

la TMZ. También ensayos de formación de esferas y dilución límite en los modelos 3D para evaluar el efecto de la combinación en las GICs.

Resultados: El uso de inhibidores epigenéticos mostró un efecto anti proliferativo similar en los diferentes modelos 2D empleados. Por otro lado, la combinación de inhibidores epigenéticos con el tratamiento estándar tuvo un potente efecto sinérgico, observándose un gran aumento de la muerte celular. A pesar de esto, el efecto fue más notable en aquellas líneas que mostraban una mayor resistencia intrínseca al tratamiento tradicional. Posteriormente, se pasó a la validación de los resultados en los modelos 3D, ya que presentan mayor resistencia a los tratamientos actuales y son más similares al paciente. En este caso, se observó un efecto sinérgico capaz de afectar a las GICs.

Conclusiones: El uso de una terapia combinada con inhibidores epigenéticos y el tratamiento estándar podría ser una buena alternativa terapéutica en glioblastoma multiforme.

Background: Glioblastoma multiforme (GBM) is a highly aggressive brain tumor for which there is no effective treatment. It is currently the most common brain tumor, and the median survival time is 15 months from diagnosis. Complete surgical resection is complicated, as they are very invasive and tend to infiltrate. The usual treatment is alkylating chemotherapy with temozolomide (TMZ). 15% of patients develop acquired resistance to standard treatment.

A new cell population, glioma-initiating cells (GICs), which are like Cancer Stem Cells (CSCs), has been identified. GICs show resistance to standard therapies and are mainly responsible for recurrence. On the other hand, BET proteins are involved in transcription, cell cycle or inflammation, and are related to oncogenic proteins involved in cancer development. It has been shown that some BET protein inhibitors are able to enhance TMZ activity in GBM.

In addition, a previous work in the laboratory has used the epigenetic inhibitor JQ1 in 3D models, that are rich in CSCs, and it is able to inhibit some transcription factors involved in cell cycle, proliferation, and metastasis. It has shown a greater effect in resistant models, coinciding with a high number of CSCs.

The aim of this work will be to evaluate alternative therapies that can avoid or combat acquired resistance to current therapies produced by GICs.

Methods: The adherent cell lines A172, T98, U87, and U118, as well as the patient-derived 3D models GH2 and 12O12, which are rich in GICs, were used. MTT, flow cytometry and crystal violet assays were performed to evaluate cell viability in the 2D models after combination of epigenetic inhibitors with TMZ. Sphere formation and limit dilution assays were also performed in 3D models to assess the effect of the combination on GICs.

Results: The use of epigenetic inhibitors showed a similar anti-proliferative effect in the different 2D models used. On the other hand, the combination of epigenetic inhibitors with standard treatment had a synergistic effect, with an increase in cell death. Despite of, the effect was most notable in those lines that showed intrinsic resistance to the traditional treatment. Afterward, the results were validated in 3D models, which show greater resistance to current treatments, and they are like the patient. In this case, a synergistic effect was observed.

Conclusions: The use of a combined therapy with epigenetic inhibitors and standard treatment could be a good therapeutic alternative in glioblastoma multiforme.

RETOS EN CIRUGÍA DEL NERVIIO PERIFÉRICO. VISION DEL CIRUJANO

CHALLENGES IN PERIPHERAL NERVE SURGERY. THE SURGEON'S VIEW

Lara Cristóbal^{1,2}, Elena Armas¹, Elisa Sanz^{2,3}, Juan José Jover⁴, Jose Luis Fernandez-Cañamaque¹, Andrés A. Maldonado^{1,2,5}

¹ Unidad de Nervio Periférico y Plexo Braquial, Servicio de Cirugía Plástica, Hospital Universitario de Getafe.

² Universidad Europea de Madrid.

³ Unidad de Nervio Periférico y Plexo Braquial, Servicio de Neurofisiología, Hospital Universitario de Getafe.

⁴ Unidad de Nervio Periférico y Plexo Braquial, Servicio de Radiología, Hospital Universitario de Getafe.

⁵ Servicio de Cirugía Plástica, Reconstructiva y Mano, BG Trauma Center Frankfurt am Main.

Las lesiones de nervios periféricos son frecuentes y conllevan pérdida de funciones tales como sensibilidad o movilidad de las extremidades, además de dolor. Todo ello puede generar incapacidades permanentes, impactando de manera negativa en la calidad de vida de las personas. La cirugía de nervio periférico ha evolucionado significativamente en las últimas décadas y en la actualidad disponemos de un amplio espectro de técnicas reconstructivas para tratar este tipo de lesiones: injertos nerviosos, transferencias nerviosas, transferencias tendinosas, colgajos libres motorizados, además de la combinación con ortesis y prótesis mioeléctricas. Sin embargo, todavía existen una serie de factores que limitan las opciones reconstructivas: la degeneración muscular tras la lesión nerviosa, la velocidad de regeneración axonal o las secuelas y limitación de usar nervios donantes son tres retos a investigar en el futuro de este campo. Para poder afrontar estos retos a nivel biológico y combinarlos con las estrategias quirúrgicas actuales, creemos fundamental la colaboración entre la investigación básica y clínica.

Peripheral nerve injuries are common and lead to loss of functions such as sensation or mobility of the extremities, as well as pain. These injuries may cause permanent disabilities, negatively impacting quality of life. Peripheral nerve surgery has evolved significantly in recent decades. Nowadays a wide spectrum of reconstructive techniques is available: nerve grafts, nerve transfers, tendon transfers, functional free muscle transfer, in addition to the combination with myoelectric orthosis and prostheses. However, there are still several factors that limit reconstructive options: muscle degeneration after a nerve injury, axonal regeneration speed or sequelae and limitation of using donor's nerves are three challenges to be investigated in the future of this field. To face these challenges at the biological level and combine them with current surgical strategies, we believe that collaboration between basic and clinical research is essential.

MODULACIÓN TERAPÉUTICA DE LA PRODUCCIÓN ENDÓGENA DE KLOTHO PARA RETRASAR EL ENVEJECIMIENTO BIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD RENAL

THERAPEUTIC MODULATION OF ENDOGENOUS KIDNEY KLOTHO EXPRESSION TO DELAY BIOLOGICAL AGING IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Maria Dolores Sánchez Niño^{1,2}

¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

² IIS-Fundación Jiménez Díaz, Laboratorio de Nefrología e Hipertensión

Resumen: La enfermedad renal crónica es la causa de muerte que más rápidamente está aumentando a nivel mundial y se convertirá en la quinta causa de muerte en 2040. Además, la enfermedad renal crónica es el factor de riesgo más prevalente y que más aumenta el riesgo de Covid-19 letal. El fenotipo de la enfermedad renal crónica se ha asimilado al de un envejecimiento biológico acelerado. La mejor comprensión de los mecanismos que median el envejecimiento acelerado puede ayudar a diseñar nuevos tratamientos que aumenten la supervivencia de los enfermos renales.

Klotho es una proteína originada en los túbulos renales que tiene propiedades anti-envejecimiento, antiinflamatorias y antifibróticas. En la evolución de la enfermedad renal crónica, la producción de Klotho es la primera función renal que se pierde, antes de que disminuya el filtrado glomerular. Puesto que cuando se pierde la producción de Klotho, la estructura tubular es esencialmente normal, hay que postular que hay mediadores que disminuyen la producción de Klotho en células tubulares que todavía tendrían la capacidad de

expresar Klotho. En los últimos años nuestro laboratorio ha investigado los mediadores que regulan la producción de Klotho durante el daño renal. Tanto la albuminuria, que suele ser el marcador más temprano de enfermedad renal crónica, como la inflamación local disminuyen la producción de Klotho por células tubulares renales. En concreto, citoquinas como TNF o TWEAK disminuyen la producción tubular de Klotho de una forma dependiente de NFκB y de mecanismos epigenéticos como la acetilación de histonas. Además, diversas proteínas reguladoras de NFκB modulan el impacto de este factor de transcripción sobre la producción renal de Klotho. Así por ejemplo Bcl3 aumenta la producción tubular de Klotho. Con vistas a una traslación clínica, hemos comprobado que el inhibidor inespecífico de la fosfodiesterasa, Pentoxifilina, conserva la producción de Klotho en células tubulares expuestas a albuminuria. Estos datos pueden ayudar a diseñar tratamientos para la enfermedad renal y para el envejecimiento biológico basados en el aumento de producción de Klotho endógeno.

PAPEL NEFROPROTECTOR DE CD74 EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

PROTECTIVE ROLE OF CD74 IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Maria Ignacia Ceballos Darnaude¹, Leticia Cuarental¹, Lara Valiño-Rivas¹, Aránzazu Pintor-Chocano¹, Alberto Ortiz¹, Maria Dolores Sánchez-Niño^{1,2}

¹ Department of Nephrology and Hypertension. IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain.

² Department of Pharmacology, Universidad Autónoma de Madrid, Spain

Introduction: Chronic kidney disease is one of the fastest growing causes of death worldwide, pointing to the need to develop novel therapeutic approaches. CD74 (invariant MHC class II) is a non-polymorphic type II transmembrane glycoprotein that regulates protein trafficking and is a receptor of macrophage migration factor and D-dopachrome tautomerase. CD74 has been implicated in inflammatory conditions. However, the role of CD74 in kidney has not yet been characterized. We explored the expression and function for CD74 in chronic kidney disease.

Methods: The function of CD74 was explored in unilateral ureteral obstruction and adenine-induced chronic kidney disease in wild-type and CD74-deficient mice. Western blotting, immunohistochemistry and qRT-PCR were used to study the distribution and expression of fibrosis markers in kidney tissue.

Results: CD74 expression was low in healthy murine and human kidney tubular epithelium and