastrointestinal fue la más prevalente entre el total de los EAs comunicados (40/93, 43%) para ambos sexos (mujeres: 46% [30/65] vs. hombres: 36% [10/28],  $p=0.373$ ). Sin embargo, mientras que las mujeres comunicaron un mayor estreñimiento (mujeres: 30% vs. hombres: 10%,  $p=0.401$ ), los hombres referían más náuseas (27% vs. 50%,  $p=0.246$ ) y, además, las mujeres atribuían más este tipo de secundarismo al consumo de opioides (69% vs. 33%,  $p=0.165$ ). Por otro lado, el segundo tipo de EA más frecuente fue el neurológico (20/93, 22%) que se manifestaba de forma similar entre mujeres y hombres (18% vs. 29%,  $p=0.285$ ). Predominaban los mareos (9/20, 45%) seguido de la somnolencia (6/20, 30%), donde se observaron diferencias significativas entre mujeres y hombres

(8% vs. 63%,  $p=0.018$ ). De igual forma, estos EAs aparecieron mayoritariamente tras el consumo de opioides (58%), sin diferencias entre sexos.

## DISCUSIÓN

Aunque no se han observado diferencias en el número de eventos adversos detectados entre mujeres y hombres, sí se observa un patrón de tolerabilidad diferente según el fármaco. Principalmente, las mujeres presentaban una tendencia a mostrar una mayor sensibilidad a los secundarismos digestivos por opioides mientras que los hombres, a nivel neurológico, referían significativamente más somnolencia. Se requiere de un estudio que amplíe el tamaño muestral para confirmar estas observaciones, así como el análisis de cuántos eventos adversos finalmente se han notificado como reacciones adversas a medicamentos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Margarit, C., Roca, R., Inda, M. D. M., Muriel, J., Ballester, P., Flor, A., Morales, D., & Peiró, A. M. (2020). Gender Bias and Genotype Influence on Opioid Safety Profile in Chronic Low Back Pain. *Clinical Journal of Pain*, 36(6), 420–429. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000824>
- Muriel, J., Margarit, C., Barrachina, J., Ballester, P., Flor, A., Morales, D., Horga, J. F., Fernández, E., & Peiró, A. M. (2018). Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, October, 1–10. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13155>
- Planelles, B., Margarit, C., Inda, M. del M., Ballester, P., Muriel, J., Barrachina, J., Ajo, R., Esteban, M. D., & Peiró, A. M. (2020). Gender based differences, pharmacogenetics and adverse events in chronic pain management. *Pharmacogenomics Journal*, 20(2), 320–328. <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0118-9>

# ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES HISTOLÓGICAS ACONTECIDAS TRAS UN INFARTO DE MIOCARDIO EN LA PARED DE LA ARTERIA CORONARIA DESCENDENTE ANTERIOR.

*Arnal-Forné M, Blázquez-Bujeda A, Rios-Navarro C, Ortega M, Gavara J, Marcos-Garcés V, Chorro FJ, Bodi V, Ruiz-Saurí A*

*Departamento de Patología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia. Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia.*

## INTRODUCCIÓN

La obstrucción trombótica de las arterias coronarias (encargadas de irrigar el tejido cardíaco), desencadena una necrosis isquémica en el tejido cardíaco cuyo tratamiento gold standard es su rápida reperfusión. Los cambios histopatológicos en la pared de la arteria coronaria debidos a la isquemia-reperfusión, no han sido tan estudiados como aquellos referidos a la microcirculación, por eso, este estudio plantea como objetivo la evaluación, en un modelo porcino, de los cambios dinámicos acontecidos en las arterias coronarias tras isquemia y posterior reperfusión.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización del estudio en un modelo porcino de infarto de miocardio (IM) reperfundido, los animales se dividieron en cinco grupos: uno control y cuatro con IM (cada uno n=3). El IM transitorio (90 minutos) fue inducido ocluyendo la arteria coronaria descendente anterior izquierda (DAI) mediante un balón de angioplastia. Seguidamente, cada uno de los 4 grupos con IM fue sacrificado en distintos momentos: 1) sin reperfusión, 2) 1 minuto tras la reperfusión, 3) una semana después, 4) un mes después. En todos los grupos se aislaron la arteria coronaria DAI y la coronaria derecha (ACD), esta última como vaso no responsable del IM. Posteriormente, se tomaron muestras de las regiones proximal y distal a la obstrucción de la arteria DAI y fueron procesadas con distintas tinciones histológicas (Hematoxilina-Eosina, Tricrómico de Masson y Orceína), así como con técnicas inmunohistoquímicas (actina-músculo liso, CD31-células endoteliales, CD45-leucocitos). Mediante el microscopio óptico Leica DM3000, se tomaron fotografías de cada muestra y tinción para finalmente analizarlas morfológicamente con el software Image-Pro Plus 7.0.

## RESULTADOS

Tras el análisis morfológico, el deterioro de la arteria DAI se manifiesta especialmente en la región distal al balón de angioplastia. En la túnica íntima, antes de la reperfusión ya hay una disminución significativa de células endoteliales (CD31+), que se incrementa tras ella. Asimismo, en los grupos 2 y 3 se evidencian roturas en la capa limitante interna. Por lo que refiere a la túnica media, solo se observan cambios tras la reperfusión, habiendo un incremento de su grosor, que una semana tras la reperfusión se acompaña de desorganización de las fibras musculares lisas y edema. En la túnica adventicia, se observa una reducción de vasa vasorum en la fase

isquémica, 1 minuto y 1 semana tras la reperfusión, pero con niveles normales un mes tras la reperfusión. Por último, se observa un aumento de la adhesión leucocitaria (CD45+) a la DAI, con una distribución variable en el tiempo.

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

Los cambios microscópicos acontecidos en la DAI, contrastados con la ACD, muestran un daño en todas sus capas, que empieza durante la isquemia y empeora tras su reperfusión, siendo más notables en la región distal. Ante la mayor documentación sobre cambios en la microcirculación, este estudio pone de manifiesto la necesidad de conocer en profundidad los daños en la macrocirculación, por isquemia y reperfusión, para esclarecer la patofisiología subyacente al IM. El modelo experimental reafirma la idea de que la reperfusión, pese a ser necesaria, ejerce también un impacto negativo en el tejido infartado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hollander, M.R., de Waard, G.A., Konijnenberg, L.S.F., Meijer-van Putten, R.M., van den Brom, C.E., Paauw, N., de Vries, H.E., van de Ven, P.M., Aman, J., Van Nieuw-Amerongen, G.P., Hordijk, P.L., Niessen, H.W., Horrevoets, A.J., Van Royen, N. 2016. Dissecting the effects of ischemia and reperfusion on the coronary microcirculation. *PLoS One* 11, e0157233.
2. Ríos-Navarro, C., Hueso, L., Miñana, G., Núñez, J., Ruiz-Saurí, A., Sanz, M.J., Cànoves, J., Chorro, F.J., Piqueras, L., Bodí, V. 2018a. Coronary Serum Obtained After Myocardial Infarction Induces Angiogenesis and Microvascular Obstruction Repair. Role of Hypoxia-inducible Factor-1A. *Rev. Esp. Cardio.* 71, 440-449.
3. Ríos-Navarro, C., Gavara, J., Vidal, V., Bonanad, C., Racugno, P., Bayes-Genis, A., Miñana, G., Husser, O., Oltra, R., Nuñez, J., Chorro, F.J., Bodi, V., Ruiz-Sauri, A. Characterization and implications of the dynamics of eosinophils in blood and in the infarcted myocardium after coronary reperfusion. *PLoS One* 2018b; 13: e0206344.
4. Ríos-Navarro, C., Hueso, L., Díaz, A., Marcos-Garcés, V., Bonanad, C., Ruiz-Sauri, A., Vila, J.M., Sanz, M.J., Chorro, F.J., Piqueras, L., Bodí, V. Role of antiangiogenic VEGF-A165b in angiogenesis and systolic function after reperfused myocardial infarction. *Rev. Esp. Cardiol.* 2020; S1885-5857(20)30161-4.



# APLICACIONES BIOMÉDICAS DE LA CUERNA DE CIERVO, ENFOCADO A ONCOLOGÍA.

Arce García JA.

Universidad de Castilla la Mancha. Universidad de Investigación del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

## INTRODUCCIÓN

Las astas, en cérvidos, son la única estructura de los mamíferos que se regenera cada año. Pueden alcanzar pesos de más de 15 kg y longitudes de más de 80 cm. Esto corresponde a una tasa de crecimiento diaria de 1-3 cm de longitud en las puntas de las astas, con una producción diaria de más de 20 cm<sup>2</sup> de piel, una tasa mucho más alta que el cáncer.

Se ha sugerido que las astas en desarrollo son particularmente resistentes a la formación de tumores. Esto se debe a la alta tasa de protooncogenes.

Como antagonistas, y para prevenir desarrollo del cáncer, también desarrollan genes supresores de tumores, especialmente genes cofactores y reguladores de TP53, el "guardián" del genoma.

Puesto que tienen una alta tasa de división celular en sus cuernas, deberían tener mayor peligro de sufrir cáncer, pero tienen muy bien controlado ese ciclo celular debido a los genes supresores de tumores, los cuales nos pueden ayudar como terapia anticancerígena en humanos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevaron a cabo diferentes procedimientos como pueden ser:

- Muestreo del asta: tratadas con diferentes métodos físicos y químicos.
- Producción de extracto de DAV (Deer antler velvet) y cuantificación de proteínas. Polvo de DAV tratado y comparado posteriormente con otro tratamiento anticancerígeno como es la temozolomida (TMZ).
- Medios de cultivo, reactivos y líneas celulares. Se utilizaron diferentes líneas celulares: T98G línea celular maligna de glioblastoma multiforme humano resistente a TMZ; HEK293, línea celular de riñón embrionario humano y HACAT, una línea celular de queratinocitos.
- Evaluación de la viabilidad celular: Ensayo MTT, para medir la actividad metabólica celular como un indicador de la viabilidad, proliferación y citotoxicidad celular.
- Ensayo clonogénico tumoral. El ensayo de capacidad de formación de colonias para observar la supervivencia celular in vitro.

## RESULTADOS

El rápido crecimiento de la inervación de la cornamenta a través del terciopelo en estrecha asociación con los vasos sanguíneos proporciona un entorno único para estudiar la proliferación rápida pero no cancerosa de poblaciones de células heterogéneas. Se estudió el efecto

anticanceroso de DAV en el glioblastoma (GB) (en la UI-CHUA) utilizando líneas celulares en comparación con TMZ, fármaco quimioterapéutico.

El DAV muestra un efecto antitumoral en líneas celulares de GB (T98G y A172) mientras que no es tóxico en líneas celulares no cancerosas (HEK293 y HACAT).

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

Los efectos de DAV en la apoptosis de células T98G y HACAT se analizaron mediante citometría. Conclusiones: DAV no causa efectos secundarios graves, y promueve la inhibición de células cancerosas mediante genes supresores de tumores. La gran diversidad celular del asta, proporciona diversas aplicaciones a muchos tipos de cánceres. En estudios posteriores se tratará DAV mediante extracción liposoluble para obtener diferentes proteínas (la utilizada hasta ahora es hidrosoluble) y se tratarán diferentes cánceres como mama y piel.

En conclusión, este estudio demuestra que DAV ejerce un efecto citotóxico sobre las células GB ya que contiene compuestos bioactivos con propiedades supresoras de tumores y podría desarrollarse como un fármaco valioso de GB y otros tipos de cáncer.

## BIBLIOGRAFÍA

Chonco, L., Landete-Castillejos, T., Serrano-Heras, G., Serrano, M. P., Pérez-Barbería, F. J., González-Armesto, C., García, A., de Cabo, C., Lorenzo, J. M., Li, C., & Segura, T. (2021). Anti-tumour activity of deer growing antlers and its potential applications in the treatment of malignant gliomas. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79779-w>

Wang, D., Berg, D., Ba, H., Sun, H., Wang, Z., & Li, C. (2019). Deer antler stem cells are a novel type of cells that sustain full regeneration of a mammalian organ—deer antler. *Cell Death & Disease*, 10(6). <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1686-y>

Rong, X., Chu, W., Zhang, H., Wang, Y., Qi, X., Zhang, G., Wang, Y., & Li, C. (2019). Antler stem cell-conditioned medium stimulates regenerative wound healing in rats. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1457-9>

Li, C., Pearson, A., & McMahon, C. (2013). Morphogenetic Mechanisms in the Cyclic Regeneration of Hair Follicles and Deer Antlers from Stem Cells. *BioMed Research International*, 2013, 1–21. <https://doi.org/10.1155/2013/643601>

# LA TEORÍA DE LA CÉLULA MADRE CANCEROSA: TET3 EN EL DESARROLLO DE GLIOBLASTOMAS.

*Samper-Llavador D, Lozano-Ureña A, Pinedo-Serrano A, Jiménez-Villalba E, Terrón SR*

*Instituto Universitario de Biotecnología y Biomedicina. Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física, Universidad de Valencia, Valencia, España.*

## INTRODUCCIÓN

Los gliomas son tumores que se desarrollan en el sistema nervioso central, dentro de los cuales el glioblastoma multiforme (GBM) es el más frecuente, maligno y con peor pronóstico, con una supervivencia media de los pacientes de 10-15 meses tras el diagnóstico. La teoría de la célula madre cancerosa (CSC) explica que en el tumor hay una población de células madre que podrían proceder de la transformación maligna de las células madre residentes en el tejido. En este caso estarían implicadas las células madre neurales (NSCs) presentes en la zona subventricular, ya que las células madre de glioblastoma comparten ciertas características con ellas. Por ello y debido a que la enzima TET3 (dioxigenasa implicada en la desmetilación de citosinas del ADN) ha sido previamente descrita como posible gen driver en GBM, resulta de interés analizar los efectos de su sobreexpresión en el contexto del desarrollo de este tipo de astrocitoma tanto in vitro como in vivo. Asimismo, con el objetivo de incrementar la eficacia de la sobreexpresión de Tet3 en las células de la línea de GBM, se propondrá una nueva metodología experimental de clonación retroviral.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Cultivo in vitro de la línea celular GBM EGFRwt generada y cedida por la Dra. Pilar Sánchez Gómez (Instituto de Salud Carlos III); nucleofección de células GBM EGFRwt con una construcción integrativa que contiene la secuencia de TET3 y selección con blasticidina de las células nucleofectadas; extracción de ARN y RT-qPCR de GBM Tet3 y Gapdh; aloinjerto heterotópico de las células GBM EGFRwt nucleofectadas en los flancos de ratones Nude; procesado histológico de los tumores generados y corte en microtomo de parafina; tinción hematoxilina/eosina; inmunohistoquímica; clonación de TET3 en un vector retroviral. Análisis de la expresión génica en GBM: Gliovis. Obtención de hibridaciones in situ: Allen Brain Atlas. Análisis estadístico en GraphPad Prism v6.01.

## RESULTADOS

En humanos, se observa un aumento de la expresión de TET3 en GBM y se correlaciona con una disminución de la supervivencia en pacientes. Asimismo, los tumores generados a partir del injerto de células GBM EGFRwt en el flanco de los ratones que sobreexpresan TET3 son de mayor tamaño y sugieren una vascularización más abundante. Al repetir estos experimentos en tumores con TET3 sobreexpresado pero con el dominio catalítico mutado no se aprecia mayor desarrollo tumoral, por lo que el papel de esta enzima parece depender de su función catalítica como dioxigenasa. En conjunto, todo indica que esta enzima se comporta como un oncogen favoreciendo el desarrollo tumoral mediante la transformación maligna de NSCs.

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

Finalmente, con el objetivo de variar el microambiente específico del tumor lo menor posible, también se ha realizado la inyección intracraneal de las líneas celulares tumorales obteniendo conclusiones similares. Sin embargo, los resultados obtenidos en los flancos son bastante variables debido a un tamaño muestral reducido y a la baja eficiencia de la nucleofección, junto con el agresivo proceso de selección de las células transfectadas (blastocidina). Por ello, actualmente se está abordando la clonación de Tet3 en vectores retrovirales que permitan conseguir datos de mayor robustez.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reya, T., Morrison, S. J., Clarke, M. F., & Weissman, I. L. (2001). Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*, 414(6859), 105–111. <https://doi.org/10.1038/35102167>.
2. Lee, J., Kotliarova, S., Kotliarov, Y., Li, A., Su, Q., Donin, N. M., Pastorino, S., Purow, B. W., Christopher, N., Zhang, W., Park, J. K., & Fine, H. A. (2006). Tumor stem cells derived from glioblastomas cultured in bFGF and EGF more closely mirror the phenotype and genotype of primary tumors than do serum-cultured cell lines. *Cancer Cell*, 9(5), 391–403. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.03.030>
3. Singh, S. K., Hawkins, C., Clarke, I. D., Squire, J. A., Bayani, J., Hide, T., Henkelman, R. M., Cusimano, M. D., & Dirks, P. B. (2004). Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature*, 432(7015), 396–401. <https://doi.org/10.1038/nature03128>
4. Lee, J. H., Lee, J. E., Kahng, J. Y., Kim, S. H., Park, J. S., Yoon, S. J., Um, J. Y., Kim, W. K., Lee, J. K., Park, J., Kim, E. H., Lee, J. H., Lee, J. H., Chung, W. S., Ju, Y. S., Park, S. H., Chang, J. H., Kang, S. G., & Lee, J. H. (2018). Human glioblastoma arises from subventricular zone cells with low-level driver mutations. *Nature*, 560(7717), 243–247. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0389-3>.

# EFICACIA DEL LÁSER DE BAJA POTENCIA EN EL POSTOPERATORIO DE LA CIRUGÍA DE TERCEROS MOLARES - REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS.

*Kemcha N, Ferreira González F, Cobo Vázquez C, Mendiz García C, Leco Berrocal I.*

*Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.*

## INTRODUCCIÓN

La cirugía de terceros molares es un acto invasivo que conlleva un traumatismo en los tejidos duros y blandos circundantes, siendo este trauma el factor desencadenante del proceso inflamatorio y postoperatorio con dolor, edema y trismo (1). Mitigar estas secuelas es un objetivo importante para el cirujano y para los pacientes (2). Un enfoque terapéutico no farmacológico puede ofrecer soluciones para paliar las complicaciones de la cirugía y disminuir los efectos adversos asociados a la medicación.

El láser de baja potencia (LLLT) puede constituir una alternativa terapéutica en el manejo del postoperatorio de la cirugía de terceros molares (3). En esta óptica, se ha llevado a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis para intentar aportar una evidencia en la que se apoya el clínico para la toma de decisión terapéutica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda exhaustiva en los bases de datos electrónicas MedLine (EBSCO), PubMed, Cochrane Central (Registros de Ensayos Controlados) y Web of Science (WOS), para agregar artículos de ensayos clínicos aleatorizados controlados en boca partida desde 1993 hasta 2021, con términos MESH combinados con herramientas de búsqueda Booleana avanzada. Aplicando los criterios de inclusión y exclusión, nueve artículos fueron incluidos en el estudio y la pregunta PICO planteada fue: "¿En la cirugía de exodoncia bilateral de terceros molares, el uso del láser de baja potencia es eficaz para la reducción de dolor, edema y trismo en comparación a placebo?". La extracción de datos fue completada por el software GetData Graph Digitizer-2013 para extracción de valores de los gráficos, y el análisis estadístico fue realizado mediante el software RevMan 5 (Cochrane handbook).

## RESULTADOS

El metaanálisis ha demostrado la significación estadística de los resultados del dolor a favor del lado tratado con láser en tres de los estudios incluidos con un valor  $p < 0.0001$ . Para la variable edema, siete de los nueve estudios incluidos, la midieron, pero el método de medida era diferente de un grupo a otro, por lo cual solo cuatro de ellos entraron en el análisis estadístico, mostrando una significación de los resultados con un  $p < 0.0001$ . Clínicamente, se ha reportado una diferencia a favor del lado láser frente al placebo. Con respecto al trismo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.11$ ).

## DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

El metaanálisis ha puesto de manifiesto una eficiencia del LLLT en el tratamiento del dolor y el edema postoperatorios, a pesar de la heterogeneidad en los ensayos incluidos que se intentó reducir seleccionando sólo los ensayos que hayan utilizado el láser GaAlAs. La gran diferencia en los patrones de protocolos operatorios, en las características técnicas de los dispositivos de láser y en los métodos de medición de las variables, dificulta la comparación entre los estudios. Se necesita llevar a cabo ensayos con protocolos unificados, con tamaño muestral consistente y estudio de subgrupos, para poder determinar los parámetros y umbrales del láser que puedan aumentar su eficiencia en reducir todas las complicaciones postoperatorias de la cirugía de los terceros molares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brignardello-Petersen, R., Carrasco-Labra, A., Araya, I., Yanine, N., Beyene, J., & Shah, P. S. (2012). Is adjuvant laser therapy effective for preventing pain, swelling, and trismus after surgical removal of impacted mandibular third molars? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 70(8), 1789–1801. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2012.01.008>
2. Duarte de Oliveira, F. J., Brasil, G., Araújo Soares, G. P., Fernandes Paiva, D. F., & de Assis de Souza Júnior, F. (2021). Use of low-level laser therapy to reduce postoperative pain, edema, and trismus following third molar surgery: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 49(11), 1088–1096. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2021.06.006>
3. López-Ramírez, M., Vílchez-Pérez, M. A., Gargallo-Albiol, J., Arnabat-Domínguez, J., & Gay-Escoda, C. (2012). Efficacy of low-level laser therapy in the management of pain, facial swelling, and postoperative trismus after a lower third molar extraction. A preliminary study. *Lasers in Medical Science*, 27(3), 559–566. <https://doi.org/10.1007/s10103-011-0936-8>