

— S U P L E M E N T O

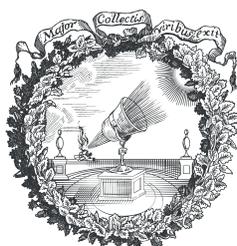
III SIMPOSIO · JÓVENES INVESTIGADORES

INSTITUTO DE ESPAÑA

Desde 1879

A N A L E S

DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA



S U P L E M E N T O 01

Nº 141 (02)

DOI: 10.32440/ar.2024.141.02.sup101

An RANM · 141.02 · Supl.01 AÑO 2024 [SEGUNDA ÉPOCA]



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA



REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA

Calle de Arrieta, 12. 28013 - MADRID
Teléfonos: 91 547 03 18 - 91 547 03 19 · Fax: 91 547 03 20
Depósito Legal: M. 5.020.—1958 / I.S.S.N. 0034-0634

Protección de datos: Anales RANM declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Papel ecológico libre de cloro. Esta publicación se imprime en papel no ácido.

This publication is printed in acid-free paper.

Impreso en Europa.

Depósito Legal: M. 5.020.—1958

I.S.S.N. 0034-0634

Publicación cuatrimestral
(3 números al año)

© 2024. Anales RANM

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Anales RANM, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Anales RANM con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Disponible en internet:

www.analesranm.es

Atención al lector:

infoanales@analesranm.es

Anales RANM.

Calle de Arrieta, 12. 28013

MADRID

Teléfono: +34 91 159 47 34

Fax: 91 547 03 20

Coordinación

Nuria Iglesias Rodríguez

Luis Javier Aróstegui Plaza

Diseño y maquetación

M. Nieves Gallardo Collado

Montse López Ferres

Mario Gómez

Producción



Presidente Comité Editorial

Eduardo Díaz-Rubio García
Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Directora Científica

María Castellano Arroyo
Académica de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Editora Jefe

Ana M^a Villegas Martínez
Académica de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Consejo Editorial

Eduardo Díaz-Rubio García
Catedrático y Jefe de Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Manuel Díaz-Rubio García
Catedrático Patología y Clínica Médicas. Universidad Complutense de Madrid

Antonio Campos Muñoz
Catedrático de Histología. Universidad de Granada

José Miguel García Sagredo
Jefe del Servicio de Genética Médica. Hospital Ramón y Cajal

José Luis Carreras Delgado
Catedrático de Medicina Nuclear. Universidad Complutense de Madrid

Ana M^a Villegas Martínez
Catedrática de Hematología. Universidad Complutense de Madrid

Francisco José Rubia Vila
Catedrático de Fisiología. Universidad Complutense de Madrid

Julián García Sánchez
Catedrático de Oftalmología. Universidad Complutense de Madrid

Comité Científico:

Eduardo Díaz-Rubio
Presidente del Instituto España. Presidente de la Real Academia Española de Medicina. Profesor Emérito, Unidad Traslacional de Cáncer Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid. España

Juan Carlos Izpisúa Belmonte
Altos LABS. Fundador y Director del Instituto de Ciencias de San Diego. CA. EEUU Medalla de Honor RANME

Stefan Constantinescu
Fellow of the Romanian and Royal Belgian Academies of Medicine. President FEAM. De Duve Institute, Université catholique de Louvain.

Germán Gamarra Hernández MD, M Sc.
Médico Internista - Nefrólogo - Epidemiólogo Clínico. Presidente ALANAM. Colombia

Germán Fajardo Dolci
Presidente Academia Nacional de Medicina de México

Pablo Ros Riera
Vice Chair for Academic Affairs. Professor of Radiology and Pathology. Department of Radiology. Lecturer, Program in Public Health. Stony Brook University, New York. Académico Correspondiente Extranjero de la RANME

Editores Asociados

Esteban Dauden Tello
Catedrático de Dermatología de la Universidad Autónoma de Madrid. Jefe del Servicio de Dermatología Hospital de la Princesa. Madrid

Salvador Pedraza
Director Centre Diagnòstic per la Imatge del Hospital Clinic y Profesor Facultat Medicina de la Universitat de Barcelona

Carmen Ayuso MD, PhD
Director of Biomedical Research Institute Fundación Jimenez Diaz (IIS-FJD, UAM). Chief of Clinical Genetics Department University Hospital Fundación Jiménez Díaz & QuironSalud Public Hospitals. Madrid

José Luis Zamorano
Catedrático de Cardiología de la Universidad de Alcalá de Henares. Jefe del Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Comité Editorial

Pedro Sánchez García · Farmacología
Catedrático de Farmacología. Universidad Autónoma de Madrid

José Antonio Clavero Núñez · Obstetricia
Catedrático de Obstetricia y Ginecología. Universidad Complutense de Madrid

Joaquín Poch Broto · Otorrinolaringología
Catedrático de Otorrinolaringología. Universidad Complutense de Madrid

Diego M. Gracia Guillén · Bioética
Catedrático de Historia de la Medicina. Universidad Complutense de Madrid

Gonzalo Piédrola Angulo · Epidemiología Hospitalaria
Catedrático de Microbiología y Parasitología. Universidad de Granada

Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández · Endocrinología Experimental
Catedrático de Fisiología y Endocrinología Experimental. Universidad Complutense de Madrid

Emilio Gómez de la Concha · Inmunología Clínica
Jefe del Servicio de Inmunología. Hospital Clínico de Madrid

Enrique Casado de Frías · Pediatría
Catedrático de Pediatría y Puericultura. Universidad Complutense de Madrid

Francisco José Rubia Vila · Fisiología
Catedrático de Fisiología. Universidad Complutense de Madrid

Manuel Díaz-Rubio García · Medicina Interna
Catedrático Patología y Clínica Médicas. Universidad Complutense de Madrid

Guillermo Suárez Fernández · Ciencias Veterinarias
Catedrático de Microbiología, Virología e Inmunología. Universidad Complutense de Madrid

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez · Rehabilitación
Catedrático de Rehabilitación. Universidad Complutense de Madrid

José Luis Carreras Delgado · Medicina Física
Catedrático de Medicina Nuclear. Universidad Complutense de Madrid

Julián García Sánchez · Oftalmología
Catedrático de Oftalmología. Universidad Complutense de Madrid

Enrique Moreno González · Cirugía General
Catedrático de Patología Quirúrgica. Universidad Complutense de Madrid

Francisco González de Posada · Arquitectura e Ingeniería Sanitarias
Catedrático de Física Aplicada. Universidad Politécnica de Madrid

María del Carmen Maroto Vela · Microbiología y Parasitología Médica
Catedrática de Microbiología y Parasitología. Universidad de Granada

Federico Mayor Zaragoza · Farmacia
Catedrático de Bioquímica. Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa". Universidad Autónoma de Madrid

Antonio Campos Muñoz · Histología
Catedrático de Histología. Universidad de Granada

Carlos Seoane Prado · Ciencias Químicas
Catedrático de Química Orgánica. Universidad Complutense de Madrid

José Ramón de Berrazueta Fernández · Cardiología
Catedrático de Cardiología. Universidad de Cantabria

Eduardo Díaz-Rubio García · Oncología
Catedrático y Jefe de Servicio de Oncología Médica. HU Clínico San Carlos. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Vicente Calatayud Maldonado · Neurocirugía
Catedrático de Neurocirugía. U. de Zaragoza

José Miguel García Sagredo · Genética Humana
Responsable del Servicio de Genética Médica. Hospital Ramón y Cajal

Alberto Galindo Tixaire · Ciencias Físicas
Catedrático de Física Teórica. Universidad Complutense de Madrid

José Manuel Ribera Casado · Gerontología y Geriátrica
Catedrático de Geriátrica. Universidad Complutense de Madrid

María Castellano Arroyo · Medicina Legal
Catedrática de Medicina Legal. Universidad de Granada

Gabriel Téllez de Peralta · Cirugía Torácica
Catedrático de Cirugía Cardiovascular y Torácica. Universidad Autónoma de Madrid

Santiago Ramón y Cajal Agüeras · Anatomía Patológica
Catedrático de Anatomía Patológica de la Universidad. Autónoma de Barcelona

Ana María Villegas Martínez · Hematología y Hemoterapia
Catedrática de Hematología. Universidad Complutense de Madrid

- Luis Martí Bonmatí · Radiología
y Radiodiagnóstico
*Director del Área Clínica de Imagen Médica.
Hospital Universitario La Fe, de Valencia*
- Javier Sanz Serrulla · Historia de la Medicina
*Doctor en Medicina y Cirugía. Doctor en Historia.
Doctor en Odontología,*
- José A. Obeso Inchausti · Neurología
*Catedrático de Medicina de la Universidad CEU San
Pablo de Madrid.*
- Arturo Fernández-Cruz Pérez · Medicina Social
*Catedrático de Medicina Interna. Universidad
Complutense de Madrid*
- José Antonio Rodríguez Montes · Cirugía General
*Catedrático de Cirugía. Universidad Autónoma de
Madrid*
- Pedro Guillén García · Traumatología y Cirugía
Ortopédica
*Jefe de Servicio de Traumatología de la Clínica
CENTRO de Madrid*
- Miguel Sánchez García · Medicina Intensiva
*Jefe de Servicio. Medicina Intensiva. Hospital Clínico
San Carlos, Madrid.*
- Jorge Alvar Ezquerro · Medicina Preventiva y Social
*Jefe de área en el Centro Nacional de Medicina
Tropical del Instituto de Salud Carlos III*
- Fernando Gilsanz Rodríguez · Anestesiología y
Reanimación
*Catedrático de Anestesia-Reanimación.
Prof. Emérito. Universidad Autónoma. Madrid.*
- María Trinidad Herrero Ezquerro · Anatomía
*Catedrática de Anatomía y Embriología Humana.
Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.*
- Francisco Javier Burgos Revilla · Urología
Catedrático de Urología. Universidad de Alcalá.
- Mónica Marazuela Azpíroz · Endocrinología,
Metabolismo y Nutrición
*Catedrática de Endocrinología y Nutrición. Universidad
Autónoma de Madrid.*
- Celso Arango López · Psicología Médica
*Catedrático de Psiquiatría. Universidad Complutense de
Madrid.*
- Esteban Daudén Tello · Dermatología
*Catedrático de Dermatología. Universidad Autónoma de
Madrid.*
- Bernardo Hontanilla Calatayud · Cirugía Plástica,
Estética y Reparadora
Catedrático de Cirugía Plástica. Universidad de Navarra.
- Rubens Belfort · Presidente Academia de Medicina de
Brasil
*Profesor titular Departamento de Oftalmología de la
Universidad Federal de Sao Paulo*
- Graciela Lago · Presidente Academia de Medicina de
Uruguay
*Asistente, Profesora Adjunta al Departamento de
Medicina Nuclear, Facultad de Medicina Universidad
de la República, Uruguay.*
- Emilio Roessler Bonzi · Presidente Academia de
Medicina de Chile
- José Halabe Cherem · Presidente Academia Nacional de
Medicina de México
- Aristides Baltodano Agüero · Presidente Academia
Nacional de Medicina de Costa Rica

— S U P L E M E N T O

III SIMPOSIO · JÓVENES INVESTIGADORES



MARCO Y JUSTIFICACIÓN

En colaboración con la Fundación Teófilo Hernando (FTH), la Real Academia Nacional de Medicina (RANME) creó el Foro Teófilo Hernando de Jóvenes Investigadores. Nació con este nombre para honrar la memoria del adelantado de la farmacología española, don Teófilo Hernando Ortega, quien introdujo en la Universidad española la farmacología como materia docente y científica en el primer tercio del siglo XX. Su formación farmacológica se hizo al lado de Osswald Schmiedeberg, creador de la moderna farmacología en el Estrasburgo alemán de finales del Siglo XIX y principios del XX. Obtuvo la Cátedra de Terapéutica y Arte de Recetar de la madrileña Universidad Central en 1912, que transformó en una disciplina que trataba del manejo clínico de los medicamentos y sus riesgos, anticipándose así a hoy llamada farmacología clínica. Creó una amplia escuela de farmacólogos que a su vez extendieron sus ideas sobre la farmacología básica y clínica por todas las universidades españolas. Algunos de sus discípulos también fueron profesores e investigadores en centros extranjeros. Hace 100 años en 1922, don Teófilo Hernando ingresó en la RANME como académico de número.

La ciencia en general, y las ciencias biológicas y médicas en particular, no tienen en España el nivel de apoyo social y económico del que gozan en países de nuestro entorno europeo como Alemania, Francia o el Reino Unido, por no hablar de los EEUU o Japón. Por otra parte, además del apoyo social e institucional antes mencionado, el desarrollo de las ciencias biomédicas en España exige dar el máximo protagonismo a los jóvenes que han enfocado su vocación y carrera profesional hacia la práctica de la ciencia.

Por otra parte, cabe destacar que en Madrid se organizan numerosas conferencias y simposios científicos sobre temas biológico-médicos. A estas actividades suele invitarse a científicos y médicos consagrados, que tienen una confortable posición social a nivel nacional e internacional. Sin embargo, con ser relevantes, estas actividades no ponen en contexto la enorme importancia que tienen los jóvenes científicos para el desarrollo de una ciencia acorde con la posición socioeconómica de España en el contexto europeo y mundial. Por ello, la creación del Foro podría sin duda contribuir a la mayor visibilidad social de los jóvenes investigadores y de la ciencia competitiva internacionalmente que practican. También con esta actividad se reforzará la figura histórica de don Teófilo Hernando, que fue académico de número de la RANME, en 1922.

III SIMPOSIO JI / Programa



COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente

Enrique J Cobos del Moral

Catedrático de Universidad, Universidad de Granada

Vice-Presidente

Sandra Jurado Sánchez

Científico Titular. Instituto de Neurociencias, CSIC-UMH

Vocales

Jordi Poater Teixedor

Profesor de Investigación ICREA, Universidad de Barcelona

Guadalupe Sabio Buzo

Investigador senior, CNIO

David Baglietto Vargas

Profesor Titular de Universidad. Universidad de Málaga

Gestión

Arturo García de Diego

Director Fundación Teófilo Hernando. Instituto-Fundación Teófilo Hernando, UAM, Madrid

Francisco José Fernández

Gerente Real Academia Nacional de Medicina de España, Madrid

Luis Aróstegui Plaza

Producción y Comunicación Técnica Real Academia Nacional de Medicina de España, Madrid

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente

Eduardo Díaz-Rubio

Presidente de la RANME. Académico de Número de la RANME Catedrático Emérito de Oncología. Universidad Complutense de Madrid

Vocales

Pedro Sánchez García

Académico de Número de la RANME. Catedrático Emérito de Farmacología Universidad Autónoma de Madrid. Presidente de Honor de la FTH

José Miguel García Sagredo

Académico de Número de la RANME. Secretario General de la RANME Profesor Honorario, Universidad de Alcalá de Henares

Antonio García García

Académico Correspondiente Honorario de la RANME. Presidente de la FTH Catedrático Emérito de Farmacología, Universidad Autónoma de Madrid

Secretaría

Manuela García López

Directora del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento
Catedrática de Farmacología. Universidad Autónoma de Madrid



III SIMPOSIO JÓVENES INVESTIGADORES

4 de julio de 2024

10.00-12.00 Inscripción y recogida de documentación

12.00 Bienvenida

Eduardo Díaz-Rubio (Presidente de la RANME)

Antonio García García (Presidente FTH)

Sesión I - Neurociencia e inflamación

Moderadores: **Santiago Ramón y Cajal Agüeras** • **Sandra Jurado Sánchez**

- 12.30** Entendiendo el inmunometabolismo en síndromes autoinflamatorios
Pablo Pelegrín Vivancos
Instituto Murciano de investigación Biosanitaria (IMIB). Universidad de Murcia
- 12.50** Desentrañando las complejidades del dolor postoperatorio: un estudio preclínico
Enrique J Cobos del Moral
Universidad de Granada
- 13.10** Patrones de conectividad y actividad en el cerebelo en desarrollo
Juan Antonio Moreno Bravo
Instituto de Neurociencias, CSIC-UMH, Alicante

Sesión II - Nuevas metodologías fundamentales y estrategias terapéuticas

Moderadores: **Juan Tamargo Menéndez** • **Rafael León**

- 13.30** Cooperatividad en macrociclos derivados de bases de ADN unidos por enlaces por puente de hidrógeno
Jordi Poater Teixidor
Instituto de Química Teórica y Computacional, Universidad de Barcelona
- 13.50** Desarrollo de anticuerpos conjugados terapéuticos en cáncer
Alberto Ocaña
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Sesión III - Envejecimiento y enfermedad de Alzheimer

Moderadores: José Obeso Inchausti • Guadalupe Sabio Buzo

- 16.00** Oxitocina: Neuromodulación y Oportunidades Terapéuticas para Trastornos Sociales Asociados al Envejecimiento
Sandra Jurado Sánchez
Instituto de Neurociencias, CSIC-UMH, Alicante
- 16.20** Impacto del tejido adiposo en la progresión de la enfermedad de Alzheimer
David Baglietto
Universidad de Málaga
- 16.40** Ampliando el concepto de la enfermedad de Alzheimer genéticamente determinada.
Juan Fortea
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- 17.00** Diseño de fármacos multidiana basados en la red patológica de la Enfermedad de Alzheimer: Potenciación colinérgica, inhibición de AChE y quelación de metales.
Rafael León
Instituto de Química Médica, CSIC, Madrid

Sesión IV - Alimentación, tejido adiposo y salud

Moderadores: Mónica Marazuela Azpíroz • David Baglietto

- 17.30** Actualización en fibra alimentaria y salud: una asociación infraconsiderada
Jara Pérez Jiménez
Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC) CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas, ISCIII
- 17.50** Adipose tissue controlling whole body homeostasis
Guadalupe Sabio Buzo
Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, ISCIII

Monólogo ganador en la fase nacional del certamen iberoamericano "Solo de Ciencia" (FECYT/Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades)

Moderador: Enrique J Cobos del Moral

- 18.15** No estaba el horno para bollos
Jara Pérez Jiménez

5 de julio de 2024

9.30 Defensa de pósters

11.30 Entrega de premios a los 3 mejores pósters

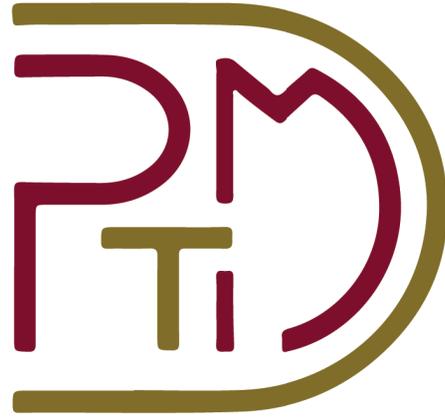
Eduardo Díaz-Rubio (Presidente de la RANME)

Antonio García García (Presidente FTH)

Conferencia de clausura y bienvenida al nuevo miembro del Foro "Teófilo Hernando" de Jóvenes Investigadores

- 11.50** El efecto de matrices sintéticas bioactivas en el modelado y la regeneración neuronal
Zaida Álvarez Pinto
Ramón y Cajal Junior Group Leader. Biomaterials for Neural Regeneration Group. Institute for BioEngineering of Catalonia (IBEC)

Diccionario panhispánico de términos médicos



La mayor obra digital de referencia sobre el **lenguaje médico en español**

Con más de **70 000 términos**

Una obra de carácter integrador, que **acoge la diversidad del español médico**

Una herramienta eficaz al servicio de los profesionales sanitarios y de la sociedad



www.dptm.es



índice

ENTENDIENDO EL INMUNOMETABOLISMO EN SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS Pablo Pelegrín et al	16
DESENTAÑANDO LAS COMPLEJIDADES DEL DOLOR POSTOPERATORIO: UN ESTUDIO PRECLÍNICO Enrique J Cobos del Moral	16
PATRONES DE CONECTIVIDAD Y ACTIVIDAD EN EL CEREBELO EN DESARROLLO Juan Antonio Moreno Bravo	17
COOPERATIVIDAD EN MACROCICLOS DERIVADOS DE BASES DE ADN UNIDOS POR ENLACES POR PUENTE DE HIDRÓGENO Jordi Poater Teixidor	18
OXITOCINA: NEUROMODULACIÓN Y OPORTUNIDADES TERAPÉUTICAS PARA TRASTORNOS SOCIALES ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO Sandra Jurado Sánchez	19
IMPACTO DEL TEJIDO ADIPOSO EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER David Baglietto et al	20
DISEÑO DE FÁRMACOS MULTIDIANA BASADOS EN LA RED PATOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: POTENCIACIÓN COLINÉRGICA, INHIBICIÓN DE ACHE Y QUELACIÓN DE METALES Rafael León	20
ACTUALIZACIÓN EN FIBRA ALIMENTARIA Y SALUD: UNA ASOCIACIÓN INFRACONSIDERADA Jara Pérez Jiménez	21
ADIPOSE TISSUE CONTROLLING WHOLE BODY HOMEOSTASIS Guadalupe Sabio et al	22
LIBERACIÓN DE ATP DURANTE LA PIROPTOSIS: IMPLICACIÓN DE GASDERMINAS Y NINJURINA Adriana Guijarro et al	22
EL ORF7B DE SARS-COV-2 INDUCE DISPERSIÓN DE LA RED TRANS-GOLGI Y FACILITA LA ACTIVACIÓN DEL INFLAMASOMA NLRP3 Julio García-Villalba Fernández et al	23
EVALUACIÓN DEL DOLOR INDUCIDO POR ENDOMETRIOSIS: UN DESAFÍO PRECLÍNICO Aitana Rickert-Llàcer et al	23
ANTAGONISMO DEL RECEPTOR SIGMA-1: UNA ESTRATEGIA PROMETEDORA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO Miriam Santos-Caballero et al	24
EL ROL DE NETRINA-1 EN EL DESARROLLO DE LOS CIRCUITOS DEL CEREBELO Ana Moreno-Cerdá et al	25
MÉTODO PARA LA CARACTERIZACIÓN AUTOMATIZADA DE LA ACTIVIDAD DE LA CORTEZA CEREBRAL EN DESARROLLO Y SU MODULACIÓN POR EL CEREBELO Cristian Arnal-Real et al	25
SELECTIVIDAD EN PARES DE BASES DE ADN ARTIFICIALES Zahra Noori et al	26

SISTEMAS DE OXITOCINA Y VASOPRESINA EN EL CEREBRO DEL RATÓN Sonia Amoros Bru et al	27
CARACTERIZACIÓN DEL SISTEMA OXITOCINÉRGICO: DINÁMICA Y LIBERACIÓN B. Aznar-Escolano et al	27
EXTRACTOS CEREBRALES DE MODELOS TRANSGÉNICOS Y DE PACIENTES DE ALZHEIMER MODULAN DE FORMA DIFERENCIAL LA PATOLOGÍA A β Y TAU Juana Andreo-Lopez et al	28
SÍNTESIS DE NUEVOS HÍBRIDOS QUIRALES DE MELATONINA Y LIGANDOS DE RECEPTORES NICOTÍNICOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS EX Francisco José Sánchez-Porro et al	29
NUEVOS INDUCTORES DE NRF2 COMBINADOS CON LA INHIBICIÓN SELECTIVA DE MAO-B: UN ENFOQUE PROMETEDOR PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Irene Jiménez et al	29
EVALUACIÓN DEL TRANSPORTE INTRACELULAR CON SONDAS FLUORESCENTES EN MODELOS DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Rebeca París-Ogáyar et al	30
ESTUDIO DE VESÍCULAS EXTRACELULARES EN MODELOS DERIVADOS DE PACIENTES DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA J. Alejandro Bueso et al	31
PREVENTING MICROGLIAL NUTRITIONAL STRESS RESPONSE ATTENUATES THE IMPACT OF DIETARY LIPID AND SUGAR OVERLOAD Alba C. Arcones et al	32
ADIPOSE TISSUE MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION PROMOTES OBESITY CARDIOMYOPATHY Rafael Romero-Becerra et al	32
PERFIL DE METABOLITOS DERIVADOS DE POLIFENOLES Y METILXANTINAS EN SUJETOS CON DIABETES TIPO 2 TRAS LA SUPLEMENTACIÓN CON UNA MEZCLA DE CACAO Y ALGARROBA: ANÁLISIS METABOLÓMICO Marisol Villalva et al	33
DIGESTIBILIDAD DE POLIFENOLES Y CAPACIDAD ANTIOXIDANTE DE UN EXTRACTO INOCUO DE ALGAS PARDAS Gonzalo Rivera et al	34

ENTENDIENDO EL INMUNOMETABOLISMO EN SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS

Cristina Molina López¹, Laura Hurtado-Navarro¹, Pablo Pelegrín^{1,2}

1. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia
2. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular B e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Murcia

Variantes monoalélicas de ganancia de función en el gen NLRP3 desencadenan los Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS), una afección autoinflamatoria que comienza de forma temprana en la vida y que cursa con brotes inflamatorios asociados a una exacerbada producción de la citocina pro-inflamatoria IL-1beta. Los síndromes CAPS se caracterizan por presentar episodios recurrentes de fiebre, erupción cutánea, conjuntivitis e inflamación articular, y se tratan satisfactoriamente mediante el uso de bloqueantes de IL-1. Existen distintos fenotipos clínicos de gravedad en CAPS, que se clasifican en el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS), en el síndrome de Muckle-Wells (MWS), y en la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal/síndrome neurológico cutáneo articular infantil crónico (NOMID/CINCA). La afección FCAS es la más leve, el NOMID/CINCA el fenotipo más grave, y el MWS el intermedio. Las variantes de NLRP3 asociadas a CAPS presentan una activación constitutiva formando de forma espontánea inflamomas, induciendo una elevada producción de IL-1b tras el cebado celular. En este trabajo, se utilizaron macrófagos modificados genéticamente que expresaban diferentes variantes de NLRP3 asociadas a CAPS para evaluar la función de NLRP3 sobre el metabolismo celular. Empleando estos macrófagos hemos descubierto que las variantes de NLRP3 asociadas a CAPS modifican el perfil metabólico de la célula, induciendo cambios en metabolitos relacionados con los nucleótidos, los lípidos o los amino ácidos. Todos estos cambios se revertieron cuando las células se trataron con MCC950, un inhibidor específico de NLRP3. Además, la expresión de NLRP3 con variantes asociadas a síndromes CAPS, pero no NLRP3 silvestre, redujeron la expresión de genes relacionados con la glucólisis. A nivel funcional, la expresión de NLRP3 con mutaciones ganancia de función redujo tanto la glucólisis basal como la glucólisis compensatoria de los macrófagos, siendo este efecto revertido por el uso de MCC950. La expresión de NLRP3 con variantes asociadas a síndromes CAPS también resultó en una disminución de la producción de piruvato y lactato, así como en la producción de ATP glicolítico. No obstante, la expresión de NLRP3 con variantes no afectó significativamente el metabolismo mitocondrial. El bloqueo de la glucólisis por NLRP3 limitó la producción basal de IL-1b, ya que el tratamiento con piruvato para compensar el defecto de la glucólisis aumentó la producción de IL-1b pero no afectó la producción de IL-18. Estos resultados demuestran que las variantes

de NLRP3 asociadas a CAPS inducen una producción basal de IL-18, pero no de IL-1b, aumentando la expresión de genes relacionados con la respuesta inflamatoria y de respuesta a virus, sin causar brotes inflamatorios. La inducción de la glucólisis con el cebado celular aumenta la producción de IL-1b, sugiriendo que los brotes inflamatorios en CAPS pueden estar regulados por el metabolismo celular. capaz de revertir el efecto del S1RA. Nuestros datos sugieren que el antagonismo sigma-1 incrementa la analgesia opioide de las células inmunitarias para inducir un efecto antialodínico. Sin embargo, el S1RA no fue capaz de revertir el dolor en reposo o el dolor producido por el movimiento tras la cirugía. También evaluamos la administración conjunta de S1RA y morfina, y encontramos un marcado efecto sinérgico, revirtiendo completamente la alodinia mecánica, el dolor en reposo y el dolor inducido por el movimiento. En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que el antagonismo del receptor sigma-1 podría ser una valiosa herramienta terapéutica como potenciador de la analgesia opioide (proveniente de las células inmunitarias, así como de fármacos opioides) en el dolor postoperatorio.

Agradecimientos

Agencia Estatal de Investigación (10.13039/501100011033 PID2020-116709RB-I00, CNS2022-13510, PRE2018-086824), Fundación Séneca (21897/PI/22, 21214/FPI/19), Instituto Salud Carlos III (AC22/00009).

DESENTRAÑANDO LAS COMPLEJIDADES DEL DOLOR POSTOPERATORIO: UN ESTUDIO PRECLÍNICO

Enrique J Cobos¹

1. Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias, Universidad Granada e Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA.

La mayoría de los pacientes postquirúrgicos sufren dolor moderado o intenso, a pesar del tratamiento analgésico. Por tanto, es interesante estudiar el dolor postoperatorio y profundizar en sus mecanismos de producción. Como modelo de dolor postoperatorio, hemos realizado una laparotomía en el ratón, en la que incisión se ha producido de manera perpendicular a la línea alba. Hemos estudiado la hipersensibilidad cutánea mediante la medición del umbral de von Frey, el dolor en reposo mediante el análisis de las expresiones faciales de dolor (usando un algoritmo de inteligencia artificial), y el dolor inducido por el movimiento mediante el análisis de la actividad exploratoria. Realizamos todos los ensayos dentro del periodo postoperatorio inmediato, a las 3.5h tras la cirugía.

Como parte de la caracterización farmacológica del modelo, usamos la administración del opioide morfina y del antiinflamatorio no esteroideo (AINE) ibuprofeno. Mientras que la morfina



Figura 1. Resumen de las diferencias encontradas en los diferentes aspectos del dolor postoperatorio en el ratón.

revirtió de manera más potente las expresiones faciales de dolor que la alodinia mecánica, no fue capaz de revertir el dolor inducido por el movimiento. Ibuprofeno mostró una potencia superior en la reversión de la alodinia mecánica comparada con el dolor en reposo, y pudo revertir significativa (aunque parcialmente) el dolor inducido por el movimiento. La asociación de ambos fármacos produjo un efecto sinérgico, alcanzando una reversión completa de los tres parámetros evaluados. Estos resultados encajan perfectamente con sus efectos en pacientes postquirúrgicos, puesto que es habitual asociar fármacos opioides con AINEs precisamente por sus efectos sinérgicos. Además, hemos valorado dos fármacos experimentales: el olcegepant y el gefapixant. El olcegepant es un antagonista del receptor del CGRP, desarrollado como antimigrañoso, mientras que el gefapixant es un antagonista de los receptores P2X3, el cual se ha desarrollado como antitussígeno. Estos dos fármacos modulan subtipos diferentes de neuronas nociceptivas periféricas. Mientras que las neuronas peptidérgicas expresan el CGRP, las neuronas P2X3+ son aquellas que pueden marcarse con la lectina IB4 y que no expresan neuropéptidos. Estas poblaciones neuronales están completamente separadas en el ganglio de la raíz dorsal que inerva la pared abdominal (situado en posición T12). Mientras que el olcegepant y el gefapixant revirtieron la alodinia mecánica, sólo el gefapixant revirtió el dolor en reposo. Ninguno de los dos revirtió el dolor inducido por el movimiento.

Las interacciones entre las células inmunitarias y las neuronas sensoriales juegan un papel clave en la generación del dolor de etiología diversa. Encontramos que la inhibición de la infiltración neutrofilica (la célula inmunitaria principal en el periodo postoperatorio inmediato), mediante la administración de un anticuerpo frente al Ly6G, tuvo un efecto marginal en el desarrollo de la alodinia mecánica, mientras que tuvo un efecto muy marcado en el dolor en reposo y en el dolor inducido por el movimiento.

En conjunto, nuestros resultados indican que las distintas facetas del dolor postquirúrgico difieren en su respuesta a fármacos analgésicos y en el papel de las células inmunitarias en sus mecanismos de producción.

Agradecimientos

Agencia Estatal de Investigación (10.13039/501100011033 - PID2019-108691RB-I00), Junta de Andalucía (grupo CTS-109) y fondos FEDER.

PATRONES DE CONECTIVIDAD Y ACTIVIDAD EN EL CEREBELO EN DESARROLLO

Juan Antonio Moreno Bravo¹

1. Instituto de Neurociencias (Consejo Superior de Investigaciones Científicas- Universidad Miguel Hernández). Av. Santiago Ramón y Cajal s/n. Sant Joan d'Alacant, 03550, Alicante, España.

El desarrollo de los circuitos cerebelosos es un proceso crucial que se extiende desde las etapas prenatales hasta las primeras etapas posnatales. Las alteraciones cerebelosas durante este período crítico suelen asociarse con disfunciones en comportamientos motores, cognitivos y sociales. A pesar de los avances en la comprensión de la especificación y función del cerebelo, los mecanismos precisos que subyacen al desarrollo y la integración del cerebelo en circuitos cerebrales funcionales siguen siendo poco conocidos.

Las proyecciones a larga distancia del cerebelo juegan un papel clave en la transmisión de la información de las funciones motoras y no motoras asociadas a esta estructura. La comprensión de los mecanismos básicos implicados en el desarrollo y la organización de estas conexiones neuronales es esencial para

entender su impacto en la función global del cerebro. En particular, se conoce poco sobre los periodos clave de desarrollo de estos circuitos y se requiere de una descripción exhaustiva de los eventos de actividad que ocurren durante el desarrollo temprano del cerebelo. Esta es una cuestión crucial, ya que las alteraciones transitorias en estos circuitos y/o su actividad durante periodos críticos de desarrollo podrían llevar a cambios persistente en la conectividad estructural y funcional del cerebro, contribuyendo potencialmente al desarrollo de diversas condiciones fisiopatológicas complejas originadas en el cerebelo.

Nuestro trabajo se ha centrado en estudiar el desarrollo de estas proyecciones y la emergencia de actividad espontánea de calcio en el cerebelo. Utilizando modelos de ratones transgénicos y técnicas avanzadas de imagen, investigamos los patrones característicos de conectividad a larga distancia y de la actividad cerebelosa durante el desarrollo embrionario y posnatal temprano. Nuestros hallazgos resaltan que las conexiones entre el cerebelo y sus principales dianas se establecen principalmente durante las etapas perinatales. Además, coincidente con esos periodos, emergen patrones dinámicos de actividad espontánea en el cerebelo sugiriendo un papel potencial de esta en el establecimiento y refinamiento de los circuitos cerebelosos durante el desarrollo posnatal temprano.

Estos hallazgos proporcionan una base sólida para investigar el impacto de las disrupciones del cerebelo y su actividad en el desarrollo y maduración de las redes cerebrales distantes, cuya alteración podría estar implicada en la fisiopatología de los trastornos asociados al cerebelo.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Consejo de Investigación Europeo (ERC) bajo el programa de investigación e innovación Horizonte 2020 ERC-2020-StG “CERCODE” (GA No. 950013), por el proyecto de I+D+i PID2021-122986NA-I00 financiado por MCIN/AEI/10.13039/501100011033/ y “FEDER Una manera de hacer Europa” y el proyecto CNS2023-143699 financiado por MCIN/AEI/10.13039/501100011033 y por la “Unión Europea NextGenerationEU/PRTR”

COOPERATIVIDAD EN MACROCICLOS DERIVADOS DE BASES DE ADN UNIDOS POR ENLACES POR PUENTE DE HIDRÓGENO

Jordi Poater^{1,2}

1. Departament de Química Inorgànica i Orgànica & IQT-CUB, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.
2. ICREA, Barcelona, España.

El reconocimiento molecular y el autoensamblaje se emplean en la química supramolecular con el objetivo de desarrollar materiales innovadores a partir de bloques de construcción moleculares que están unidos por interacciones no covalentes. En particular, este campo utiliza motivos que presentan enlaces de hidrógeno robustos y reversibles, como en los sistemas biológicos. La icónica doble hélice del ADN ejemplifica esto, donde los enlaces de hidrógeno entre los pares de bases de Watson-Crick dictan su estructura. Posteriormente, se descubrió que el ADN también puede adoptar configuraciones alternativas de enlaces de hidrógeno, como el cuarteto de guanina.

En este trabajo, hemos analizado la cooperatividad en una serie de cuartetos derivados de la guanina unidos por enlaces de hidrógeno mediante experimentos de química cuántica. Los sistemas están contruidos a partir de dos bloques: un lado donador de enlaces de hidrógeno y un lado aceptor de enlaces de hidrógeno conectados con moléculas con conjugación π , lineales y rígidas, de diferentes longitudes (Figura 1). Todos los macrociclos muestran un efecto cooperativo, pero su magnitud disminuye, o sea, se vuelve menos estabilizante al aumentar el tamaño del conector de acetileno. Esto surge de nuestros cálculos de la teoría del funcional de densidad con corrección de dispersión (DFT-D) basados en la teoría cuantitativa de orbitales moleculares de Kohn-Sham y análisis de descomposición de la energía.

La cooperatividad en estas estructuras macrocíclicas surge de la transferencia de carga desde los orbitales σ ocupados de los aceptores de enlaces de hidrógeno a los orbitales σ desocupados de los donantes de enlaces de hidrógeno, lo que lleva a una mayor separación de cargas en el sistema. Esta separación hace que el aceptor del enlace de hidrógeno se cargue más negativamente, mientras que el donante del enlace de hidrógeno se cargue más positivamente. Esta transferencia de carga disminuye cuando se introduce un conector de acetileno más largo debido a la capacidad del conector para abstraer la densidad electrónica tanto del grupo donante como del aceptor del enlace de hidrógeno terminal.

Las conclusiones anteriores se extienden a los macrociclos con enlaces de hidrógeno previamente sintetizados basados en nucleósidos de guanosina y citidina, con el objetivo de establecer principios de diseño de macrociclos cooperativos para diferentes aplicaciones en química supramolecular (texto adaptado de la publicación: D. Almacellas, S. C. C. van der Lubbe, A. A. Grosch, I. Tsagri, P. Vermeeren, C. Fonseca Guerra, J. Poater, Eur. J. Org. Chem. 2024, e202301164).

Agradecimientos:

Soporte económico del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (PID2022-138861-I00 y María de Maeztu CEX-2021-001202-M), y la Generalitat de Catalunya (2021SGR442).

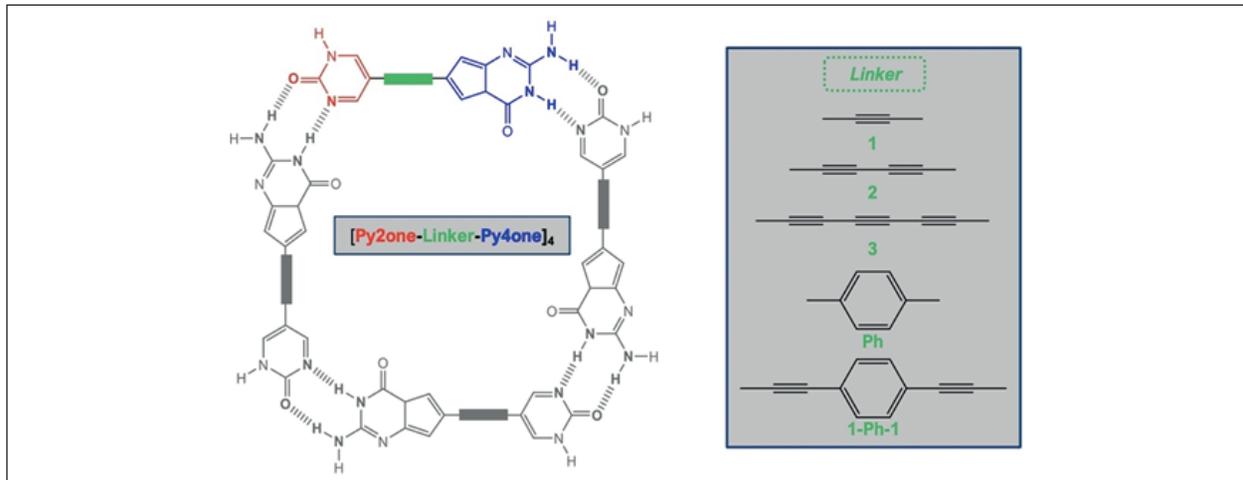


Figura 1. Representación esquemática del cuarteto que consta de monómeros con un lado aceptor de enlaces de hidrógeno, pyrimidin-2(1H)-one (Py2one; rojo), y un lado donante de enlaces de hidrógeno, 2-amino-3,4a-dihidro-4H-cyclopenta[d]pyrimidin-4-one (Py4one; azul) con un conector lineal conjugado π (conector; verde). Figura extraída de *Eur. J. Org. Chem.* 2024, e202301164.

OXITOCINA: NEUROMODULACIÓN Y OPORTUNIDADES TERAPÉUTICAS PARA TRASTORNOS SOCIALES ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO

Sandra Jurado Sánchez¹

1. Departamento de Neurobiología Celular y Sistemas. Instituto de Neurociencias, Consejo Superior de Investigaciones Científicas – Universidad Miguel Hernández, Av. Ramón y Cajal. San Juan de Alicante, 03550, Alicante

Los trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer (EA) son una preocupación creciente en la sociedad actual, en las que los avances médicos y tecnológicos auguran un prometedor aumento en la esperanza de vida, con el esperado aumento en la

incidencia en enfermedades neurodegenerativas.

Tradicionalmente, la mayoría de los estudios centrados en enfermedades neurodegenerativas se han centrado en comprender los mecanismos neuronales asociados a la pérdida de memoria, prestando menor atención a los síntomas emocionales caracterizados por alteraciones de la personalidad y el comportamiento social (p.ej., ansiedad social y agresividad).

En respuesta a la necesidad de nuevas perspectivas en el estudio del envejecimiento cerebral, nuestro laboratorio explora el impacto del envejecimiento natural y patológico en el comportamiento social, un factor fundamental en el mantenimiento del bienestar y la salud mental.

En particular, nuestra investigación se centra en

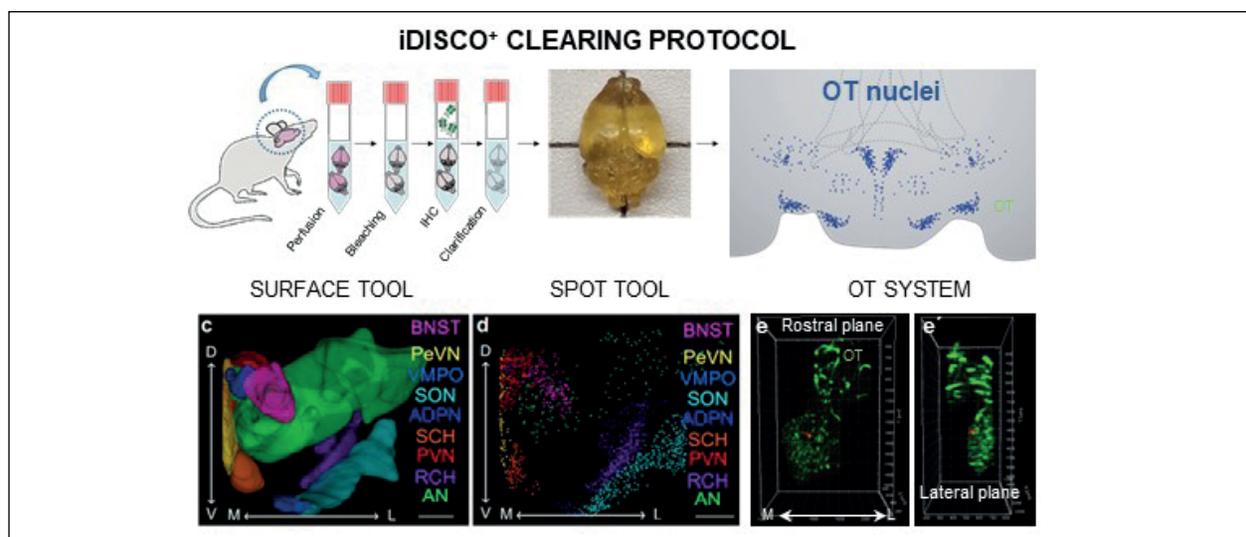


Figura 1. Análisis tridimensional de los circuitos de oxitocina en el cerebro del ratón. El protocolo de clarificación iDISCO+ permite obtener cerebros transparentes que pueden tratarse con anticuerpos específicos para su posterior visualización mediante microscopía de hoja de luz (Light Sheet) y reconstrucción con el software Imaris (Bitplane) para generar mapas de conectividad tridimensionales con alta resolución celular. Figura modificada de Madrigal y Jurado, 2021.

entender cómo el envejecimiento saludable y la neurodegeneración afectan al sistema oxitocinérgico, un circuito neuronal clave para la regulación de la conducta social en mamíferos.

Con este objetivo hemos implementado novedosas técnicas de transparentado de tejido (iDISCO+) y microscopía Light Sheet, electrofisiología y comportamiento, para analizar las potenciales alteraciones del circuito de oxitocina durante el envejecimiento natural y patológico. Nuestros resultados indican que durante el envejecimiento saludable se producen mínimas alteraciones en los patrones de comportamiento social, que sin embargo se encuentran significativamente alterados en ratones transgénicos modelo de la EA (línea transgénica APP/PSEN1). La reconstrucción 3D del circuito de oxitocina (Figura 1) en animales envejecidos demuestra una disminución del número de células de OXT en núcleos hipotalámicos específicos, encontrándose los cambios más significativos en animales hembra.

Nuestros estudios contribuyen nueva información básica para comprender como el envejecimiento afecta a los circuitos neuronales implicados en el comportamiento social, lo que supone un primer paso para el desarrollo de nuevas terapias para paliar los efectos de los trastornos sociales en la población geriátrica.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto PID2020 - 113878RB-I00), la Fundación Alicia Koplowitz (proyecto OXI-DRIVE), y la Fundación Tatiana Guzmán el Bueno (proyecto OXITO-CURE), la Fundación ICAR (proyecto AgingSocial).

IMPACTO DEL TEJIDO ADIPOSO EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

David Baglietto-Vargas^{1,2}, Miriam Bettinetti-Luque¹, Laura Trujillo-Estrada^{1,2}, Juana Andreo-Lopez¹, Ivan Fatuarte-Juli¹, Mario Morales-Cabello¹ y Antonia Gutierrez^{1,2}

1. Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Málaga-Plataforma BIONAND, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, España.
2. CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III, España.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un proceso neurodegenerativo progresivo, complejo y multifactorial, y es sumamente importante descifrar los mecanismos que subyacen al inicio y la progresión de este tipo de dolencia. A pesar del avance significativo en las últimas décadas para entender y comprender la etiopatogenia de esta enfermedad, actualmente no existen terapias efectivas para modificar su curso. En este sentido, estudios en modelos animales y en pacientes indican que esta enfermedad presenta un fuerte componente metabólico y, consecuentemente, se han identificado varios procesos alterados en el cerebro de pacientes de la EA como la resistencia a la

insulina, el hipometabolismo y otras múltiples alteraciones de carácter metabólico. Además, estudios relativamente recientes subrayan que tanto la diabetes como la obesidad son dos factores de riesgo importantes que participan en la progresión de la EA. Estas dos enfermedades metabólicas periféricas tienen como característica común un incremento en tamaño y una alteración funcional del tejido adiposo blanco. Por lo tanto, hipotetizamos que este proceso patológico sistémico asociado a ambos trastornos metabólicos influye en la progresión del EA. De hecho, datos relevantes del grupo de investigación indican que el trasplante de tejido adiposo visceral de animales db/db (diabéticos y obesos) y animales mantenidos con dieta hipercalórica, inducen un incremento en la patología de tau cerebral. Este incremento en la patología de tau se encuentra asociado con la activación de la vía Cdk5/p25 que esta mediada por un incremento en los niveles de la citoquina IL-1 β y una activación microglial. Por lo que, este estudio pone de manifiesto que alteraciones periféricas son sumamente importantes y pueden afectar al cerebro para predisponer o participar de forma significativa en la progresión de la EA. Estudios de esta naturaleza son trascendentales ya que nos permitirá determinar nuevos mecanismos patogénicos de la EA, que, a su vez, pueden dar lugar a posibles futuras dianas terapéuticas para modular esta enfermedad.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto PID2019-108911RA-I00 a DBV), la Asociación de Alzheimer (proyecto AARG-22-9282/9 a DBV), el programa Beatriz Galindo (contrato BAGAL18/00052 a DBV), el Instituto de Salud Carlos III (proyecto PI21/00915 y CIBERNED a AG) cofinanciado con fondos FEDER de la Unión Europea y por la Junta de Andalucía (CTS-950)

DISEÑO DE FÁRMACOS MULTIDIANA BASADOS EN LA RED PATOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: POTENCIACIÓN COLINÉRGICA, INHIBICIÓN DE ACHE Y QUELACIÓN DE METALES

Rafael León¹

1. Instituto de Química Médica, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IQM-CSIC), 28006 Madrid, Spain

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo más prevalente, caracterizado por la pérdida de memoria que impone una carga significativa a pacientes y sus cuidadores. La compleja etiología de la EA incluye la formación de placas extracelulares de β -amiloide (A β), ovillos neurofibrilares intracelulares (NFTs) de proteína tau hiperfosforilada y la pérdida masiva de neuronas colinérgicas. No obstante, la investigación más reciente apunta a la participación de la disfunción mitocondrial, el desequilibrio del calcio, el estrés oxidativo y la neuroinflamación crónica en el inicio y la progresión de la EA. La disfunción colinérgica en la EA implica una

reducción de acetilcolina (ACh), disminución de la expresión de los receptores nicotínicos (nAChR), un aumento de la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) y la muerte neuronal. Los subtipos $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ de nAChR están sobre-expresados en el cerebro, siendo los $\alpha 7$ -nAChRs vitales para la memoria y el aprendizaje. En la EA, la expresión de $\alpha 7$ -nAChRs disminuye significativamente debido a la neurodegeneración inducida por A β , a través de la internalización del receptor y la acumulación intracelular de A β . Este proceso perjudica la función del receptor y la transmisión colinérgica aumentando la fosforilación de tau. La activación de nAChRs, particularmente de los $\alpha 7$, puede reducir la internalización de A β y aliviar la disfunción colinérgica. Además, se ha relacionado la activación de $\alpha 7$ -nAChRs con la neuroprotección a través de la señalización metabotrópica.

Los signos tempranos de la EA están cada vez más vinculados al estrés oxidativo (EO), la disfunción mitocondrial y la disfunción metabólica. El EO surge de un metabolismo celular deteriorado, acumulación de iones metálicos redox-activos (Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+}) y la formación de complejos con A β , provocando la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS) que oxidan lípidos, membranas y proteínas, desestabilizando los sistemas neuronales, contribuyendo a la neurodegeneración.

Basándonos en resultados previos, diseñamos un compuesto multidiana dirigido a cuatro dianas patológicas de la EA: 1) Agonismo selectivo de $\alpha 7$ -nAChR para mejorar la neurotransmisión colinérgica y activar vías neuroprotectoras; 2) Inhibición de AChE para potenciar la función colinérgica y el procesamiento de memoria; 3) Potente efecto secuestrador de radicales libres para reducir el estrés oxidativo y prevenir la muerte neuronal; 4) Quelación de metales para mitigar el estrés oxidativo, la agregación de proteínas y los bucles de retroalimentación patológicos. Si bien existen moléculas con doble y algunas con triple actividad, la combinación de cuatro actividades es poco común. Tras la síntesis y evaluación de una familia de nuevos derivados, seleccionamos un líder que demostró eficacia *in vitro* y en un modelo de EA *in vivo*, surgiendo como un prometedor candidato a fármaco multidiana con potencial para modificar el avance de la enfermedad.

Agradecimientos

Agradecemos la financiación recibida del Ministerio de Ciencia e Innovación (Ref.: PID2021-123481OB-I00), Comunidad de Madrid y fondos estructurales de la UE (grant P2022/BMD-7230-CAM-22) y la acción europea COST Action CA20121: BenBedPhar.

ACTUALIZACIÓN EN FIBRA ALIMENTARIA Y SALUD: UNA ASOCIACIÓN INFRACONSIDERADA

Jara Pérez Jiménez^{1,2}

1. Departamento de Metabolismo y Nutrición, Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC), Madrid.
2. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), ISCIII, Madrid.

La fibra alimentaria es un constituyente de los alimentos, fundamentalmente de origen vegetal, que no es no absorbida en el tramo superior del tubo digestivo llegando intacta al colon, donde puede ser sometida a fermentación por la microbiota. Aunque conocida desde mucho antes, fue en los años 70 del siglo XX cuando se comprobaron sus efectos beneficiosos, sobre todo en relación con patologías intestinales y cardiovasculares (a las que posteriormente se sumó la diabetes tipo 2). Sin embargo, a pesar de la evidencia contrastada sobre su relevancia para alcanzar un estado óptimo de salud, en la práctica esta asociación sigue estando infraconsiderada.

En primer lugar, cabe destacar que las investigaciones de las últimas décadas han mostrado la diversidad de los procesos fisiológicos en los que la fibra juega un papel beneficioso: durante la digestión, retardando o inhibiendo la absorción de glúcidos, lípidos e iones de sodio, a la vez que retrasando el vaciado gástrico; de manera local en el colon, promoviendo la eubiosis y protegiendo la integridad de la barrera intestinal; de forma sistémica, a través de los distintos mecanismos de acción de los ácidos grasos de cadena corta generados tras su fermentación por la microbiota. Igualmente, las investigaciones desarrolladas durante este siglo muestran una relevancia creciente de la fibra en la regulación de aspectos emocionales e, incluso, sobre el riesgo de depresión, a través de su acción en el denominado eje intestino-cerebro.

Por otro lado, frente a la concepción tradicional de la fibra como constituida exclusivamente por carbohidratos, en la actualidad se sabe que se trata de un constituyente alimentario más complejo, al que se asocian diversos componentes como son los polifenoles, fitoquímicos con reconocidas actividades biológicas. Esto da lugar a efectos sinérgicos y complementarios entre la fracción de la fibra de naturaleza fenólica y la de naturaleza glucídica ya que, por ejemplo, los polifenoles ejercen una capacidad antioxidante a lo largo del tubo digestivo. Y, especialmente en el colon, la transformación de ambos constituyentes alimentarios por la microbiota se ve retroalimentada cuando se presentan en forma de un complejo intrínsecamente unido. De hecho, resulta destacable que tanto la fibra como los polifenoles son constituyentes característicos y diferenciales de la dieta mediterránea, frente a otros patrones alimentarios.

A pesar de lo anterior, la ingesta promedio de fibra en España (20 g/día), similar a la de la mayoría de los países occidentales, sigue estando muy por debajo de las recomendaciones oficiales (mínimo de 30 g/día), lo que sería visto como un claro problema de salud pública para cualquier nutriente pero no para la fibra al no estar dotada de un carácter esencial. No obstante, dadas las evidencias sobre la relevancia de la fibra en la

reducción del riesgo de patologías altamente prevalentes en el contexto actual, se hace necesario el desarrollo de políticas públicas que promuevan su ingesta, junto con el de investigaciones a distintos niveles que contribuyan a esclarecer aspectos todavía pendientes en el estudio de este constituyente alimentario.

ADIPOSE TISSUE CONTROLLING WHOLE BODY HOMEOSTASIS

Rafael Romero-Becera¹, Ayelén M. Santamans¹, Alba C. Arcones¹ and Guadalupe Sabio¹

1. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain.

The heart, once considered a mere blood pump, is now recognized as a multifunctional metabolic and endocrine organ. Its function is tightly regulated by various metabolic processes, at the same time it serves as an endocrine organ, secreting bioactive molecules that impact systemic metabolism. In recent years, research has shed light on the intricate interplay between the heart and other metabolic organs, such as adipose tissue, liver, and skeletal muscle. The metabolic flexibility of the heart and its ability to switch between different energy substrates play a crucial role in maintaining cardiac function and overall metabolic homeostasis. Gaining a comprehensive understanding of how metabolic disorders disrupt cardiac metabolism is crucial, as it plays a pivotal role in the development and progression of cardiac diseases.

The emerging understanding of the heart as a metabolic and endocrine organ highlights its essential contribution to whole-body metabolic regulation and offers new insights into the pathogenesis of metabolic diseases, such as obesity, diabetes, and cardiovascular disorders. In this review, we provide an in-depth exploration of the heart's metabolic and endocrine functions, emphasizing its role in systemic metabolism and the interplay between the heart and other metabolic organs. Furthermore, emerging evidence suggests a correlation between heart disease and other conditions such as aging and cancer, indicating that the metabolic dysfunction observed in these conditions may share common underlying mechanisms. By unraveling the complex mechanisms underlying cardiac metabolism, we aim to contribute to the development of novel therapeutic strategies for metabolic diseases and improve overall cardiovascular health.

LIBERACIÓN DE ATP DURANTE LA PIROPTOSIS: IMPLICACIÓN DE GASDERMINAS Y NINJURINA

Adriana Guijarro¹, Diego Angosto-Bazarra¹, Pablo Pelegrín^{1,2}, Julieta Schachter³

1. Grupo de Inflamación Molecular, Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biomédica (IMIB-Pascual Parrilla), Murcia, España.
2. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular B e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Murcia, España.
3. Departamento de Química Biológica-IQUIFIB, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires-CONICET, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

El trifosfato de adenosina (ATP) es un nucleótido que cuando se encuentra en el medio extracelular en elevadas concentraciones actúa como señal de peligro activando a varios receptores purinérgicos. La liberación de ATP intracelular puede ocurrir por diferentes procesos líticos y no líticos, entre los que se encuentran la activación de receptores, la apertura de hemicanales, la exocitosis de vesículas o la pérdida de la integridad de la membrana plasmática. La activación de los receptores purinérgicos P2X7 desencadena la activación del inflamasoma NLRP3, la subsecuente muerte celular por piroptosis y la liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β o IL-18.

Entre las proteínas mediadoras de la piroptosis destaca la familia de las gasderminas, conformada por seis miembros en humanos (A, B, C, D, E y F), siendo la gasdermina D la más estudiada hasta el momento. Las distintas gasderminas están presentes en diferentes tipos celulares y tejidos con una expresión diferencial. Tras la activación de caspasa-1 por el inflamasoma, la gasdermina D sufre una escisión proteolítica liberando el dominio N-terminal, que se une a lípidos de membrana, oligomeriza y forma poros de entre 10-15 nm, facilitando la liberación de contenido intracelular, incluyendo IL-1 β o IL-18. Si los poros de gasdermina no se resuelven, la membrana plasmática termina perdiendo su integridad debido a la oligomerización de la proteína transmembrana ninjurina-1, liberando contenido intracelular de mayor tamaño como la enzima tetramérica lactato deshidrogenasa (LDH).

En este estudio exploramos si las distintas gasderminas o la ninjurina-1 inducen liberación de ATP durante la piroptosis. Para ello, determinamos la concentración de ATP y LDH en el medio extracelular, así como la captación del colorante YO-PRO-1 tras inducir la expresión de las distintas gasderminas o de ninjurina-1 en células humanas epiteliales de riñón (HEK293T) tratadas o no con el aminoácido citoprotector glicina, un inhibidor de la oligomerización de ninjurina-1.

Los resultados muestran que la liberación de ATP puede ocurrir tanto en condiciones subclíticas como líticas, por la acción del extremo N-terminal de gasdermina D, así como del resto de gasderminas, o por la ruptura de la membrana plasmática generada por ninjurina-1. Empleando un sistema reportero de HEK293T que expresan luciferasa (HEKpmeLUC), detectamos que el ATP liberado al expresar el extremo N-terminal de gasdermina D puede ser reconocido por células adyacentes. Nuestro estudio

también permitió corroborar que la glicina actúa inhibiendo la proteína ninjurina-1, pero no bloquea la permeabilización de la membrana mediante el fragmento N-terminal de gasdermina.

En conclusión, estos resultados son importantes para entender los procesos que conllevan a la liberación de ATP durante la muerte celular piroptótica, así como para revelar nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento de enfermedades mediante la modulación farmacológica de las gasderminas y ninjurina-1.

EL ORF7B DE SARS-COV-2 INDUCE DISPERSIÓN DE LA RED TRANS-GOLGI Y FACILITA LA ACTIVACIÓN DEL INFLAMASOMA NLRP3

Julio García-Villalba Fernández¹, Laura Hurtado Navarro¹, Ana Isabel Gómez Sánchez¹, Diego Angosto-Bazarrá¹, Pablo Pelegrín^{1,2}

1. Instituto Murciano de Investigación Biosanitarias Pascual Parrilla (IMIB-Pascual Parrilla)
2. Depto. de Bioquímica y Biología Molecular B e Inmunología, Universidad de Murcia

Antecedentes

El virus SARS-CoV-2 es el agente causal de la enfermedad conocida como COVID-19. Este patógeno infecta principalmente células del tracto respiratorio causando diferente sintomatología; los casos graves evolucionan a neumonía con hipoxia y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) caracterizado por una inflamación pulmonar persistente, y un aumento del nivel de citocinas proinflamatorias en el torrente sanguíneo como IL-6, IL-1 β e IL-18. Este fenómeno se conoce como “tormenta de citocinas”, en la que está implicado, entre otros procesos, la activación del inflamasoma NLRP3 y una muerte celular piroptótica. De este modo, NLRP3 está directamente relacionado con la gravedad del SDRA producido por la COVID-19, por ello, es de gran interés conocer cuáles son las causas o vías de activación del inflamasoma NLRP3 en esta patología para así poder proporcionar nuevas estrategias terapéuticas.

Métodos

La línea celular HEK293T con expresión constitutiva de NLRP3-YFP se transfectó con construcciones plasmídicas que codifican diferentes proteínas de SARS-CoV-2, así como con plásmidos que expresan componentes del inflamasoma: ASC-RFP, YFP-NLRP3-Luc y caspasa-1. Se evaluó la activación de NLRP3 al observar una localización punteada de NLRP3 tras 48h de transfección mediante microscopía de fluorescencia en presencia/ausencia de MCC950 o KCl para bloquear NLRP3, o con el ionóforo de potasio nigericina como activador de NLRP3. Además, la activación del inflamasoma se evaluó mediante citometría de flujo detectando oligómeros de ASC intracelulares tras 24h de transfección en presencia/

ausencia de nigericina y se verificó su actividad mediante Western blot detectando formas activas de caspasa-1. La localización del punteado de NLRP3 tras activarse, se estudió por inmunofluorescencia empleando marcadores de distintos orgánulos intracelulares. En células epiteliales primarias humanas de las vías respiratorias (HSAEC) se transfectaron construcciones plasmídicas que codifican diferentes proteínas de SARS-CoV-2 y el inflamasoma NLRP3, se evaluó la expresión de genes relacionados con el inflamasoma, como ASC, caspasa-1 e IL-1 β , y la liberación de IL-1 β se detectó mediante ELISA en el sobrenadante celular en presencia/ausencia de nigericina.

Resultados

La expresión de ORF7b fue la única proteína de SARS-CoV-2 testada que aumentó el porcentaje de células con un punteado de NLRP3 tras 48h de transfección. MCC950 disminuyó la distribución punteada de NLRP3 tras la expresión con ORF7b. La expresión de ORF7b aumentó la activación de NLRP3 tras tratar con nigericina, aumentó el número de células con oligómeros de ASC y el procesamiento de caspasa-1. En los estudios de inmunofluorescencia se observó que la expresión de ORF7b induce la desestructuración de la red trans-Golgi, siendo este fenómeno un paso clave en la activación de NLRP3. Por último, ORF7b aumenta la expresión de ASC, caspasa-1, e IL-1 β en células HSAEC, así como induce una mayor liberación de IL-1 β .

Conclusiones

Nuestro estudio muestra que la proteína ORF7b de SARS-CoV-2 promueve la activación del inflamasoma NLRP3 con la formación de oligómeros de ASC y la activación de caspasa-1. Además, induce un aumento en la expresión de genes relacionados con la actividad de NLRP3 en células HSAEC. La activación de NLRP3 podría estar promovida por la desorganización de la red trans-Golgi que induce la presencia de ORF7b.

EVALUACIÓN DEL DOLOR INDUCIDO POR ENDOMETRIOSIS: UN DESAFÍO PRECLÍNICO

Aitana Rickert-Llàcer¹, Rafael González-Cano¹, Enrique Cobos¹, Miguel Ángel Tejada¹

1. Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias, Universidad Granada e Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA.

La endometriosis es un trastorno inflamatorio crónico producido por la implantación y el crecimiento de tejido endometrial funcional en sitios extrauterinos. Se calcula que la enfermedad afecta al 10% de las mujeres en edad reproductiva, lo que representa unos 193 millones de mujeres en todo el mundo. Alrededor del 50% de las mujeres con endometriosis presentan síntomas asociados, como dolor pélvico. El dolor crónico es un síntoma

incapacitante de la enfermedad, presente en aproximadamente el 50-60% de las mujeres afectadas, y tiene un gran impacto en la calidad de vida, así como elevados costes socioeconómicos.

A pesar de décadas de investigación, la etiología y la fisiopatología de la endometriosis siguen siendo desconocidas, y las opciones terapéuticas actuales a menudo sólo proporcionan un alivio temporal. Muchos fármacos que parecían prometedores en investigación preclínica, fracasan al llegar a la clínica. Esto se debe a la falta de modelos en roedores que repliquen fielmente la fisiopatología de esta enfermedad, así como las pruebas comportamentales usadas para la evaluación del dolor. La mayoría de los grupos que trabajan en endometriosis no evalúan el dolor, y aquellos que lo hacen usan medidas pocos traslacionales.

Por ello, utilizamos medidas comportamentales novedosas, más próximas a lo que sucede en la clínica, usando parámetros que evalúan respuestas más complejas, como puede ser el dolor en reposo y la interferencia del dolor con la actividad diaria del animal. Para ello, desarrollamos un modelo en ratones que imita fielmente lo que sucede en mujeres, donde sólo se implanta endometrio. La variabilidad producida por el desarrollo de la lesión en distintas partes de la cavidad intraperitoneal se minimizó fijando las lesiones mediante pegamento tisular en la cara interna del peritoneo. Una vez desarrolladas las lesiones, los animales mostraron un claro fenotipo doloroso en tres características clave del dolor inducido por endometriosis: la hiperalgesia referida, el dolor en reposo (en ausencia de un estímulo sensorial adicional) y la disminución funcional. La hiperalgesia referida evidenció mediante la disminución del umbral mecánico medido con filamentos de von Frey aplicados en el abdomen. Para la evaluación del dolor en reposo, analizamos las expresiones faciales de dolor usando un algoritmo de inteligencia artificial, y encontramos un gran incremento de las mismas en los animales con endometriosis. Por último, la funcionalidad de los animales se midió usando ruedas de actividad, donde determinamos una disminución en la actividad locomotora voluntaria.

Por tanto, podemos decir que este modelo que imita fielmente la fisiopatología de la endometriosis, capaz de desarrollar dolor tal y como sucede en las pacientes. Además, somos capaces de medir de una manera más realista el dolor, evaluando distintos aspectos del dolor inducido por endometriosis.

Agradecimientos

MICINN (España) a través del programa Juan de la Cierva-Incorporación (IJC2020-046118-I), Junta de Andalucía (grupo CTS-109) y proyectos del Plan Propio de Investigación y Transferencia de la Universidad de Granada fina con fondos FEDER (C-CTS-226-UGR23).

ANTAGONISMO DEL RECEPTOR SIGMA-1: UNA ESTRATEGIA PROMETEDORA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

*Miriam Santos-Caballero¹, Miguel Ángel Huerta¹,
Makeya Abduljabbar Hasoun¹, Rafael González-Cano¹,
Enrique J Cobos¹*

1. *Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias, Universidad Granada e Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA*

Más de la mitad de los pacientes que se someten a cirugía experimentan dolor en el período postoperatorio inmediato, a pesar del tratamiento analgésico. Es necesario desarrollar nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento de este tipo de dolor. El receptor sigma-1 es una chaperona neuromoduladora, y se considera una diana farmacológica prometedora para el tratamiento del dolor neuropático. El S1RA, un antagonista selectivo sigma-1, ha superado ensayos clínicos de fase II para el tratamiento de este tipo de dolor. Su indicación secundaria es actuar como adyuvante de fármacos opioides, puesto que existen estudios preclínicos en el dolor nociceptivo (en ausencia de un proceso de sensibilización) en los que el antagonismo sigma-1 potencia la analgesia de fármacos opioides, tales como la morfina. No hay ningún estudio previo que investigue el papel del receptor sigma-1 en el dolor postoperatorio. Por lo tanto, nuestro objetivo fue estudiar el efecto del antagonismo del receptor sigma-1, sólo o asociado a la morfina, en este tipo de dolor.

La laparotomía es el paso inicial para muchas cirugías abdominales, las cuales se sitúan entre los tipos de cirugía más comunes. Utilizamos la laparotomía en ratones como modelo experimental. Esta consistió en una incisión de 1,5 cm en la zona abdominal, realizada de manera perpendicular a la línea alba, en ratones CD-1 hembra. Evaluamos tres aspectos del dolor postoperatorio: la alodinia mecánica mediante la medición del umbral de von Frey, el dolor en reposo mediante la evaluación de expresiones faciales de dolor de los animales (utilizando algoritmos de inteligencia artificial), y el dolor en movimiento mediante la evaluación de la disminución de la actividad exploratoria.

La administración subcutánea de S1RA revirtió completamente, y de manera dosis-dependiente, la alodinia mecánica. Este efecto antialodínico fue abolido por la administración del agonista sigma-1 PRE-084, lo que indica la selectividad del efecto del S1RA. Además, el efecto antialodínico del antagonismo sigma-1 también fue revertido por la inhibición de la infiltración neutrofílica (la célula inmunitaria principal en el periodo postoperatorio inmediato), mediante la administración de un anticuerpo frente al Ly6G. Esto es interesante porque se sabe que los neutrófilos son grandes productores de péptidos opioides endógenos, y de hecho, el antagonista opioide

periférico naloxona metiodida también es capaz de revertir el efecto del S1RA. Nuestros datos sugieren que el antagonismo sigma-1 incrementa la analgesia opioide de las células inmunitarias para inducir un efecto antialodínico. Sin embargo, el S1RA no fue capaz de revertir el dolor en reposo o el dolor producido por el movimiento tras la cirugía. También evaluamos la administración conjunta de S1RA y morfina, y encontramos un marcado efecto sinérgico, revirtiendo completamente la alodinia mecánica, el dolor en reposo y el dolor inducido por el movimiento. En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que el antagonismo del receptor sigma-1 podría ser una valiosa herramienta terapéutica como potenciador de la analgesia opioide (proveniente de las células inmunitarias, así como de fármacos opioides) en el dolor postoperatorio.

Agradecimientos

Agencia Estatal de Investigación (10.13039/501100011033 - PID2019-108691RB-I00, FPU21/02736 PRE2020-096203), Junta de Andalucía (CTS-109) y fondos FEDER.

EL ROL DE NETRINA-1 EN EL DESARROLLO DE LOS CIRCUITOS DEL CEREBELO

Ana Moreno-Cerdá¹, Julia Chena-González¹, Aitana Pérez-Muñoz A¹, Juan Antonio Moreno-Bravo¹

1. Instituto de Neurociencias, Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Universidad Miguel Hernández de Elche (CSIC-UMH), San Juan de Alicante, España.

Netrina-1 es una molécula secretable que desempeña una función crítica en los procesos de guía axonal y migración neuronal de multitud de circuitos neuronales. Esta molécula se expresa en numerosas regiones del sistema nervioso central en desarrollo, incluido el cerebelo. Estudios *in vitro* sugieren que podría desempeñar un papel fundamental en la migración de dos poblaciones cerebelosas, las células granulares (GCs) y las interneuronas de la capa molecular (INs), proceso que ocurre durante el desarrollo postnatal. Sin embargo, la investigación sobre su función *in vivo* se ha visto limitada por el hecho que los ratones knockout de Netrina-1 mueren tras del nacimiento.

Con la intención de profundizar en la comprensión de la función de Netrina-1 en el cerebelo, hemos llevado a cabo una exhaustiva caracterización de su patrón de expresión, junto con el de sus principales receptores, Deleted in Colorectal Cancer (Dcc) y Uncoordinated-5 receptor C (Unc5C). Nuestros resultados han validado la presencia de dos fuentes predominantes de Netrina-1: los progenitores de las GCs, constituyentes de la capa granular externa (EGL), y las interneuronas (INs). Además, hemos observado que estos receptores no solamente se expresan en estas poblaciones celulares, sino también en otros tipos celulares durante el curso del

desarrollo. Este descubrimiento plantea la posibilidad de que Netrina-1 ejerza su influencia tanto de manera autocrina como paracrina en diversas poblaciones neuronales dentro del cerebelo.

Para investigar sobre el papel de Netrina-1 *in vivo* y comprender la contribución específica de cada población neuronal, hemos desarrollado diversas estrategias genéticas que posibilitan la manipulación condicional de su expresión. De esta manera, evitamos la mortalidad asociada con los modelos knockout de Netrina-1.

Nuestros resultados indican que la ausencia total o parcial de Netrina-1 no afecta el tamaño del cerebelo ni la laminación final de su corteza, lo que sugiere que Netrina-1 podría no desempeñar un papel significativo en la regulación del escalado cerebeloso. Sin embargo, observamos una alteración en la lobulación en ausencia completa de Netrina-1, lo que sugiere que esta molécula podría influir en los procesos de guía axonal y migración durante el desarrollo del cerebelo. Para analizar esto, estamos realizando estudios histológicos que muestran evidencia de que la ausencia de Netrina-1 en diversas fuentes puede impactar de manera dispar en la migración las GCs e INs. Todo ello sugiere una compleja regulación de los mecanismos de acción de Netrina-1 en el desarrollo de estas y otras poblaciones cerebelosas.

Aun así, es crucial profundizar en el estudio del impacto de la ausencia de Netrina-1 en el cerebelo, para comprender mejor los mecanismos mediante los cuales esta molécula afecta el desarrollo de esta estructura y su consecuente impacto en su función.

Agradecimientos

Este Proyecto ha recibido financiación del Plan Gen-T (SEJIGENT/2021/036) de la Generalitat Valenciana.

MÉTODO PARA LA CARACTERIZACIÓN AUTOMATIZADA DE LA ACTIVIDAD DE LA CORTEZA CEREBRAL EN DESARROLLO Y SU MODULACIÓN POR EL CEREBELO

Cristian Arnal-Real¹, Martina Riva¹, Juan Antonio Moreno-Bravo¹

1. Instituto de Neurociencias (Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Universidad Miguel Hernández). Av. Santiago Ramón y Cajal s/n. Sant Joan d'Alacant, 03550, Alicante, España.

En los últimos años, se ha demostrado que los daños en el cerebelo derivan en déficits tanto en las funciones motoras y como no motoras. Es relevante el hecho de que cuando estas lesiones ocurren durante el desarrollo, se vinculan estrechamente con la emergencia de trastornos del espectro autista. Además, diversos estudios clínicos muestran que las lesiones cerebelosas, en estadios perinatales, se asocian con un desarrollo anómalo de la corteza cerebral. Todo ello sugiere que estas alteraciones en el

cerebelo podrían estar afectando el correcto desarrollo y maduración de los circuitos corticales. Estos efectos remotos en los circuitos corticales podrían ser críticos en la emergencia de síntomas motores y no motores presentes en esos pacientes. Sin embargo, se conoce poco sobre como la corteza cerebral reacciona a una alteración temprana de cerebelo y cuáles son los mecanismos implicados. Esto se debe principalmente a la falta de aproximaciones experimentales para estudiar estos aspectos ya que representan un desafío técnico significativo en estas fases tempranas del desarrollo.

Para abordar esta cuestión, estamos utilizando diversas herramientas transgénicas junto con técnicas de imagen vanguardistas para determinar si la actividad cortical se ve afectada tras una disrupción cerebelosa. En particular, hemos desarrollado un conjunto de herramientas para analizar las dinámicas de actividad cortical durante el desarrollo, donde se incluyen algoritmos como el análisis de componentes independientes y el uso de umbrales adaptativos, para aislar y caracterizar de forma automatizada y sin sesgos los patrones de actividad del neocórtex que sean dependientes del cerebelo. Esta herramienta nos está permitiendo avanzar significativamente en el entendimiento de cómo la actividad cortical se ve alterada tras una disrupción temprana del cerebelo, abriendo así, una vía para comprender cómo el cerebelo en desarrollo puede modular el correcto maduración y función de los circuitos corticales.

Agradecimientos:

Este trabajo ha sido financiado por el Consejo de Investigación Europeo (ERC) bajo el programa de investigación e innovación Horizonte 2020 ERC-2020-StG "CERCODE" (GA No. 950013), por el proyecto de I+D+i PID2021-122986NA-I00 financiado por MCIN/AEI/10.13039/501100011033/ "FEDER Una manera de hacer Europa".

SELECTIVIDAD EN PARES DE BASES DE ADN ARTIFICIALES

Zahra Noori¹, Jordi Poater²

1. Departament de Química Inorgànica i Orgànica & IQTCUB, Universitat de Barcelona, Barcelona, España;
2. ICREA, Barcelona, España.

La exploración y el descubrimiento de nuevos enlaces químicos es de gran importancia para la química, los materiales, la catálisis y campos relacionados. Las interacciones no covalentes han desempeñado un papel importante en muchas áreas de vanguardia de la química moderna, como el diseño de materiales y la biología molecular. En este último caso, es crucial la investigación sobre el origen físico y el alcance de interacciones como los enlaces por puente de hidrógeno, o las interacciones de apilamiento pi...pi.

En un trabajo reciente, Hirao et al. (Chem. Soc. Rev. 2020, 49, 7602-7626), propusieron y analizaron la expansión del alfabeto genético y sus posibles aplicaciones. Ahora,

nuestro objetivo es comprender la alta selectividad que muestran algunos de los pares de bases no naturales o artificiales que no presentan interacción de enlaces por puente de hidrógeno con el par de bases complementario, a diferencia de los pares de bases Watson-Crick. Queremos comprender si la incorporación en la cadena del cebador está determinada por el ajuste geométrico; o está determinada únicamente por las interacciones de apilamiento tipo pi. Un trabajo anterior del grupo (Chem. Comm. 2011, 47, 7326-7328) mostró la fuerza impulsora de los enlaces de hidrógeno, pero este no es el caso cuando no están presentes. Concretamente, examinamos la afinidad de varias bases y complejos plantilla-cebador con 1,3-difluorotolueno (F, un isóster de timina), que fue encontrada experimentalmente para incorporarse correctamente en complejos plantilla-cebador, formando pares A-F, en presencia de la ADN polimerasa. Nuestros cálculos mostraron que la afinidad por F es claramente mucho menor que por T. Demostramos que la incorporación correcta de isómeros no polares no se puede explicar sin invocar un mecanismo adicional, como el ajuste estérico del nuevo par de bases en el bolsillo del sitio activo de la polimerasa. La comprensión de estas interacciones debería permitir sentar las bases para el diseño futuro de nuevos pares de bases artificiales.

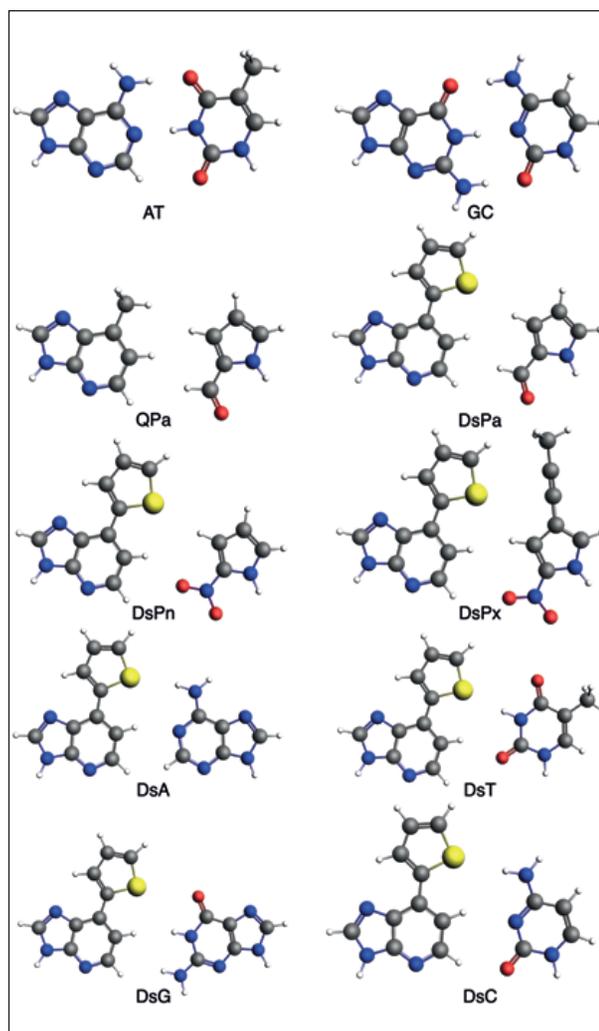


Figura 1. Grupo de pares de bases artificiales analizados.

Por lo tanto, mediante el uso de la química cuántica, nuestro objetivo ha sido comprender la naturaleza electrónica del reconocimiento molecular en pares de bases de ADN artificiales para poder diseñar racionalmente otros pares de bases con el potencial de sufrir autoorganización de forma controlada y selectiva. El estudio se ha centrado en la comprensión de las interacciones orbitales donante-aceptor y en las interacciones electrostáticas.

En este trabajo, se seleccionó un grupo de pares de bases de ADN artificiales (Figura 1). Todas ellas fueron propuestas anteriormente y probadas experimentalmente en estudios de replicación.

El objetivo es entender su selectividad, y compararla con aquella de los pares de bases Watson-Crick. Hemos demostrado que, a pesar de no presentar interacción por enlaces por puente de hidrógeno, su selectividad viene determinada por las interacciones de apilamiento pi-pi con el par de bases contiguo. Nuestro modelo computacional permite obtener con gran similitud el orden de selectividad observado en el laboratorio. Con lo cual, justifica su uso para futuros trabajos con nuevas bases propuestas a la espera de ser sintetizadas para aplicaciones concretas.

Agradecimientos

Soporte económico del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (PID2022-138861-I00 y María de Maeztu CEX-2021-001202-M), y la Generalitat de Catalunya (2021SGR442).

SISTEMAS DE OXITOCINA Y VASOPRESINA EN EL CEREBRO DEL RATÓN

Sonia Amorós¹, Rafael Casado-Navarro², Esther Serrano-Saiz², Pilar Madrigal¹, Sandra Jurado¹

1. Instituto de Neurociencias CSIC-UMH. San Juan de Alicante, Alicante, España
2. Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", CSIC-UAM. Madrid, España

La familia de genes *Dmrt* (Factor de Transcripción Relacionado con Doublesex y Mab-3) es ampliamente reconocida por su conservado papel en la diferenciación sexual. Aunque esta familia de genes ha sido extensamente analizada en el sistema nervioso de invertebrados, su participación en la diferenciación sexual del encéfalo de mamíferos ha recibido menor atención. Entre los factores de transcripción de esta familia, *Dmrt5/Dmrt2a* se destaca como el más investigado, debido a su importante papel en el desarrollo cortical tanto en humanos como en ratones. Las mutaciones de pérdida de función de *Dmrt5* se han asociado con condiciones de microcefalia y lisencefalia en humanos.

Este estudio explora el impacto de la ausencia de *Dmrt5* en el desarrollo hipotalámico y particularmente su papel en la especificación de los sistemas de oxitocina y vasopresina. Para abordar la función de

Dmrt5, se ha empleado un modelo de ratón carente del gen *Dmrt5* (de aquí en adelante *Dmrt5* KO, del inglés, knock-out). Se usaron novedosas técnicas de transparentado de tejido (iDISCO+) y microscopía Light Sheet, para realizar la reconstrucción en 3D de los circuitos de oxitocina y vasopresina durante el desarrollo de dos núcleos hipotalámicos esenciales como el núcleo paraventricular (PVN), implicado en el comportamiento social y el área retroquiasmática (RCH), crucial para la reproducción y la regulación del ciclo hormonal. Nuestros resultados preliminares muestran que la eliminación del gen *Dmrt5* produce una disminución en los sistemas de oxitocina y vasopresina en el PVN y el RCH en ambos sexos por igual.

Estos hallazgos muestran, por primera vez, la posible influencia de *Dmrt5* en la formación de estos circuitos hipotalámicos, que son vitales para mantener funciones homeostáticas esenciales, y comportamientos complejos como la interacción social. Estos datos ofrecen nuevas perspectivas sobre el potencial impacto de *Dmrt5* en la diferenciación sexual en el encéfalo de mamíferos afectando la especificación de circuitos sexualmente dimórficos, como los sistemas oxitocinérgico y vasopresinérgico.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto PID2020 – 113878RB-I00), la Fundación Alicia Koplowitz (proyecto OXI-DRIVE), y la Fundación Tatiana Guzmán el Bueno (proyecto OXITO-CURE), la Fundación ICAR (proyecto AgingSocial).

CARACTERIZACIÓN DEL SISTEMA OXITOCINÉRGICO: DINÁMICA Y LIBERACIÓN

B. Aznar-Escolano¹, M.P. Madrigal¹, J. Villanueva¹, L.M. Gutiérrez¹ y S. Jurado¹

1. Instituto de Neurociencias (IN), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) – Universidad Miguel Hernández (UMH). San Juan de Alicante, 03550, Alicante.

La oxitocina (OT) es un neuropéptido implicado en diversas funciones, las cuales abarcan desde la inducción del parto y la lactancia, hasta la regulación del comportamiento social. Se ha demostrado que la desregulación del sistema oxitocinérgico está relacionada con alteraciones del comportamiento social como el trastorno del espectro autista. Sin embargo, a diferencia de la liberación de neurotransmisores clásicos, como el glutamato o el GABA, la liberación de OT en el cerebro no ha sido muy estudiada.

En este trabajo se emplearon técnicas de microscopía electrónica y confocal para estudiar la dinámica de las vesículas de OT en respuesta a la actividad neuronal, así como identificar las proteínas SNARE implicadas en la liberación somatodendrítica de OT. Los resultados de

microscopía electrónica muestran que la estimulación neuronal produce una reducción en el número, densidad y distancia a la membrana de las vesículas de núcleo denso en neuronas hipotálamicas. En paralelo, experimentos de inmunohistoquímica indicaron la presencia de proteínas SNARE no clásicas, como SNAP-23, SNAP-47 y Syt-4 en el soma y las dendritas de las neuronas oxitocinérgicas, sugiriendo un potencial papel en la dinámica y liberación de las vesículas de OT.

Experimentos de secreción y chasing vesicular indicaron una estrecha relación entre OT y SNAP-47, que quedó demostrada mediante la realización de infecciones con un knockdown específico para eliminar la expresión endógena de SNAP-47, que produjo una reducción significativa en el número de vesículas de OT, tanto en condiciones basales como en respuesta a la estimulación neuronal.

Nuestros resultados indican que la OT presenta una dinámica diferente a los neurotransmisores clásicos, y que su liberación parece depender de proteínas SNARE no canónicas, como SNAP-47. Nuestro trabajo supone un primer paso para comprender la regulación del circuito de OT en el cerebro, lo que permitirá estudiar e identificar alteraciones asociadas con trastornos sociales como el autismo.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto PID2020 – 113878RB-I00), la Fundación Alicia Koplowitz (proyecto OXI-DRIVE), y la Fundación Tatiana Guzmán el Bueno (proyecto OXITO-CURE), la Fundación ICAR (proyecto AgingSocial). BAE ha recibido un contrato FPI PRE2018-083812.

EXTRACTOS CEREBRALES DE MODELOS TRANSGÉNICOS Y DE PACIENTES DE ALZHEIMER MODULAN DE FORMA DIFERENCIAL LA PATOLOGÍA A β Y TAU

Juana Andreo-Lopez¹, Miriam Bettinetti-Luque¹, Mario Morales-Cábello¹, Ivan Fatuarte-Juli¹, Cynthia Campos-Moreno¹, Juan Antonio Garcia-Leon^{1,2}, Antonia Gutierrez^{1,2} y David Baglietto-Vargas^{1,2}

1. Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Málaga-Plataforma BIONAND, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, España.
2. CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III, España.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una compleja patología neurodegenerativa responsable de la mayoría de los casos de demencia en mayores de 65 años. Se trata de una proteinopatía doble que cursa con acumulación de agregados proteicos neurotóxicos, por un lado, agregados de proteína tau

hiperfosforilada intraneuronales formando ovillos neurofibrilares, y también agregados extracelulares de proteína β -amiloide (A β) que se depositan en las denominadas placas seniles. La formación de estos depósitos insolubles proteicos y el mecanismo por el que se propagan los distintos agregados proteicos, aún permanecen desconocidos. En relación a esto, nuevas evidencias científicas sugieren que ambos péptidos con plegamiento alternativo tienen una alta capacidad de propagarse por el parénquima cerebral y afectar a proteínas nativas para que éstas adquieran una conformación aberrante, favoreciendo la progresión de la enfermedad. Gracias a estudios previos, se conoce que existen cuatro factores principales capaces de modular el proceso de agregación del A β : el origen de la semilla de A β , el tiempo de incubación con la misma, el huésped en el que se inyecta y la ruta de administración. El objetivo planteado en este estudio ha sido avanzar en el conocimiento en los procesos de agregación, y determinar cómo estos factores influyen en ellos. En este estudio nos hemos centrado en la propagación diferencial que ocurre en la patología amiloide y tau de los animales de la línea transgénica 3xTg-AD inyectados intracranalmente con homogenados de cerebro de distinto origen. En concreto, se tratan de inóculos que contienen semillas de A β y tau pertenecientes a un paciente humano de Alzheimer y a un modelo murino de la EA de edad avanzada (3xTg-AD de 25 meses de edad). Tras el análisis de los cerebros inyectados, hemos observado que la patología adquiere un patrón diferente según el inóculo, siendo posible que distintos tipos de semilla tengan un impacto diferencial en el progreso de la EA, resaltando la importancia de descubrir la heterogeneidad que subyace en esta enfermedad. Además, hemos visto que dicho efecto viene acompañado de cambios neuroinflamatorios en el cerebro, teniendo la microglía un papel muy importante en el evento de agregación y formación de placas, algo que se ha demostrado también en investigaciones recientes. Concretamente, se ha observado que las semillas de origen murino tienen un efecto negativo sobre la microglía, a diferencia de las de humano, con una disminución del número de células microgliales en el parénquima cerebral y su asociación a las placas amiloideas, lo que resulta en un aumento de neuritas distróficas que rodean a las mismas. Para determinar el agente causante de este efecto sobre la microglía, se han realizado cultivos celulares en la línea microglial murina BV-2 con extractos con las semillas de A β o tau. Los resultados han revelado que ambos tipos de agregados proteicos impactan sobre el comportamiento de la microglía. En conjunto, todos los resultados obtenidos han vuelto a resaltar que el tipo de semilla es capaz de determinar el desarrollo de la neuropatología de la EA. Además, según la hipótesis de la cascada amiloide, el péptido A β es capaz de agregar y comenzar la formación de depósitos insolubles hasta 20 años antes del inicio de la sintomatología clínica. Por tanto, un mayor conocimiento y caracterización de la propagación de la patología de la EA y los péptidos A β y tau, puede resultar de gran valor para el diseño de estrategias terapéuticas efectivas en la EA.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto PID2019-108911RA-100 a DBV), la Asociación de Alzheimer (proyecto AARG-22-9282/9 a DBV), el programa Beatriz Galindo (contrato BAGAL18/00052 a DBV), el Instituto de Salud Carlos III (proyecto PI21/00915 y CIBERNED a AG) cofinanciado con fondos FEDER de la Unión Europea y por la la Junta de Andalucía (CTS-950).

SÍNTESIS DE NUEVOS HÍBRIDOS QUIRALES DE MELATONINA Y LIGANDOS DE RECEPTORES NICOTÍNICOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Francisco José Sánchez-Porro¹, S. Abril², Enrique Crisman^{1,3}, Patrycja Michalska⁴, Irene Jiménez^{1,3}, Aida Pinacho¹, I. Loryan⁵, M. Hammarlund-Udenae⁵, José C. Menéndez⁴, R. Leon¹

1. Instituto de Química Médica, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IQM-CSIC), 28006 Madrid, Spain.
2. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, 28029, Madrid, Spain.
3. Departamento de investigación preclínica, Fundación Teófilo Hernando, 28290, Madrid, Spain.
4. Unidad de Química Orgánica y Farmacéutica, Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, 28040 Madrid, Spain.
5. Department of Pharmaceutical Biosciences, Faculty of Pharmacy, Uppsala University, Uppsala, Sweden

La Enfermedad de Alzheimer (EA) representa un trastorno neurodegenerativo que avanza de manera crónica y progresiva, vinculado al proceso natural de envejecimiento y que constituye la causa de demencia más prevalente a nivel global. La EA se caracteriza por su elevada complejidad y se considera una enfermedad multifactorial. Desde el punto de vista fisiopatológico se caracteriza por la acumulación de depósitos de β -amiloide, ovillos neurofibrilares, desregulación de la homeostasis de calcio, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y neuroinflamación crónica, entre otros. Actualmente, la mayoría de los tratamientos son sintomáticos o no controlan la mayor parte de procesos involucrados en la fisiopatología. Esto ha motivado la creación de una nueva estrategia terapéutica basada en ligandos multidiana.

En este marco, se han desarrollado una serie de compuestos con acción sobre diversas vías patogénicas asociadas a la EA. Estos compuestos muestran actividad como inductores de NRF2, moduladores selectivos del $\alpha 7$ nAChR, inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE), y secuestradores de radicales libres. Este perfil farmacológico se tradujo en un efecto neuroprotector *in vitro* en modelos de estrés oxidativo e hiperfosforilación de la proteína

tau, eventos estrechamente relacionados con la fisiopatología de la EA. En base a este cribado farmacológico, se seleccionaron los compuestos 56 y 57 como cabezas de serie para profundizar en su perfil farmacocinético y de distribución en cerebro. Aunque estos compuestos seleccionados puedan estar sometidos a mecanismos de expulsión de la barrera hematoencefálica, revelan parámetros sistémicos que indican su distribución y unión dentro del tejido cerebral, con una acumulación intracelular. Dichos compuestos se han desarrollado con el propósito de dirigirse a distintas dianas terapéuticas, interviniendo en vías complementarias del proceso neurodegenerativo buscando prevenir o ralentizar la progresión neurodegenerativa asociada a la EA. Los resultados obtenidos muestran el potencial efecto terapéutico de esta combinación polifarmacológica en entidades moleculares únicas para el tratamiento de la EA.

Agradecimientos

Agradecemos la financiación recibida del Ministerio de Ciencia e Innovación (Ref.: PID2021-123481OB-I00), Comunidad de Madrid y fondos estructurales de la UE (grant P2022/BMD-7230-CAM-22) y la acción europea COST Action CA20121: BenBedPhar.

NUEVOS INDUCTORES DE NRF2 COMBINADOS CON LA INHIBICIÓN SELECTIVA DE MAO-B: UN ENFOQUE PROMOTOR PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Irene Jiménez^{1,2}, Pablo Duarte¹, Enrique Crisman^{1,2}, Francisco José Sánchez-Porro¹, Aida Pinacho¹, Ángel Cores³, José Carlos Menéndez³, Antonio Cuadrado⁴ y Rafael León¹

1. Instituto de Química Médica, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IQM-CSIC), 28006 Madrid, Spain.
2. Departamento de investigación preclínica, Fundación Teófilo Hernando, 28290, Madrid, Spain.
3. Unidad de Química Orgánica y Farmacéutica, Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, 28040 Madrid, Spain.
4. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Centro de Investigación Biomédica en Red Sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto de Investigaciones Biomédicas 'Alberto Sols' UAM-CSIC, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain.

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más común. La falta de tratamientos efectivos para detener su progresión acentúa la necesidad de nuevos enfoques terapéuticos. Las características patológicas clave en la EP incluyen la pérdida de dopamina, la destrucción selectiva de neuronas dopaminérgicas y la acumulación de depósitos proteicos

de α -sinucleína. El estrés oxidativo es un factor notablemente significativo en la progresión de la enfermedad, causando la interrupción del procesamiento de proteínas, la neuroinflamación y la disfunción mitocondrial. Estos problemas aumentan aún más el estrés oxidativo, creando un bucle patológico que acelera la neurodegeneración.

El factor de transcripción NRF2 regula una amplia gama de funciones fisiológicas, lo que lo convierte en una diana atractiva para nuevos fármacos dirigidos a enfermedades crónicas caracterizadas por complejas redes patológicas. En este contexto, hemos desarrollado una nueva familia de inductores de NRF2 con actividades complementarias para el tratamiento de la EP. Estos nuevos compuestos están diseñados para inhibir selectivamente la monoamino oxidasa B (MAO-B). Esta enzima juega un papel crucial en el control del estrés oxidativo relacionado con el metabolismo de la dopamina, de hecho, los inhibidores de MAO-B se han utilizado durante mucho tiempo en entornos clínicos para tratar los síntomas de la EP.

Basándonos en hallazgos previos, iniciamos un programa de optimización hit-to-lead para mejorar la potencia de inhibición de MAO-B, reducir la toxicidad celular y mejorar las propiedades de los nuevos compuestos, como la vida media y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Para lograr este objetivo, se estableció una nueva quimioteca compuesta por casi 500 compuestos, la cual fue sometida a un exhaustivo proceso de cribado virtual. Tras analizar los resultados obtenidos, identificamos una familia de 30 compuestos, los cuales fueron sintetizados y sometidos a una evaluación farmacológica exhaustiva. Estos nuevos compuestos exhibieron mejoras significativas, incluyendo una mayor potencia en la inducción de NRF2, mayor selectividad hacia MAO-B y una mejor capacidad de penetración en el sistema nervioso central mediante difusión pasiva. Además, demostraron una protección neuronal superior, menor toxicidad celular y conservaron propiedades antioxidantes y anti-inflamatorias complementarias entre sí. Por último, mostraron un perfil farmacocinético favorable y efectividad en un modelo de EP in vivo. En conclusión, nuestros datos indican que los nuevos compuestos multidiana desarrollados poseen actividades farmacológicas prometedoras, así como un perfil farmacocinético favorable, posicionándolos como potenciales candidatos para ser estudiados en modelos in vivo de EP.

Agradecimientos

Agradecemos la financiación recibida del Ministerio de Ciencia e Innovación (Ref.: PID2021-123481OB-I00), Comunidad de Madrid y fondos estructurales de la UE (grant P2022/BMD-7230-CAM-22) y la acción europea COST Action CA20121: BenBedPhar.

EVALUACIÓN DEL TRANSPORTE INTRACELULAR CON SONDAS FLUORESCENTES EN MODELOS DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Rebeca París-Ogáyar^{1,2}, Carmen Perez de la Lastra¹,
Oliva M.A², J. Fernando Díaz², Valle Palomo^{1,3}

1. IMDEA Nanociencia. Faraday 9, 28049 Madrid, Spain.
2. Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Ramiro de Maeztu 9, 28040 Madrid, Spain.
3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto de Salud Carlos III, 28031 Madrid, Spain.

El transporte axonal deficiente causado por la alteración de la dinámica de los microtúbulos (MT) es una característica común de muchas enfermedades neurodegenerativas, incluidas las tauopatías como la enfermedad de Alzheimer (1). En los trastornos mencionados, el progreso de los motores celulares se ve obstaculizado por agregados de proteínas que probablemente contribuyen a la pérdida de función que da lugar a un tráfico axonal aberrante.

Nuestro trabajo se centra en el desarrollo y evaluación de sondas peptídicas que se unen específicamente a proteínas motoras, kinesina I y dineína citosólica, como herramienta para evaluar potenciales fármacos neuroprotectores, incluyendo fármacos dirigidos contra el citoesqueleto (2, 3). Para ello, hemos diseñado sondas específicas para monitorizar el movimiento de los motores celulares mencionados en células vivas basadas en péptidos marcados fluorescentemente utilizando Quantum Dots y Cy5 como fluoróforos principales. También se han explorado los mecanismos de entrada en la célula para alcanzar el citosol con el fin de determinar la técnica de permeabilidad intracelular más eficiente.

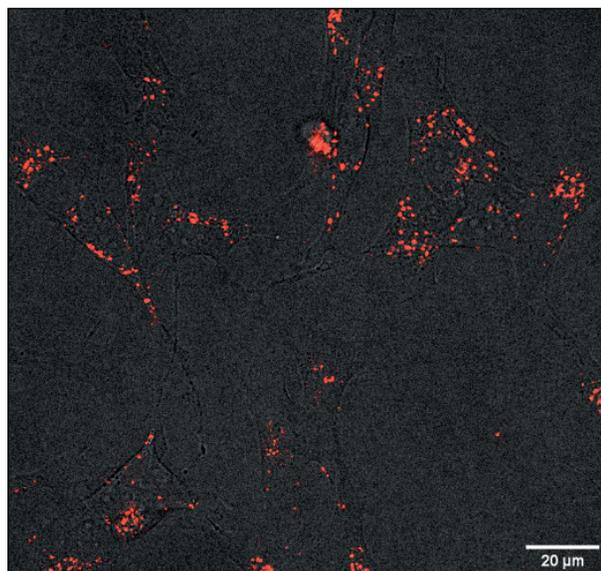


Figura 1. Células SHSY5Y y sondas peptídicas fluorescentes

Además, hemos aplicado nuestro enfoque a diferentes modelos de enfermedades neurodegenerativas utilizando toxinas conocidas por simular estas *in vivo*. Compuestos como el ácido okadaico y el ácido etacrínico se emplean para imitar el estado fisiopatológico de determinadas proteínas involucradas en la enfermedad de Alzheimer (4) y ELA (5) respectivamente. La 6 hidroxidopamina (6) imita el estado de estrés oxidativo, neurodegeneración y neuroinflamación característicos de la enfermedad de Parkinson. Hemos medido el movimiento de ambas proteínas en células pretratadas con fármacos conocidos para cada enfermedad (TDZD8, IGS2.7, S14) y lo hemos comparado con células no tratadas.

ESTUDIO DE VESÍCULAS EXTRACELULARES EN MODELOS DERIVADOS DE PACIENTES DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

J. Alejandro Bueso¹, Carmen Pérez¹, Rocío Bravo^{2,3}, David Otaegui^{2,3}, Valle Palomo^{1,3}

1. IMDEA Nanociencia, Calle Faraday 9, 28049 Madrid, Spain. E-mail: valle.palomo@imdea.org
2. IIS Biogipuzkoa, Paseo Dr. Begiristain, s/n, 20014 San Sebastián, Gipuzkoa Spain,
3. CIBERNED Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Neurodegenerativas, Calle de Valderrebollo 5, 28031 Madrid, Spain.

La esclerosis lateral amiotrófica (ALS) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a las motoneuronas superiores e inferiores, que están relacionadas con los movimientos voluntarios. Los modelos animales actuales no reflejan la patología humana y no son tan heterogéneos como la enfermedad. La proteína TDP-43 se encuentra gravemente desregulada y agregada en el 97% de pacientes esporádicos (sALS), y muestra una

propagación de tipo priónico. La proteinopatía de TDP-43 se observa en los modelos linfoblásticos. En este estudio, nuestro objetivo es caracterizar las vesículas extracelulares (EVs) producidas por el modelo linfoblástico en cuanto a concentración, fenotipo y carga, y ver cómo afectan los tratamientos a estos parámetros.

Los linfoblastos se obtienen a partir de la inmortalización de linfocitos B con el virus de Epstein-Barr. Los linfoblastos derivados de controles sanos y de pacientes de sALS se cultivaron en medio libre de exosomas y fueron tratados con IGS-2.7, un inhibidor de la caseína quinasa 1 (CK1), y riluzol. Las EVs obtenidas a partir de estas células fueron aisladas utilizando el kit Total Exosome Isolation Reagent (TEIR) o centrifugaciones seriadas terminadas en ultracentrifugación (UC). La concentración de partículas se midió realizando un Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) utilizando el Nanosight NS300. Después del aislamiento de EVs, se marcaron con Quantum Dots (QD): aproximadamente 1x10⁸ EVs se incubaron con 20 ng de anticuerpo biotinilado anti-CD9/CD63/CD81 y 0.17 nM QD. Los anticuerpos y los QD se unen mediante las interacciones de biotina-estreptavidina. Las tetraspaninas CD9, CD63 y CD81 fueron evaluadas en el ExoView. Se realizó un estudio de identificación masiva de proteínas (shotgun proteomics) para las EVs, en el que 5725 proteínas fueron identificadas inicialmente. Después del filtrado, 5551 proteínas fueron evaluadas. Al comparar los métodos de aislamiento, 7 proteínas diferencialmente expresadas se comparten entre los grupos (p = 0.05). Estas proteínas son AK1A1, PR38A, CKLF3, RFA2, BMPR2, CD82, WSDU1. De las 100 proteínas más comunes en bases de datos de EVs, en nuestras muestras fueron detectadas un 90%.

Existen diferencias significativas en la concentración de EVs producidas por linfoblastos de controles sanos y de pacientes de sALS. Estas diferencias se modulan con la inhibición de la CK1 y con el tratamiento de riluzol, lo cual afecta de forma distinta a cada línea

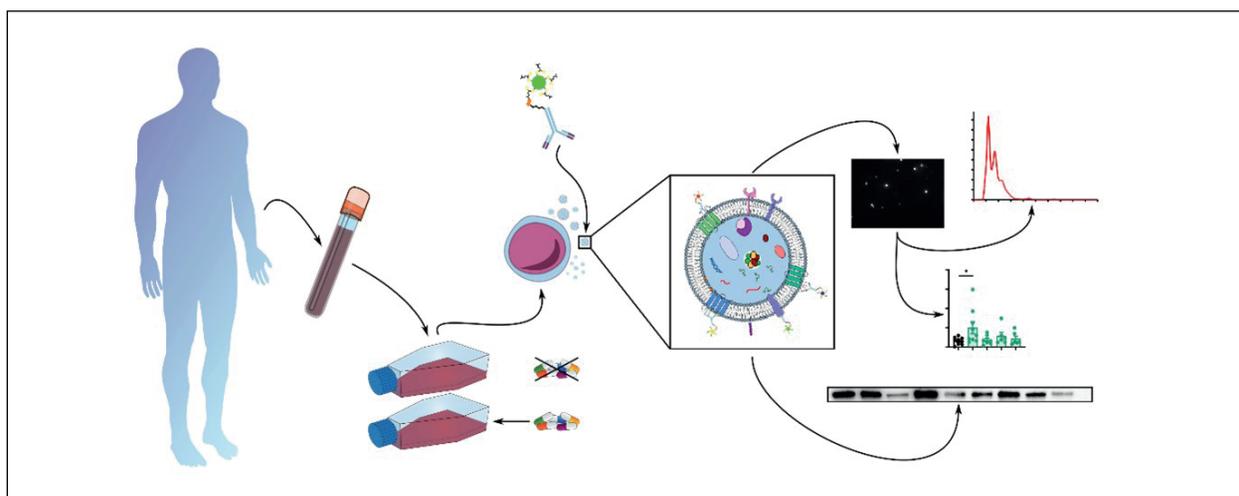


Figura 1. Representación esquemática del aislamiento de EVs, y su utilización en ensayos de NTA, inmunomarcaje y detección de proteínas.

derivada de paciente. La metodología para aislar las EVs tiene un gran impacto en los resultados, remarcando la importancia de una caracterización exhaustiva de las EVs. El ensayo de inmunomarcaje y el estudio proteómico confirman la presencia de EVs en nuestras muestras.

PREVENTING MICROGLIAL NUTRITIONAL STRESS RESPONSE ATTENUATES THE IMPACT OF DIETARY LIPID AND SUGAR OVERLOAD

Alba C. Arcones¹, Ana Belén Alonso-Aguado¹, Marta León¹, Elena Rodríguez¹, Luis Leiva-Vega¹, Cintia Folguiera², María T. Cuartero^{2,3}, Alicia García-Culebras^{2,3}, Jorge Hernández Matarazzo², María Angeles Moro², Guadalupe Sabio¹

1. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, España
2. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, España
3. Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Introduction

In an increasingly aged and obese population, diseases such as diabetes, cancer cardiovascular and neurodegenerative diseases are on the rise. Recently, a positive correlation between obesity and cognitive decline and neurodegenerative diseases has been described, offering a new therapeutic target. Among the altered pathways found in obesity, chronic-low grade inflammation stands out for its relevance, since activation of microglia under obesogenic conditions is known to contribute both to the peripheral and central changes in metabolism and cognition.

In this project, we set out to explore the metabolic and central consequences of preventing the activation of nutritional stress-related pathways specifically in microglia in conditions of dietary fatty acids and sugar overload.

Methods

Immortalized microglial BV2 cells were treated with a mixture of glucose, fructose and palmitate to mimic the dietary insults caused by a fatty acids and sugar overload; and used to characterize the mechanisms leading to aberrant microglial activation. Functional consequences of this pathological microglial activation were assessed in vivo feeding High Fat-High Fructose (HFHF) diet to mice specifically depleting in microglia the nutritional stress pathway.

Results

Under chronic dietary insults, microglia specifically activate the nutritional stress response cascade, both in vitro and in vivo. Blunting the activation of this pathway in mice prevents the body weight gain

and increased adiposity observed in their control littermates when fed HFHF diet. This protection seems to be due to microglial-mediated increase in energy expenditure, in the absence of differences in overall body temperature, locomotor activity and food intake, or peripheral glucose homeostasis. Microglial BV2 cells inhibited for nutritional stress response activation preserve characteristics of resting microglia, with decreased proliferation and interleukin production, which could contribute to the metabolic protection conferred in vivo.

Discussion

Preventing the activation of nutritional stress pathways specifically in microglial cells might reduce its inflammatory status, helping protect relevant neuronal circuits implicated in the control of energy expenditure, memory and anxiety from the detrimental effects of dietary lipid and sugar overload. Thus, under obesogenic conditions, microglia could act as the link between peripheral alterations and changes in the brain.

Funding

ACA was funded by Juan de la Cierva-Formación, 2020; G.S. is a EMBO YIP member, received funding from the following programmes and organizations: MICIN-FEDER PID2022-138525OB-I00 2023- 26 funded by MICIU/AEI/10.13039/501100011033 and ERDF/UE; Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y Tecnología IMPACT-2021. Instituto de Salud Carlos III., PDC2021-121147-I00.Convocatoria: Proyectos Prueba de Concepto 2021. Ministerio de Ciencia e Innovación.

ADIPOSE TISSUE MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION PROMOTES OBESITY CARDIOMYOPATHY

Rafael Romero-Becerra¹, Ana Belén Alonso-Aguado², Alba C. Arcones², Juan Antonio Lopez^{1,3}, Alfonso Mora², Alessia Ferrarini¹, Estefanía Nuñez¹, Ivana Nikolic¹, Luis Leiva-Vega², María Elena Rodríguez², Marta León², Nuria Matesanz¹, Jorge-Luis Torres^{4,5}, Lourdes Hernández-Cosido^{6,7}, Juan Carlos Silla-Castro¹, Francisco González-Romero⁸, Patricia Aspichueta^{8,9}, Fátima Sanchez-Cabo¹, Miguel Marcos^{6,7}, Valentín Fuster¹, Jesús Vázquez^{1,3} y Guadalupe Sabio²

1. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain
2. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid, Spain
3. CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spain
4. University Hospital of Salamanca-SACYL-IBSAL, Salamanca, Spain

5. Complejo Asistencial de Zamora-SACYL, Zamora, Spain
6. University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain
7. University of Salamanca, Salamanca, Spain
8. Faculty of Medicine and Nursing, University of Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain
9. BioCruces Bizkaia Health Research Institute, Cruces University Hospital, CIBERehd, Barakaldo, Spain
3. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), ISCIII, Madrid,

Obesity, a condition resulting from an excess of adipose tissue, is a serious health problem worldwide and an important factor in the development and progression of cardiovascular diseases. It is well established that mitochondrial dysfunction in adipose tissue might contribute to obesity-related diseases. We found that adipose tissue of obese patients showed a reduced expression of PGC1 α , an important mitochondrial regulator. High-fat diet feeding in mice also promoted a downregulation in PGC1 α expression in adipose tissue that was accompanied by cardiac metabolism alteration. Echocardiographic analysis of mice lacking PGC1 α specifically in adipose tissue showed that these mice develop a cardiac dysfunction like the one observed during obesity. However, this cardiomyopathy was not accompanied by diabetes, hypertension or increased adiposity. Proteomics analysis of plasma from these mice and obese participants from a second human cohort revealed several promising adipokines that could be involved in obesity cardiomyopathy.

Rafael Romero-Becerra (FPU17/03847) and Ana Belén Alonso-Aguado (FPU22/01698), received funding from Programa de Formación del Profesorado Universitario. Guadalupe Sabio is a EMBO YIP member, received funding from the following programmes and organizations: MICIN-FEDERPID2022-138525OB-I002023-26 funded by MICIU/AEI/10.13039/501100011033 and ERDF/UE; Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y Tecnología IMPACT-2021. Instituto de Salud Carlos III., PDC2021-121147-I00. Convocatoria: Proyectos Prueba de Concepto 2021. Ministerio de Ciencia e Innovación.

PERFIL DE METABOLITOS DERIVADOS DE POLIFENOLES Y METILXANTINAS EN SUJETOS CON DIABETES TIPO 2 TRAS LA SUPLEMENTACIÓN CON UNA MEZCLA DE CACAO Y ALGARROBA: ANÁLISIS METABOLÓMICO

Marisol Villalva^{1,2}, Ignacio Moratilla-Rivera², Esther García-Díez², María Angeles Martín^{2,3}, Sonia Ramos^{2,3}, Jara Pérez-Jiménez^{2,3}

1. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL). Universidad Autónoma de Madrid (CEI UAM+CSIC), Madrid
2. Departamento de Metabolismo y Nutrición, Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC), Madrid

La diabetes tipo 2 (DT2) es la enfermedad metabólica con mayor prevalencia mundial. Por ello, existe un gran interés en el estudio de estrategias dietéticas para retrasar o modular las alteraciones asociadas a esta patología, como puede ser la suplementación con fitoquímicos como los polifenoles o las metilxantinas. Dado que estas sustancias sufren una extensa transformación en el organismo, resulta relevante conocer el perfil de metabolitos circulantes tras su ingesta, como compuestos finalmente responsables de sus potenciales actividades biológicas. Esta evaluación puede realizarse mediante dos aproximaciones metabolómicas diferentes: dirigida y no dirigida.

Teniendo en cuenta lo anterior, se diseñó un alimento soluble que consistió en una mezcla de cacao puro en polvo y harina de algarroba (60:40 w/w), rica en polifenoles (fundamentalmente flavanoles) y metilxantinas. El efecto de la suplementación aguda con este producto fue evaluado en un estudio clínico nutricional aleatorizado y cruzado en sujetos con DT2, sobrepeso/obesidad y medicados con metformina (n=20). La intervención consistió en tres tratamientos separados por dos semanas: A) desayuno hipercalórico acompañado de la mezcla (10g), B) desayuno hipercalórico habiendo consumido la mezcla la noche antes y C) desayuno hipercalórico (control). En las tres intervenciones se recogieron muestras de sangre y orina en el periodo 0-4 horas para analizar diversos parámetros cardiometabólicos en plasma sanguíneo, así como el perfil de metabolitos en orina derivados de compuestos fenólicos y metilxantinas mediante metabolómica, empleando un equipo de HPLC-MS con analizador cuadrupolo-tiempo de vuelo. En la aproximación de metabolómica dirigida, se realizó una búsqueda de 400 metabolitos descritos a partir de estos fitoquímicos y se llevó a cabo una semicuantificación con patrones comerciales. En la aproximación de metabolómica no dirigida, las señales obtenidas por HPLC-MS se cruzaron con posibles identidades descritas en bases de datos (www.hmdb.ca y www.foodb.ca) y, tras realizar un filtrado de compuestos, se llevó a cabo un análisis de las posibles identidades asociadas a las 50 señales con mayor modificación en cada modo de ionización (top50) para identificar metabolitos derivados de polifenoles y metilxantinas. En ausencia de patrones, la identificación se basó en masa exacta (error < 10 ppm).

El análisis de metabolómica dirigida permitió identificar y semicuantificar tres metabolitos de metilxantinas (teobromina, 7-metilxantina y ácido 1-metilúrico), presentes en concentraciones superiores en las muestras de los tratamientos A y B. El análisis de metabolómica no dirigida proporcionó resultados similares para dos de las metilxantinas (teobromina y 7-metilxantina), además de mostrar que la suplementación aumentó los niveles de tres compuestos tentativamente identificados como metabolitos fenólicos: ácido p-cumárico, catecol y ácido dihidroxifenilvalérico, aunque en este caso

el análisis fue cualitativo. Es de destacar que otros trabajos han mostrado diversos efectos bioactivos asociados a estos metabolitos

En conclusión, una única ingesta de una mezcla de cacao y algarroba produce aumentos detectables de metabolitos derivados de compuestos fenólicos y metilxantinas asociados con actividades biológicas. Además, la combinación de metabolómica dirigida y no dirigida permitió profundizar en la caracterización de este perfil de metabolitos. Estudios posteriores evaluarán sus efectos tras una suplementación crónica con la mezcla de cacao y algarroba.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el RTI2018-095059-B-I00 financiado por MCIN/AEI/10.13039/501100011033/ y por FEDER “Una manera de hacer Europa”. M. Villalva-Abarca ha tenido un Contrato postdoctoral “Margarita Salas” (M.V.-A., financiado por: Ministerio de Universidades/UAM, (CA1/RSUE/2021-00588). E. García-Díez ha tenido un contrato de la Comunidad de Madrid (E.G.-D., PEJ-2020-AI/BIO-18529). I. Moratilla-Rivera ha tenido una beca JAE-Intro (CSIC).

DIGESTIBILIDAD DE POLIFENOLES Y CAPACIDAD ANTIOXIDANTE DE UN EXTRACTO INOCUO DE ALGAS PARDAS

Gonzalo Rivera¹, Gabriela Contreras-Contreras², Pamela Rivera-Tovar², Paulina Rivas-Reyes^{2,3}, Layla Simón², Jaime Ortiz-Viedma⁴, Jorge Barros³, José Ricardo Pérez-Correa⁵, Jara Pérez-Jiménez^{6,7}, Francisco Pérez-Bravo¹, María Salomé Mariotti-Celis²

1. INTA, Universidad de Chile.
2. Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae, Chile.
3. Sección de Tecnología de los Alimentos, Departamento de Química Analítica, Nutrición y Bromatología, Universidad de Santiago de Compostela, Lugo, España.
4. Departamento de Ciencia de los Alimentos y Tecnología Química, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile
5. Departamento de Ingeniería Química y Bioprocesos, Escuela de Ingeniería, Pontificia Universidad Católica de Chile.
6. Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (ICTAN-CSIC), España.
7. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Las algas pardas son un alimento característico de la

dieta asiática. Debido a sus innumerables propiedades saludables, resulta aconsejable su introducción en la dieta occidental. Estos vegetales marinos contienen diversos compuestos antioxidantes, como por ejemplo los polifenoles, lo cuales presentan una gran actividad antiinflamatoria. Sin embargo, su consumo directo puede ser cuestionado debido a la presencia de metales pesados. El presente estudio evalúa la factibilidad de utilizar un extracto en polvo instantáneo de algas pardas como una alternativa inocua para la ingesta efectiva de polifenoles. Para lo anterior, se elaboró un extracto de algas pardas chilenas, obtenidas de las costas de Concepción, mediante extracción asistida por ultrasonido, tecnología limpia y escalable. Con el fin de evaluar sus propiedades antioxidantes e inocuidad, el extracto fue caracterizado en términos del contenido de polifenoles totales, capacidad antioxidante y metales pesados, y comparado con una ensalada cocida comercial elaborada a partir de la misma materia prima. Posteriormente, ambas matrices fueron sometidas a un proceso estático de digestión gastrointestinal *in vitro* en condiciones de adulto sano y se determinó su digestibilidad de polifenoles y capacidad antioxidante.

El proceso de extracción asistido por ultrasonido permitió la elaboración de un extracto de algas con contenido reducido de metales pesados (una reducción de más del 50% para As, Cd y Se) el cual cumple con la legislación vigente. Asimismo, el extracto instantáneo de algas pardas reconstituido en agua en concentraciones sub citotóxicas (1% p/v) presentó una digestibilidad de polifenoles totales unas 20 veces superior a las de una porción de consumo habitual de ensalada. Además, su capacidad antioxidante, determinada empleando el radical DPPH•, también fue superior tras el proceso de digestión, pasando de 15, 64 a 26,73 μmol equiv. Trolox/ g producto. Por el contrario, la ensalada disminuyó significativamente su valor alcanzando una digestibilidad de sólo un 4%. Las diferencias observadas entre ambos productos, pueden atribuirse al efecto matriz ejercido por los polisacáridos presentes en la ensalada. Así, durante su elaboración, la ensalada de algas es sometida a un proceso de cocción húmeda, el cual puede favorecer la formación de enlaces covalentes o puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo de los polifenoles y los átomos de oxígeno unidos a los enlaces glicosídicos de los polisacáridos. Esto proporciona una barrera física para los polifenoles contra las condiciones gástricas ácidas y hace que las enzimas digestivas no puedan descomponer los polifenoles, reduciendo así su digestibilidad gastrointestinal.

Por tanto, el extracto presenta efectos prometedores ser una alternativa para la ingesta de polifenoles marinos, aunque estudios posteriores deberán considerar su evaluación sensorial y validación clínica, a través de una intervención nutricional.

̄
S U P L E M E N T O
III SIMPOSIO · JÓVENES INVESTIGADORES

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ANALES RANM

ANALES RANM (nombre abreviado según norma ISO-4 para revistas científicas: *An. R. Acad. Nac. Med., Madrid* e igualmente *An. RANM*) es una revista científico-médica de ámbito nacional e internacional que publica contenidos en relación con la salud, enfermedades y patologías que afectan al ser humano y artículos de interés en ciencias biomédicas básicas.

Es la revista científica oficial de la **Real Academia Nacional de Medicina de España**, edita 3 números al año, y acepta manuscritos en español e inglés. La Publicación tiene dos versiones: una impresa registrada con ISSN 0034-0634 y otra digital on-line registrada con ISSN 2605-2512 (www.analesranm.es).

La revista ANALES de la Real Academia Nacional de Medicina de España se adhiere a las recomendaciones de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas elaboradas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: <http://www.icmje.org/recommendations/>

RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

ANALES RANM considera que la negligencia en investigación o en publicación es una infracción ética seria y tratará este tipo de situaciones de la manera necesaria para que sean consideradas como negligencia. Es recomendable que los autores revisen el Committee on Publication Ethics (COPE) y el International Committee of Medical Journal Editors para mayor información a este respecto. La revista ANALES RANM **no acepta material previamente publicado**. El plagio y el envío de documentos a dos revistas por duplicado se consideran actos serios de negligencia. El plagio puede tomar muchas formas, desde tratar de publicar trabajos ajenos como si fueran propios, copiar o parafrasear partes sustanciales de otro trabajo (sin atribución), hasta reclamar resultados de una investigación realizada por otros autores. El plagio, en todas sus formas posibles, constituye un comportamiento editorial no ético y, por tanto, se considera inaceptable. El envío/publicación duplicada ocurre cuando dos o más trabajos comparten la misma hipótesis, datos, puntos de discusión y conclusiones, sin que estos trabajos hayan sido citados mutuamente uno a otro. Las citas seguirán estrictamente las normas de Vancouver** (al final del presente documento se muestran ejemplos e indicaciones al respecto).

INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

Toda información identificativa no deberá ser publicada en declaraciones escritas, fotografías o genealogías.

Asimismo, no se podrán revelar nombres de pacientes, iniciales o números de historia clínica en materiales ilustrativos. Las fotografías de seres humanos deberán ir acompañadas de un consentimiento informado de la persona y que dicha persona revise el manuscrito previo a su publicación, en el caso de que dicho paciente pueda ser identificado por las imágenes o los datos clínicos añadidos en dicho manuscrito. Los rasgos faciales no deben ser reconocibles.

El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial

y verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki (<https://www.wma.net/es/politicas-post-declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>).

AUTORÍA

Todos los datos incluidos en la presentación de un manuscrito deben ser reales y auténticos. Todos los autores incluidos deben haber contribuido de forma significativa a la elaboración del documento, así como tiene la obligación de facilitar retracciones o correcciones, si fuera necesario, cuando se encuentren errores en el texto. En los artículos se recomienda un máximo de 6 autores, aunque se aceptan sugerencias concretas para más de 6 autores. Cada autor deberá especificar cómo desea que se cite su nombre (i.e., solo el primer apellido, los dos apellidos o unir ambos apellidos con guion). En caso de ser necesario, se requerirá que cada autor especifique el tipo y grado de implicación en el documento.

REVISIÓN POR PARES

ANALES RANM publica documentos que han sido aceptados después de un proceso de supervisión por pares. Los documentos enviados serán revisados por "revisores ciegos" que no tendrán ningún tipo de conflicto de interés con respecto a la investigación, a los autores y/o a las entidades financiadoras. Los documentos serán tratados por estos revisores de forma confidencial y objetiva. Los revisores podrán indicar algunos trabajos relevantes previamente publicados que no hayan sido citados en el texto. Tras las sugerencias de los revisores y su decisión, los editores de la revista tienen la autoridad para rechazar, aceptar o solicitar la participación de los autores en el proceso de revisión. Tanto los revisores como los editores no tendrán conflicto de interés con respecto a los manuscritos que acepten o rechacen.

LICENCIAS

En el caso de que un autor desee presentar una imagen, tabla o datos previamente publicados, deberá obtener el permiso de la tercera parte para hacerlo y citarla expresamente. Este permiso deberá estar reflejado por escrito y dirigido a la atención del editor de la revista ANALES RANM. Si la imagen, tabla o datos a publicar están basados en otros previamente publicados habrá de mencionarse dicha circunstancia.

En caso de que una institución o patrocinador participe en un estudio, se requiere de forma explícita su permiso para publicar los resultados de dicha investigación. En caso de presentar información sobre un paciente que pueda revelar su identidad, se requiere el consentimiento informado de dicho paciente por escrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de un manuscrito son responsables de reconocer y revelar cualquier conflicto de intereses, o potencial conflicto de intereses, que pueda sesgar su trabajo, o pudiera ser percibido como un sesgo en su

trabajo, así como agradecer todo el apoyo financiero y colaboraciones personales. ANALES RANM se adhiere a las directrices del International Committee of Medical Journal Editors, que está disponible en <http://www.icmje.org>, incluyendo aquellas de conflicto de intereses y de autoría. Cuando exista conflicto de intereses, deberá ser especificado en la Página de Título. De igual forma, el impreso de "Declaración de Transparencia" (ver impreso en Documentación Complementaria) deberá ser rellenado, firmado por todos los autores y remitido al editor de ANALES RANM. Los autores deberán mencionar el tipo de relación e implicación de las Fuentes financiadoras. Si no existe conflicto de intereses, deberá especificarse igualmente. Cualquier posible conflicto de intereses, financiero o de cualquier otro tipo, relacionado con el trabajo enviado, deberá ser indicado de forma clara en el documento o en una carta de presentación que acompañe al envío.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el último párrafo de la sección Material y Métodos, los autores deberán comentar que los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento a participar después de haber sido informados de forma concienzuda acerca del estudio. El editor de ANALES RANM, si lo considera necesario, puede requerir la presentación de este consentimiento informado a los autores.

ENVÍO DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deberán ser remitidos por internet a través de la dirección www.analesranm.es en el enlace de Envío de Manuscritos (o en su defecto entregando el material en la secretaría de la RANM), cumplimentando debidamente todos los campos requeridos siguiendo las normas e instrucciones que aparecen en la misma. El texto del manuscrito (incluyendo primera página o página de título, resumen, cuerpo del artículo, agradecimientos y referencias) deberán incluirse en un único archivo. Las figuras y tablas deberán adjuntarse en archivos separados, usando un archivo para cada tabla o figura.

NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

Todos los títulos de los manuscritos, sean del tipo que sean, deberán ser enviados tanto en castellano como en inglés.

ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Se considerarán trabajos de investigación clínica o básica todos aquellos relacionados con la medicina interna y con aquellas especialidades médico-quirúrgicas que representen interés para la comunidad científica.

Los tipos de estudios que se estiman oportunos son los estudios de casos controles, estudios de cohortes, series de casos, estudios transversales y ensayos controlados.

En el caso de ensayos controlados deberán seguirse las instrucciones y normativas expresadas en CONSORT disponible en www.consort-statement.org, o en otros similares disponibles en la web. La extensión máxima del texto será de 3000 palabras que deberán dividirse en las siguientes secciones: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. Además, deberá incluir un resumen de una extensión máxima de 300 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés, estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusiones.

Se acompañará de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés, recomendándose para las mismas el uso de términos MeSH (Medical Subject Headings de Index Medicus/Medline disponible en: <https://meshb.nlm.nih.gov/search>) y de términos del Índice Médico Español. Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de palabras médicas le recomendamos consulten el Diccionario de Términos Médicos editado por la Real Academia Nacional de Medicina de España. En total se admitirán hasta 40 referencias bibliográficas siguiendo los criterios Vancouver (ver más adelante). El número máximo de tablas y figuras permitidas será de 6. Una figura podrá estar a su vez formada por una composición de varias. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

Se considerarán artículos docentes originales aquellos encaminados a mejorar y aportar nuevos datos sobre un enfoque práctico y didáctico de los aspectos docentes más importantes en las Ciencias de la Salud que ayuden a mejorar la práctica docente diaria. La extensión máxima del texto será de 2500 palabras. Se acompañará de un resumen no estructurado de hasta 250 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés. Así mismo se incluirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. El número máximo de referencias será de 20. Se podrá acompañar de hasta 3 tablas o figuras en los casos precisos. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Son artículos que de forma sistemática intentan mostrar las evidencias más actuales sobre un tema de interés médico o médico-quirúrgico, tratando de establecer una serie de pautas a seguir en determinadas patologías. Los artículos de revisión podrán ser solicitados al autor de forma directa por parte del Comité Editorial (Editor y Editores Asociados) o bien remitidos de forma voluntaria por los autores. Los artículos de este tipo serán revisados por el Comité Editorial, por algún miembro del Comité Asesor/Científico y/o por Revisores externos.

La extensión máxima del artículo será de 4000 palabras divididas en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y sub-apartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés; De igual manera se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 10 tablas o figuras. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

ARTÍCULO DE REVISIÓN EXTENDIDA

Idem que el "Artículo de Revisión" pero con una extensión de entre 4001 a 9500 palabras. Se considerará y evaluará tanto el Comité Científico como por el Editorial la aceptación y publicación de este tipo de artículos con carácter excepcional (como por ejemplo en situaciones de pandemia, alerta sanitaria, etc...). Estos artículos se dividirán igualmente en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y sub-apartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés; Se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 14 tablas o figuras.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

CASOS CLÍNICOS

Se permitirá la elaboración y envío de casos clínicos interesantes y que tengan un mensaje que transmitir al lector. No se contemplarán casos clínicos habituales sin interés para la comunidad científica. Debe contener el título del trabajo en castellano e inglés. La longitud máxima de los casos será de 1500 palabras distribuidas en una Introducción, Caso Clínico y Discusión. El resumen tendrá una extensión máxima de 150 palabras y no necesitará ser estructurado. Dicho resumen deberá enviarse tanto en castellano como en inglés. De igual manera se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. Se permitirá un máximo de 3 figuras o tablas.

El número máximo de referencias bibliográficas será de 10. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

EDITORIALES

Estos artículos podrán ser comentarios libres o apuntes basados en la experiencia clínica y/o investigadora del autor sobre temas de interés médico, bien a propósito de algún otro artículo publicado en el mismo número de la revista o bien respecto a temas de actualidad médica. No es necesario "resumen" ni que contengan "introducción" y/o "conclusiones". Sí serán necesarias las palabras clave. La extensión máxima del texto enviado será de 800-1000 palabras sin estructurar. Podría contener, si el autor lo considera, 1 figura o una tabla. Como máximo se permiten 10 citas bibliográficas.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

CARTAS AL EDITOR

Los artículos incluidos en esta sección podrán ser comentarios libres sobre algún tema de interés médico o bien críticas a artículos recientemente publicados (últimos 6 meses) en la revista ANALES RANM. Se aceptarán de manera excepcional críticas o comentarios publicados en otras Revistas si tienen un interés médico evidente. La extensión máxima del texto enviado serán 500 palabras sin estructurar. No es necesario incluir resumen ni palabras clave. Se podrá incluir 1 figura o tabla acompañando a la carta. Como máximo se permiten 5 citas bibliográficas. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

CRÍTICA DE LIBROS

En esta sección se permitirá la crítica y comentarios sobre un libro de ámbito médico o médico-quirúrgico en el que se destacarán los aspectos formales y científicos más importantes, así como las aportaciones fundamentales del mismo a la práctica clínica. Su extensión máxima será de 500 palabras. No es necesario resumen, palabras clave y no se permitirán tablas ni figuras, salvo la portada del libro. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx)

OTROS ARTÍCULOS

(Laudatios, Necrológicas, Artículos sobre figuras de la medicina, Artículos filosóficos, ...) Estos artículos, por su especial naturaleza, podrán tener una extensión de hasta 5.000 palabras. No es necesario resumen ni palabras clave al igual que no es obligatorio que contengan "introducción" y/o "conclusiones".

Así mismo las referencias bibliográficas, si las hubiere, no deberán de ir identificadas a lo largo del texto y solo bastará con la correspondiente mención al final del artículo. Como máximo se pueden indicar 10 referencias bibliográficas y contener 5 tablas /figuras. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

Estos tipos de artículos no serán publicados en la edición ordinaria de la revista ANALES RANM. Su difusión se realizará mediante un Suplemento Extraordinario editado anualmente.

CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

Cada trabajo, en función del tipo de artículo anteriormente expresado, deberá estar estructurado según se ha comentado. De forma general los trabajos deberán ir escritos en folios tamaño DIN A4 con una letra 10, tipo Times New Roman, con unos márgenes de 2.5cm y un interlineado de 1.5 con una justificación completa. Los artículos podrán enviarse en Español o Inglés, que son los dos idiomas oficiales de la revista.

Durante la elaboración del manuscrito podrán realizarse abreviaturas, previamente especificadas y aclaradas durante la primera aparición de la misma. Se recomienda uso de abreviaturas comunes en el lenguaje científico. No se permitirá el uso de abreviaturas en el título ni el resumen, únicamente en el cuerpo principal del manuscrito. Se deberá hacer especial hincapié en la expresión correcta y adecuada de las unidades de medida. Se considera fundamental y norma editorial la elaboración de un manuscrito que siga las instrucciones anteriormente mencionadas en cuanto a la estructura de cada uno de los tipos de artículos. La estructura general de envío de los artículos será la siguiente:

Página inicial o Página de Título

Deberá incluirse un Título sin más de 90 caracteres que sea lo suficientemente claro y descriptivo (en castellano e inglés).

Nombre y Apellidos de los autores - Indicar las Instituciones en las que Trabajan o proceden los autores - Incluir el nombre completo, dirección, e-mail y teléfono del Autor para la correspondencia.

Título breve: Sin superar los 50 caracteres - Añadir el número de palabras sin incluir el resumen y el número de tablas y figuras si procede.

Segunda página o Página de Resumen y palabras clave

Se deberá incluir un Resumen si procede según el tipo de manuscrito elegido, en el que deberá incluirse unos Objetivos (indicar el propósito del estudio de forma clara y breve), Métodos (indicando el diseño del estudio, pruebas realizadas, tipo de estudio, selección de pacientes y estudio estadístico), Resultados (los más significativos con su estudio estadístico correspondiente) y Conclusiones (énfasis en lo más importante de lo obtenido en el estudio). A continuación, se incluirán de 3 a 6 palabras clave.

Tercera página o Página de Resumen y palabras clave en inglés

Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas en el punto anterior, pero en inglés.

Cuarta página y siguientes

Texto y Cuerpo del manuscrito con sus diferentes apartados -Introducción: Se incluirán los antecedentes más importantes, así como los objetivos del estudio a realizar.

Material y Métodos: Es la parte fundamental y más crítica del manuscrito. Es conveniente especificar el periodo de estudio, el tipo de población, el diseño del estudio, los procedimientos e instrumentos utilizados en el estudio, así como especificar los criterios de inclusión y de exclusión en el estudio. Deberá incluirse el tipo de estudio estadístico realizado según las características de las variables analizadas y estudiadas. Además, se añadirá si cumple con los requisitos éticos del comité del centro donde se ha llevado a cabo el estudio.

Resultados: Deben ser claros, concisos y bien explicados. Se intentará resumir parte de ellos en tablas para evitar confusión durante su lectura. Se recomienda no repetir información de las tablas o gráficos en el texto.

Discusión: Deberán discutirse los resultados obtenidos con respecto a los datos existentes en la literatura de una forma clara y científicamente adecuada. Se evitará repetir comentarios o datos contemplados en los apartados anteriores en la medida de lo posible.

Conclusiones: Se deberán destacar los aspectos más importantes de los datos obtenidos de forma breve y con mensajes directos.

Agradecimientos

Referencias o Bibliografía: Se incluirán las citas que el autor o autores hayan utilizado en la elaboración del manuscrito y quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre paréntesis y con números arábigos. Las referencias seguirán estrictamente las normas de Vancouver* (al final del presente documento se muestran ejemplos).

Tablas Deberán realizarse siguiendo los mismos criterios en cuanto a tamaño y tipo de letra, así como interlineado. Cada tabla será incluida en una página en solitario y deberá ser numerada de forma correlativa a su aparición en el texto con números arábigos. Deberá llevar un título explicativo del contenido de la misma de manera clara y concisa. El formato de realización de las tablas será .doc o .docx.

Figuras Tanto gráficos como fotografías, dibujos o esquemas se consideran figuras. Deberán numerarse según el orden de aparición en el texto. Cada una de las figuras llevará un título explicativo de las mismas, que deberá incluirse en el cuerpo principal del manuscrito tras las Referencias o Bibliografía. Cada figura deberá enviarse en un archivo individual principalmente en formato .tiff o .jpg con una calidad de al menos 300 dpi. Se añadirá además un pie de figura explicativo.

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL COPYRIGHT

La Real Academia Nacional de Medicina de España, como propietaria de la revista ANALES RANM será responsable de custodiar los derechos de autoría de cada manuscrito. Los autores serán requeridos a completar un documento en lo que concierne a derechos de autoría y la transferencia de estos derechos a la revista ANALES RANM (mirar documento). El autor corresponsal está obligado a declarar si alguno de los autores es empleado del Gobierno de Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos de América o si tiene algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de que un autor sea empleado de Estados Unidos de América, deberá especificar el número de contrato, así como si la investigación ha recibido fondos de Estados Unidos. Igualmente, si alguno de los autores pertenece al Instituto Médico Howard Hughes, deberá especificarlo.

La firma y acuerdo de copyright incluye:

Responsabilidad y garantía del autor: El autor garantiza que todo el material enviado a ANALES RANM es original y no ha sido publicado por otra revista o en otro formato. Si alguna parte del trabajo presentado ha sido previamente publicada, deberá especificarse en el manuscrito. El autor garantiza que ninguno de los datos presentados infringe los derechos de terceras partes y autoriza a ANALES RANM a usar el trabajo si fuera necesario.

Transferencia de derechos de uso: El autor transfiere a la Real Academia Nacional de Medicina de España todos los derechos concernientes al uso de cualquier material derivado del trabajo aceptado para publicación en ANALES RANM, así como cualquier producto derivado respecto a la distribución, transformación, adaptación y traducción, tal y como figura en el texto revisado de la Ley de Propiedad Intelectual.

Por tanto, los autores no estarán autorizados a publicar o difundir trabajos aceptados para publicación en ANALES RANM sin la expresa autorización escrita de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

Los manuscritos enviados son recibidos a través de un sistema de envío mediante página web (o email en su caso) y, una vez recibidos ANALES RANM informará a los autores si el manuscrito es aceptado, rechazado o requiere de un proceso de revisión. El proceso de revisión comienza tras la recepción y una evaluación formal del Editor o Editores Asociados.

Posteriormente, el manuscrito será enviado a un mínimo de dos revisores externos o miembros del Consejo Rector o del Comité Científico sin que aparezca el nombre de los autores, datos personales ni filiación de los mismos para asegurar un proceso de revisión apropiado y objetivo. Una vez que el informe del revisor externo se ha recibido, el Comité Editorial emitirá una decisión que será comunicada a los autores.

El primer proceso de revisión no durará más de dos meses. Si un manuscrito requiere cambios, modificaciones o revisiones, será notificado a los autores y se les dará un tiempo para que realicen dichos cambios. La cantidad de tiempo dependerá del número de cambios que se requieran. Una vez que la versión revisada sea enviada, los autores deberán resaltar los cambios realizados en un color diferente y adjuntar una carta de respuesta a los revisores donde se argumentan de forma clara dichos cambios realizados en el manuscrito.

El Comité Editorial de ANALES RANM se reserve el derecho de hacer cambios o modificaciones al manuscrito con el consentimiento y aprobación de los autores sin hacer cambios en el contenido. El objetivo de estos cambios será mejorar la calidad de los manuscritos publicados en la revista. Tras la aceptación de un artículo, este será enviado a prensa y las pruebas serán enviadas al autor.

El autor deberá revisar las pruebas y dar su aprobación, así como indicar cualquier error o modificación en un plazo de 48 horas. Pasado este tiempo, no se admitirán cambios en el contenido científico, el número o el orden de los autores.

En caso de que aparezca errores tipográficos u otros errores en la publicación final, el Comité Editorial junto con los autores publicarán una aclaración apropiada en el siguiente número de la revista. En el caso extremo en que los autores insistieran en hacer cambios no autorizados antes de la publicación final del artículo o violar los principios previamente mencionados, el Comité Editorial de ANALES RANM se reserva el derecho de no publicar el artículo.

AGRADECIMIENTOS

En agradecimiento, los revisores recibirán un diploma o documento acreditativo reconociendo su contribución a ANALES RANM (requiere solicitud al Editor). El Comité Editorial y Científico añadirán nuevos revisores cada año y están siempre abiertos a las sugerencias de los revisores para mejorar la calidad científica de la revista.

POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

La revista ANALES RANM se reserva el derecho de admitir publicidad comercial relacionada con el mundo de las Ciencias de la Salud si lo cree oportuno. ANALES RANM, su Consejo Editorial y Científico y la Real Academia Nacional de Medicina no se hacen responsables de los comentarios expresados en el contenido de los manuscritos por parte de los autores.

LISTADO DE COMPROBACIÓN

Este listado es muy útil a la hora de realizar la última revisión del artículo previa a su envío a la Publicación. Revisar y comprobar las siguientes tareas: Nombrar un autor de correspondencia y su correo electrónico. Preparar todos los archivos que deberá incluir el envío.

Sobre el Manuscrito verificar: • Que contiene la lista de palabras clave. • Que se incluyen todas las figuras y sus títulos correspondientes. • Que están todas las tablas (con el título, descripción y notas pertinentes). • Que todas las referencias a tablas y figuras en el texto coinciden con los archivos de tablas y figuras que envía. • Indicar si alguna de las figuras requiere impresión a color. • Que las imágenes tienen calidad y la adecuada resolución.

También tener presente: • Realizar una corrección ortográfica y gramatical. • Todas las citas del texto se hallan en el listado de referencias, y viceversa. • Obtener los permisos necesarios para el uso de material sujeto a derechos de autor, incluyendo el material que provenga de Internet. • Realizar las declaraciones de conflicto de intereses. • Revisar la normativa de la revista detallada en la presente Guía. • Citar explícitamente las fuentes y origen de contenidos externos.

* Ejemplos de referencias bibliográficas Normas Vancouver:

Libro: Autor/es. Título. Volumen. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año.

Laín Entralgo P. Historia de la medicina. Barcelona: Ediciones científicas y técnicas; 1998.

Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008.

Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012.

Si el Libro o Revista posee código DOI, por favor indicar.

Capítulo de libro Autor/es del capítulo:

Autor/es. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor literario del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Página inicial del capítulo-página final del capítulo.

Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 3145-3161.

Si el capítulo del Libro posee código DOI, por favor indicar.

Artículo de revista Autores del artículo:

Artículo de revista Autores del artículo (6 autores máximo, si más de 6 autores, poner los 3 primeros *et al.*):

Título del artículo. Abreviatura de la revista. Año; Volumen (número): páginas.

Lyons RM, Marek BJ, Paley C et al (8 autores). Comparison of 24 months outcomes in chelated and no-chelated lower-risks patients with myelodysplastic syndromes in a prospective registry. *Leuk Res* 2014; 38(2):149-154.

Kautz L, Yang G, Vafre EV, Rivella S, Nemeth, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014; 46(7):678-684.

Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Ann Hematol* 2015 [Internet]. <https://doi.org/10.1077/s00277-015-2357-4>

Si el artículo de la Revista posee código DOI, por favor indicar.

** Ejemplos de citas de texto Normas Vancouver:

Las citas en el texto han de realizarse mediante "llamadas" con números arábigos entre paréntesis.

Cada trabajo citado deberá tener un **número único** asignado por estricto orden de citación. Aunque una obra sea citada en más de una ocasión mantendrá el mismo número en todas las citaciones.

Ejemplo: este tipo de neoplasia se observa en la imagen histológica de un modo evidente (1)...

Si se realiza una cita directa, ésta deberá de ser breve no más extensa de 5 renglones ó 50 palabras. Se insertará dentro del texto del manuscrito entre comillas, y el número de la citación entre paréntesis junto a la paginación que corresponda se colocará al final, después de las comillas y antes del signo de puntuación.

Ejemplo: "...el proceso neurodegenerativo se habrá ya manifestado clínicamente" (2, p.14).

Cada autor citado tendrá igualmente un **número único** aunque también puede integrarse el nombre del autor seguido por el número que le corresponda. Si el autor no es nombrado el número entre paréntesis aparecerá al final de la frase. Si la obra tiene más de un autor, citar en el texto el *primer autor et al.*

Ejemplo: Como indicó Tamames (3) este tipo de cirugía ha de plantearse ...

Para citar una obra que no tiene un autor concreto se debe usar lo que se denomina "autor corporativo".

Ejemplo: La Organización Mundial de la Salud (4) estima que el incremento de esta patología...

Anales RANM 2020.

̄
S U P L E M E N T O
III SIMPOSIO · JÓVENES INVESTIGADORES

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA



Organizado por



REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

LABORATORIO DE MEDICAMENTO / DRUG DISCOVERY



Con la colaboración de

fundación
ASISA 