

—
S U P L E M E N T O

IV 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 143 (02)

DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.sup101

An RANM · 143.02 · Supl.01 AÑO 2026 [SEGUNDA ÉPOCA]



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Revista editada por:



**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)

© 2026. 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

Producción



Presidente Comité Editorial

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

Director Científico

José Manuel Ribera Casado
*Catedrático de Geriátrica. Universidad Complutense
de Madrid*

Editora Jefe

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

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*

María Trinidad Herrero Ezquerro
*Catedrática de Anatomía y Embriología Humana.
Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.*

Jorge Alvar Ezquerro
*Jefe de área en el Centro Nacional de Medicina
Tropical
del Instituto de Salud Carlos III*

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

Comité Científico:

Eduardo Díaz-Rubio
*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*

Ferry Breedveld
*President of FEAM
(Federation of European Academies of Medicine)
Member of the Royal Netherlands Academy
of Arts and Sciences*

Aristides Baltodano Agüero
*Pediatra, Hospital Metropolitano. San Jose, Costa Rica.
Presidente Academia Nacional de Medicina de Costa Rica
Presidente de ALANAM*

Raúl Carrillo Esper
*Presidente Academia Nacional de Medicina de México
Jefe de División de Áreas Críticas, Unidad de Paciente Quemado,
Instituto Nacional de Rehabilitación
Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva, Hospital HMG Coyoacán*

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

Jorge Alvar Ezquerro
*Jefe de área en el Centro Nacional de Medicina Tropical del
Instituto de Salud Carlos III*

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

Bernardo Hontanilla Calatayud
Catedrático de Cirugía Plástica. Universidad de Navarra

Emilio Bouza Santiago
*Catedrático de Microbiología Médica. Departamento de Medicina.
Universidad Complutense. Hospital General Universitario Gregorio
Marañón*

Benedicto Crespo Facorro
*Catedrático de Psiquiatría en la Universidad de Sevilla y
Director de la Unidad de Gestión Clínica/Servicio de Psiquiatría y
Salud Mental del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).
Director del Plan Integral de Salud Mental de Andalucía*

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

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

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

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

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

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

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 CEMTRO 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 y
Reconstructiva
Catedrático de Cirugía Plástica. Universidad de Navarra

Carlos Navarro Vila · Cirugía Maxilofacial
*Catedrático de Cirugía Maxilofacial
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de
Madrid*

Emilio Bouza Santiago · Microbiología
y Parasitología Médica
*Catedrático de Microbiología Médica. Departamento
de Medicina. Universidad Complutense. Hospital
General Universitario Gregorio Marañón*

Benedicto Crespo Facorro · Psiquiatría
Catedrático de Psiquiatría. Universidad de Sevilla

Ana Sánchez Fructuoso · Nefrología
*Jefa del Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San
Carlos*

Jesús Argente Oliver · Pediatría
*Catedrático de Pediatría. Universidad Autónoma de
Madrid*

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

Raúl Carrillo Esper · 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

IV 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.



Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de la terminología médica, ANALES RANM recomienda consultar el Diccionario de términos médicos de la Real Academia Nacional de Medicina de España

COMITÉ ORGANIZADOR

PRESIDENTE

Pablo Pelegrín Vivancos

Catedrático de Universidad, Instituto Murciano de investigación Biosanitaria (IMIB), Universidad de Murcia

VICE-PRESIDENTE

Enrique J Cobos del Moral

Catedrático de Universidad, Universidad de Granada

VOCALES

Rafael León Martínez

Científico Titular, Instituto de Química Médica, CSIC

Jordi Poater Teixidor

Profesor de Investigación ICREA, Universidad de Barcelona

Jara Pérez Jiménez

Científico Titular, Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición, CSIC

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 Técnica y Comunicación. 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. Profesor Emérito de Farmacología

Universidad Autónoma de Madrid

SECRETARIA

Manuela García López

Directora del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento

Catedrática de Farmacología. Universidad Autónoma de Madrid



IV SIMPOSIO JÓVENES INVESTIGADORES

2 de julio de 2026

10.00 Inscripción y recogida de documentación

11.30 Bienvenida

Eduardo Díaz-Rubio (Presidente de la RANME)

Antonio García García (Presidente FTH)

Sesión I - Neurociencia (neurodesarrollo y reparación)

Moderadores: Julia Buján Varela • Sandra Jurado

- 12.10** - MouseData: desde la investigación básica a la transferencia tecnológica
Enrique J. Cobos del Moral
Universidad de Granada, Granada
- 12.30** - Conectividad cerebelosa temprana y efectos remotos en la maduración cerebral
Juan Antonio Moreno Bravo
Instituto de Neurociencias, CSIC-UMH, Alicante
- 12.50** - Interfaz máquina-humano para lesiones de nervio periférico
Andrés A. Maldonado Morillo
Hospital Universitario de Getafe, Madrid

Sesión II - Nuevas metodologías y estrategias terapéuticas

Moderadores: José Miguel García Sagredo • Rafael León

- 13.30** - New therapeutic opportunities enabled by AI-assisted structural biology
Rafael Fernández-Leiro
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid
- 13.50** - Drug discovery with computational chemistry and biophysics
Alberto Ocaña
Hospital Clínico San Carlos, Madrid
- 14.10** - Nanopartículas para el diagnóstico y tratamiento de la neurodegeneración
Valle Palomo
IMDEA-Nanociencia, Madrid

Sesión III - Envejecimiento , inflamación y enfermedad de Alzheimer

Moderadores: María Luz Cuadrado • Pablo Pelegrin Vivancos

- 15.50 -** Cómo el sistema inmune regula el proceso de envejecimiento
María Mittelbrunn
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM-CSIC/UAM), Madrid
- 16.10 -** El APOE y la enfermedad de Alzheimer: hacia una medicina personalizada
Juan Fortea Ormaechea
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
- 16.30 -** Factores que modulan la propagación y agregación proteica en la enfermedad de Alzheimer
David Baglietto Vargas
Universidad de Málaga, Málaga

Sesión IV - Nutrición, metabolismo, riñón y microambiente vascular/tumoral

Moderadores: Ana Sánchez Fructuoso • Jordi Poater Teixidor

- 17.10 -** p38delta nuevo modulador del ritmo circadiano del hígado
Juan Ignacio Jiménez-Loygorri & Guadalupe Sabio Buzo
Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid
- 17.30 -** Preserving the gerosuppressor function of your kidneys
María Dolores Sánchez-Niño
IIS-Fundación Jiménez Díaz / Universidad Autónoma de Madrid, Madrid
- 17.50 -** Potencial de la algarroba en la modulación de enfermedades metabólicas: hacia una estrategia nutricional sostenible
Jara Pérez-Jiménez
Institute of Food Science, Technology and Nutrition, ICTAN-CSIC, Madrid

3 de julio de 2025

9.30 Defensa de pósters

11.15 Presentación del libro "Sin piedras no hay arco. La ilusión de crear, la emoción de descubrir"

Antonio García García (Presidente FTH)

11.45 Entrega de premios a los 3 mejores pósteres

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

- 12.00 -** Signals born from proteolysis that shape—and mis-shape—the brain
María Dolores Martín de Saavedra
Universidad Complutense de Madrid
- 13.00 -** Clausura
Eduardo Díaz-Rubio García (Presidente de la RANME)
Antonio García García (Presidente FTH)

índice

MOUSEDATA: DESDE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA A LA TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA Enrique J. Cobos del Moral, et al.	13
CONECTIVIDAD CEREBELOSA TEMPRANA Y EFECTOS REMOTOS EN LA MADURACIÓN CEREBRAL Juan Antonio Moreno Bravo	13
INTERFAZ MÁQUINA-HUMANO PARA LESIONES DE NERVIOS PERIFÉRICOS Jorge González-Prieto, et al.	14
NEW THERAPEUTIC OPPORTUNITIES ENABLED BY AI-ASSISTED STRUCTURAL BIOLOGY Rafael Fernández Leiro	14
DRUG DISCOVERY WITH COMPUTATIONAL CHEMISTRY AND BIOPHYSICS Alberto Ocaña	15
NANOPARTÍCULAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NEURODEGENERACIÓN Valle Palomo	15
LA INMUNOSENESCENCIA COMO MEDIADOR CENTRAL DE LA VULNERABILIDAD ASOCIADA AL ENVEJECIMIENTO Maria Mittelbrunn	16
EL APOE Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: HACIA UNA MEDICINA PERSONALIZADA Juan Fortea	16
FACTORES QUE MODULAN LA PROPAGACIÓN Y AGREGACIÓN PROTEICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. David Baglietto-Vargas	17
HEPATIC P38 δ ORCHESTRATES CIRCADIAN RHYTHMS THROUGH BMAL1 PHOSPHORYLATION Juan Ignacio Jiménez-Loygorri, et al.	17
PRESERVANDO LA FUNCIÓN GEROSUPRESORA DE LOS RIÑONES Maria Dolores Sánchez Niño	18
POTENCIAL DE LA ALGARROBA EN LA MODULACIÓN DE ENFERMEDADES METABÓLICAS: HACIA UNA ESTRATEGIA NUTRICIONAL SOSTENIBLE Jara Pérez-Jiménez	18
ALTERACIONES EN CIRCUITOS DE OXITOCINA DURANTE EL ENVEJECIMIENTO FISIOLÓGICO Y PATOLÓGICO EN RATONES Sonia Amorós Bru, et al.	19
EDAD Y TIPO CELULAR ALTERAN LAS PROPIEDADES DE LAS SEMILLAS EN LA INDUCCIÓN DE EA Juana Andreo-Lopez, et al.	20
CARACTERIZACIÓN DE ALTERACIONES TRANSCRIPTÓMICAS CORTICALES TRAS LA PERTURBACIÓN PERINATAL DEL CEREBELO EN DESARROLLO Ángeles Arzalluz-Luque, et al.	20
ADIPOCYTE MKK3 INCREASES IN HUMAN OBESITY AND PROTECTS AGAINST INSULIN RESISTANCE VIA P38 β ACTIVATION Edgar Bernardo, et al.	21
EL TEJIDO ADIPOSO Y SU PAPEL EN LA PATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Cynthia Campos-Moreno, et al.	21

IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN LAS CÉLULAS T CD4 ⁺ HEPÁTICAS EN RATONES VIEJOS José Ignacio Escrig-Larena, et al.	22
TRAINED IMMUNITY ENHANCES THE ACTIVATION OF DIFFERENT INFLAMMASOMES IN MACROPHAGES Fernandez-Prades, et al.	23
ACTIVIDAD GLINFÁTICA EN EL CONTINUO DEL SUEÑO Y VULNERABILIDAD AL ALZHEIMER María Flores-Ramírez, et al.	23
MEJORA DE LA EFICACIA EN LA MODULACIÓN DEL RELOJ CIRCADIANO MEDIANTE NANOPARTÍCULAS DIRIGIDAS AL CEREBRO Marion Le Meur, et al.	24
VARIANTES DE CNTNAP2 ASOCIADAS A TEA ALTERAN LA ARBORIZACIÓN NEURONAL A TRAVÉS DE UNA DESREGULACION DE SU PROCESAMIENTO POR ESCISIÓN DE ECTODOMINIOS Miguel Lobete, et al.	25
ROLE OF THE MITOCHONDRIAL CARRIER SCAMC-1 IN ACUTE KIDNEY INJURY Carla Maya López, et al.	26
EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE MIRNA TRAS LA SUPLEMENTACIÓN CON HIDROXITIROSO EN UN CONTEXTO DE PREDIABETES Ignacio Moratilla-Rivera, et al.	26
EL APILAMIENTO $\pi-\pi$ DETERMINA LA SELECTIVIDAD DE PARES DE BASES DE ADN NO NATURALES INCLUSO EN AUSENCIA DE POLIMERASA Zahra Noori, et al.	27
ESCISIÓN DE SINAPTOTAGMINA-1 Y CONDICIONES DEL NEURODESARROLLO Sara Polo, et al.	27
MODULACIÓN DEL DOLOR POR RECEPTORES SIGMA: SINERGIA ENTRE LIGANDOS SIGMA-1 Y SIGMA-2 María Robles-Funes, et al.	28
LA CORONA PROTEICA COMO BARRERA TRASLACIONAL EN EL DISEÑO DE NANOVEHÍCULOS Jorge Ruz, et al.	29
PROXIMAL TUBULAR FOSL1 DEFICIENCY AGGRAVATES STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES Tania Sánchez-Díaz, et al.	30
TRAYECTORIAS COGNITIVAS Y CONDUCTUALES EN EL ESPECTRO PREDEMENCIA ASOCIADO A TDP-43 Judit Selma-González, et al.	30
IMPACTO DE LA COPATOLOGÍA DE ALZHEIMER EN EL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE LBD Elena Vera-Campuzano, et al.	33
EXPLORANDO LA PARTICIPACIÓN DE LOS LINFOCITOS T A LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Villar-Castillo M, et al.	35

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



MOUSEDATA: DESDE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA A LA TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA

Enrique J. Cobos del Moral^{1,3}; Rafael González Cano^{1,3}; M Ángel Tejada^{1,3}; M Carmen Ruiz Cantero^{2,3}; Álvaro Luque Jiménez³; Marc Armet³; Ramón M García Vizcaíno³

1. Departamento de Farmacología e Instituto de Neurociencias (Centro de Investigación Biomédica), Universidad Granada e ibs.GRANADA, Granada, España.
2. Unidad Análisis de Comportamiento Animal, Centro de Instrumentación Científica (Centro de Investigación Biomédica), Universidad de Granada, Granada, España.
3. MouseData SL, Granada, España.

La evaluación de la conducta animal en la investigación preclínica enfrenta varios desafíos. Estos incluyen la ingente inversión de tiempo en la realización de los ensayos, que produce un agotamiento físico y cognitivo en los investigadores capaz de alterar sus criterios de evaluación a lo largo de la jornada. Esta fatiga, sumada a la subjetividad inherente a la interpretación de parámetros conductuales complejos, deriva en una alarmante falta de reproducibilidad entre observadores. Estas limitaciones no solo ralentizan el avance científico, sino que comprometen la traslación de los resultados hacia los pacientes.

Nosotros, como grupo de investigación básica, sufrimos cotidianamente estos obstáculos, lo que nos motivó a desarrollar soluciones basadas en Inteligencia Artificial (IA). Nuestra IA no es una mera herramienta de apoyo, sino que actúa como un "investigador digital": un observador infatigable capaz de analizar miles de horas de vídeo con un criterio objetivo, constante y carente de sesgo humano.

El interés despertado en congresos científicos por nuestros prototipos "caseros" evidenció una demanda real en la comunidad investigadora. Sin embargo, la fabricación artesanal para colaboraciones externas no era escalable sin una estructura financiera y empresarial sólida. Este fue el punto de inflexión que nos impulsó a dar el salto hacia la transferencia tecnológica. Tras nuestro paso por la AcexHealth (la Aceleradora de Salud de Andalucía), y con el apoyo estratégico de la OTRI de la Universidad de Granada, fundamos MouseData SL, una spin-off dedicada a la creación de instrumentos avanzados para la evaluación conductual.

Aspiramos a diseminar nuestro "investigador digital" a nivel global y que sea capaz de realizar valoraciones conductuales con el mismo rigor y criterio en laboratorios de diferentes ciudades, países o continentes. Actualmente, nos encontramos en una fase clave con el desarrollo del Face Analyzer, nuestro primer producto orientado al mercado. Este dispositivo es capaz de "leer" las expresiones faciales de animales de experimentación para cuantificar el dolor de forma objetiva, ofreciendo una utilidad sin precedentes en la evaluación de nuevos analgésicos. El prototipo actual del Face Analyzer, ya muy cercano

a su versión comercial, representa nuestro compromiso para reducir la variabilidad en la investigación preclínica del dolor y aportar un estándar de calidad universal. En paralelo, estamos trabajando en una fase de desarrollo temprano en el PhenoScreener, un sistema diseñado para el fenotipado conductual automatizado integral. Esta tecnología permitirá valorar la actividad y el comportamiento del animal en su conjunto con un nivel de detalle hasta ahora inalcanzable, permitiendo una caracterización fenotípica profunda y multivariable.

Con estas herramientas, MouseData no solo ofrece dispositivos, sino que proyecta un estándar de calidad universal que reduce la variabilidad preclínica y garantiza la integridad del dato científico a nivel global. Nuestra spin-off nace, por tanto, de la convicción de que la transferencia de tecnología de vanguardia es el puente necesario para que el conocimiento generado en la investigación básica se transforme, de manera eficiente y reproducible, en progreso social y terapéutico.

Agradecimientos:

Proyectos PID2019-108691RB-I00 y PID2023-150747OB-I00 (E.J. Cobos), y ayuda PTA2024-024348-I (M.C. Ruiz-Cantero), financiados por MICIU/AEI/10.13039/501100011033 y por los fondos FEDER/FSE+; proyecto OTRI P32.24.04, financiado por la Universidad de Granada; y Junta de Andalucía (grupo CTS-109).

CONECTIVIDAD CEREBELOSA TEMPRANA Y EFECTOS REMOTOS EN LA MADURACIÓN CEREBRAL

Juan Antonio Moreno Bravo¹

1. Instituto de Neurociencias CSIC-UMH, Consejo Superior de Investigaciones Científicas -Universidad Miguel Hernández de Elche, Sant Joan d'Alacant, España.

La disfunción cerebelosa perinatal se ha asociado de forma consistente con un amplio espectro de alteraciones del neurodesarrollo. Tradicionalmente, estos déficits conductuales y cognitivos se han interpretado como consecuencia de cambios secundarios en regiones extracerebelosas, en particular el neocórtex. Sin embargo, sigue sin estar resuelto si el cerebelo en desarrollo puede ejercer una influencia instructiva directa sobre la maduración neocortical y cuáles serían los mecanismos implicados en dicha interacción. En este contexto, las lesiones cerebelosas tempranas se han relacionado con fenómenos de diasquisis del desarrollo, caracterizados por alteraciones a distancia en la maduración cortical, cuya base mecanística permanece poco definida.

En modelos murinos, observamos que el cerebelo establece conexiones anatómicas con estructuras subcorticales durante el período perinatal. Esta organización temprana coincide con la aparición

progresiva de conectividad funcional con el neocórtex en los primeros días postnatales, un intervalo que coincide con fases críticas de ensamblaje de circuitos corticales de largo alcance. En conjunto, estos datos sugieren que el cerebelo se encuentra en una posición temporal y anatómica compatible con la modulación del desarrollo neocortical.

Cuando se producen lesiones estructurales del cerebelo en esta ventana perinatal, se observan alteraciones persistentes en programas de maduración cortical dependientes de actividad, junto con cambios moleculares y funcionales en el neocórtex que son compatibles con un fenómeno de diasquisis del desarrollo. Para explorar los mecanismos subyacentes, realizamos registros de actividad *ex vivo* que permitieron caracterizar la emergencia de patrones espontáneos en el cerebelo en desarrollo. Estos análisis identificaron a los núcleos cerebelosos excitadores, principal vía eferente hacia el neocórtex, como una fuente importante de actividad en esta etapa.

De forma relevante, la perturbación selectiva de estos patrones de actividad espontánea reproduce alteraciones corticales moleculares y funcionales similares a las observadas tras lesiones estructurales del cerebelo. Esto sugiere que la actividad intrínseca cerebelosa puede contribuir de manera activa a la maduración del neocórtex durante el período perinatal.

En conjunto, estos resultados apoyan la idea de que el cerebelo participa de forma activa en la organización temprana de circuitos corticales y proporcionan un marco mecanístico para entender cómo alteraciones cerebelosas en etapas tempranas del desarrollo pueden impactar de manera remota en la maduración cerebral y contribuir a la fisiopatología de trastornos del neurodesarrollo.

INTERFAZ MÁQUINA-HUMANO PARA LESIONES DE NERVIOS PERIFÉRICOS

Jorge González-Prieto, MD^{1,2}; Leire Fidalgo Cudola MD^{1,2}; Mario Arenillas, PhD³; Elisa Sanz Barbero, MD⁴; Ana Gutiérrez Pecharromán, MD⁵; José Daniel Muñoz, PhD⁶; Eduardo Alonso, PhD⁶; María del Carmen Morillo, PhD⁷; Lara Cristóbal, MD, PhD^{1,2}; Romano Giannetti, PhD⁶; Andrés A. Maldonado, MD, PhD^{1,2}+

1. Department of Plastic Surgery, Peripheral Nerve Unit, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain.
2. Department of Medicine, Faculty of Medicine, Health, and Sports, Universidad Europea de Madrid, Spain.
3. Department of Animal Medicine and Surgery, Veterinary Faculty, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain.
4. Department of Clinical Neurophysiology, Peripheral Nerve Unit, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain.
5. Department of Pathology, Peripheral Nerve Unit, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain.

6. Institute for Research in Technology, ICAI School of Engineering, Comillas Pontifical University, Madrid, Spain.

7. Department of Topographic Engineering and Cartography, Polytechnic University of Madrid, Madrid, Spain.

Las lesiones complejas del plexo braquial y de los nervios periféricos representan uno de los mayores desafíos reconstructivos de la extremidad superior, debido a la pérdida simultánea de función motora, sensibilidad y capacidad de prensión. A pesar de los avances en microcirugía nerviosa, las opciones terapéuticas siguen siendo insuficientes en los casos más graves. La reconstrucción biónica introduce un nuevo concepto basado en la integración de cirugía reconstructiva e interfaces tecnológicas capaces de convertir señales biológicas en función útil. En esta charla se revisará este modelo híbrido máquina-humano. Se expondrá nuestra aplicación clínica de la reconstrucción biónica, entendida como la suma de cirugía y soporte robótico (exoesqueletos o prótesis mioeléctricas) para mejorar la función del miembro, optimizar la rehabilitación y ampliar las posibilidades terapéuticas en lesiones graves de nervio periférico o en amputaciones. Por último, se presentará un modelo animal con un dispositivo implantable diseñado para captar señal eléctrica, con vistas a su futura aplicación traslacional en humanos.

NEW THERAPEUTIC OPPORTUNITIES ENABLED BY AI-ASSISTED STRUCTURAL BIOLOGY

Rafael Fernández Leiro¹

1. Centro Nacional de investigaciones oncológicas (CNIO), Madrid.

Artificial intelligence is rapidly transforming the landscape of drug discovery, enabling faster and more accurate identification of therapeutic targets, prediction of biomolecular interactions, and design of novel molecules with tailored functions. In parallel, advances in structural biology, particularly cryo-electron microscopy and AI-based structure prediction, are providing unprecedented insights into the molecular mechanisms underlying human disease and therapeutic intervention. In this talk, I will discuss how the integration of AI and structural biology is opening new opportunities for therapeutic discovery and engineering, and how we are implementing these approaches in my lab at the CNIO. I will present emerging AI-driven strategies for protein and binder design, including BinderFlow, an integrated computational pipeline that combines generative protein design, structural prediction, and experimental validation. Using selected examples, I will illustrate how these technologies can be applied to the development of next-generation therapeutics. Together, these advances are beginning to reshape how we discover, understand, and engineer medicines at the molecular level.

DRUG DISCOVERY WITH COMPUTATIONAL CHEMISTRY AND BIOPHYSICS

Alberto Ocaña¹

1. Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain.

The integration of artificial intelligence (AI) into drug discovery represents a paradigm shift in addressing the longstanding inefficiencies of traditional pipelines, which are characterized by substantial costs, extended timelines, and persistently low success rates. This presentation examines how AI methodologies can be systematically embedded across critical stages of the drug discovery workflow. We demonstrate that multi-omics data integration and network-based computational approaches enable the identification of novel oncogenic vulnerabilities and the prioritization of high-confidence therapeutic targets. Structural prediction frameworks, exemplified by AlphaFold, have fundamentally advanced druggability assessments and structure-based drug design through accurate protein conformation modelling. AI-driven virtual screening and de novo molecular design further accelerate hit identification and lead optimization by generating chemically diverse structures with tailored biological properties. We additionally present how biophysical AI modelling is advancing antibody engineering by leveraging structural dynamics, molecular simulations, and deep learning to optimize binding affinity, specificity, and developability. We critically discuss current limitations, including training data bias, overfitting, and regulatory and ethical considerations surrounding data privacy.

NANOPARTÍCULAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NEURODEGENERACIÓN

Valle Palomo^{1,2,3,4}

1. Instituto Madrileño de Estudios Avanzados en Nanociencia (IMDEA Nanociencia), Madrid, España.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.
3. Unidad asociada al Centro Nacional de Biotecnología-CSIC, Madrid, España.
4. Grupo de Neurología y Enfermedades cerebrovasculares, Instituto de Investigación Sanitaria La Paz (IdiPaz), Madrid, España.

Las enfermedades neurodegenerativas están caracterizadas por una progresiva pérdida neuronal y por mecanismos moleculares complejos. Por ello, la búsqueda de tratamientos eficaces para las mismas representa un desafío significativo. Una de las razones de esta complejidad radica en la elevada heterogeneidad de estas enfermedades y la falta de biomarcadores de funcionalidad celular. En nuestro grupo de investigación, combinamos modelos derivados de pacientes y nanopartículas luminiscentes como los puntos cuánticos o Quantum Dots, para crear una plataforma que permite un estudio innovador de estas enfermedades y evaluar compuestos modificadores de la enfermedad de manera personalizada. En este trabajo hemos desarrollado puntos cuánticos y sondas basadas en péptidos para estudiar estas enfermedades y evaluar la eficacia de diferentes fármacos. Los puntos cuánticos, gracias a sus propiedades excepcionales y su versatilidad de conjugación permiten visualizar alteraciones patológicas utilizando un perfil multicolor molecular y medir funciones dinámicas y actividad enzimática en entornos neuronales en tiempo real.

Por otro lado, la nanotecnología también ofrece una alternativa farmacológica para el tratamiento de estas enfermedades, ya que pueden permear la barrera hematoencefálica mejorando las propiedades farmacocinéticas de compuestos activos. Como terapia innovadora a estas patologías, se han preparado y caracterizado nanopartículas multifuncionales dirigidas al sistema nervioso central para encapsular moléculas capaces de resincronizar el reloj circadiano.

Nuestra investigación tiene como objetivo explotar las capacidades nanotecnológicas para profundizar el conocimiento de las enfermedades neurodegenerativas y desarrollar tratamientos innovadores para las mismas.

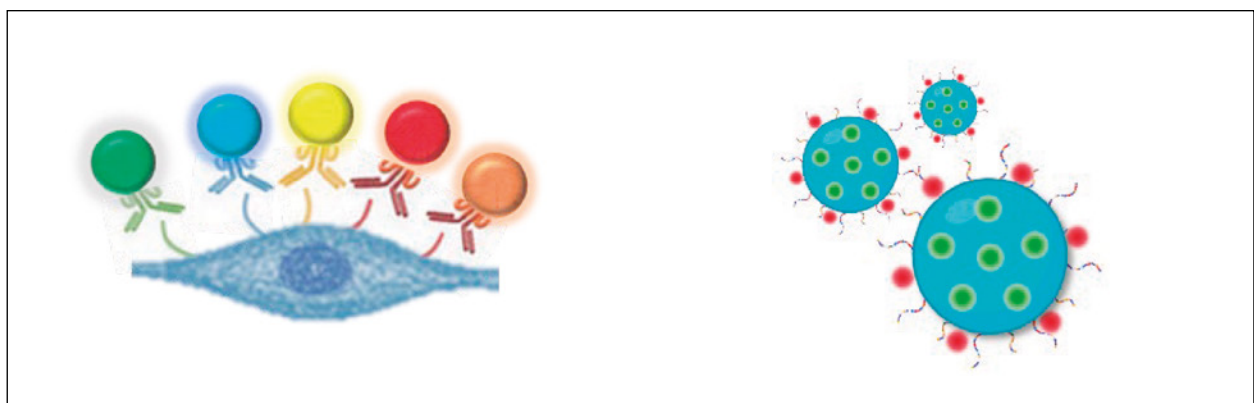


Figura 1. Estudio del perfil molecular con puntos cuánticos (izquierda) y encapsulación de moléculas activas en nanopartículas dirigidas al sistema nervioso central.

Agradecimientos

Este proyecto ha sido financiado por la Unión Europea en el marco de las Acciones Marie Skłodowska-Curie, mediante el acuerdo de subvención n.º 101072895, y por la ayuda RYC2019-027489-I, financiada por MCIN/AEI /10.13039/501100011033 y por El FSE invierte en tu futuro y por el proyecto Proyecto PID2021-128340OA-I00 financiado por MICIU/AEI /10.13039/501100011033.

LA INMUNOSENESCENCIA COMO MEDIADOR CENTRAL DE LA VULNERABILIDAD ASOCIADA AL ENVEJECIMIENTO

Maria Mittelbrunn¹

1. Centro de Biología Molecular, CSIC-UAM. Madrid.

El envejecimiento constituye el principal factor de riesgo de cáncer, enfermedades infecciosas, deterioro cardiovascular y neurodegeneración. Esta mayor vulnerabilidad está impulsada en gran medida por la inmunosenescencia, es decir, el deterioro progresivo del sistema inmunitario con la edad. La inmunosenescencia debilita la vigilancia inmunológica y contribuye al fenómeno conocido como «inflammaging» o inflamación crónica de bajo grado asociada al envejecimiento.

Para estudiar las consecuencias del envejecimiento del sistema inmunitario, hemos inducido de forma prematura la disfunción mitocondrial asociada a la edad en linfocitos T. La alteración dirigida de la función mitocondrial en estas células recapitula las características metabólicas, fenotípicas y funcionales propias de los linfocitos T envejecidos, incluyendo la susceptibilidad a infecciones y el desarrollo prematuro de inflammaging.

Nuestros resultados demuestran que inducir el declive mitocondrial asociado al envejecimiento en los linfocitos T no solo provoca una disfunción inmunometabólica que conduce a la senescencia celular, sino que desencadena un deterioro generalizado del organismo con múltiples manifestaciones propias del envejecimiento: alteraciones metabólicas, musculoesqueléticas, cardiovasculares y cognitivas, que en conjunto se traducen en una muerte prematura. Esto sugiere que el envejecimiento prematuro de los linfocitos T puede ser, en cierto modo, «contagioso», acelerando de forma sistémica el envejecimiento en múltiples órganos y sistemas.

Estos hallazgos sitúan el metabolismo de los linfocitos T en la encrucijada entre inflamación, senescencia y envejecimiento, y subrayan que la inmunometabólica representa una diana terapéutica prometedora para retrasar el envejecimiento.

En esta presentación, desvelaremos los mecanismos moleculares mediante los cuales las células inmunes envejecidas alimentan el inflammaging y las patologías asociadas al envejecimiento. Asimismo,

exploraremos estrategias terapéuticas emergentes orientadas a promover un envejecimiento saludable. En particular, estamos desarrollando aproximaciones para rejuvenecer los linfocitos T envejecidos y revertir la inmunosenescencia. Mediante la integración de intervenciones genéticas, celulares, farmacológicas y nutricionales, buscamos restaurar la funcionalidad de los linfocitos T deteriorada con la edad con el objetivo último de mejorar la respuesta inmune y favorecer un envejecimiento saludable.

Agradecimientos

A todo el laboratorio de inmunometabolismo e Inflamación que durante estos últimos 9 años han contribuido a con su trabajo, sus ideas y su esfuerzo a esta línea de investigación. Este estudio está apoyado por fondos FEDER y la Comisión Europea por el Proyecto European Research Council grant ERC-2021-CoG 101044248-LetTBe

EL APOE Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: HACIA UNA MEDICINA PERSONALIZADA

Juan Fortea¹

1. Unidad de Memoria, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Barcelona, España. Sant Pau Research Institute; Barcelona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas, España.

La medicina personalizada en la enfermedad de Alzheimer requiere de una correcta interpretación de la heterogeneidad biológica ya observable en la práctica clínica. Entre todos los factores conocidos, el genotipo APOE constituye probablemente el ejemplo más inmediato, reproducible y clínicamente accionable de esta transición. Durante décadas, APOE se ha considerado el principal factor genético de riesgo para la enfermedad de Alzheimer esporádica. Sin embargo, la evidencia reciente obliga a reconsiderar este marco, especialmente en los homocigotos APOE ε4, en quienes la frecuencia, la edad de inicio y la predictibilidad de los cambios neuropatológicos y biomarcadores sugieren una forma genéticamente determinada o, al menos, una categoría biológica diferenciada dentro del continuo de la enfermedad.

En esta conferencia se repasaremos la evidencia que apoya la reconceptualización de la homocigosis APOE ε4 como forma genética diferenciada de enfermedad de Alzheimer, y se discutirán sus implicaciones conceptuales, epidemiológicas y clínicas. Un punto central será si esta categoría requiere o no una penetrancia completa para ser útil, o si la medicina de precisión debe aceptar modelos probabilísticos de muy alto riesgo, modulados por edad, sexo, ascendencia, contexto vascular, reserva cognitiva y otros factores modificadores. Esta discusión conduce a una consecuencia más amplia: la necesidad de rehacer parte de la epidemiología clásica de la

enfermedad de Alzheimer incorporando biomarcadores y genotipo, en lugar de basarse exclusivamente en síndromes clínicos tardíos.

También se abordará la variabilidad del riesgo asociado a APOE según raza y origen genético poblacional, así como la necesidad de incorporar en la investigación cohortes no europeas. La identificación de modificadores genéticos, ambientales y sociales será clave para estimar riesgos individuales de forma más justa y precisa. Del mismo modo, se revisará la posibilidad de una eficacia diferencial de intervenciones preventivas y terapéuticas según APOE, incluyendo dieta, intervenciones multidominio tipo FINGER, estrategias dirigidas a metabolismo lipídico, inflamación, amiloide, tau y aproximaciones específicamente orientadas a APOE.

Finalmente, se analizará el papel de APOE en la era de los tratamientos antiamiloides, especialmente por su relación con el riesgo de anomalías de imagen relacionadas con amiloide. En este contexto, el genotipado de APOE permite anticipar riesgo, informar mejor a pacientes y familias, adaptar criterios de inclusión, ajustar la monitorización y personalizar el balance beneficio-riesgo. APOE representa así la vía más sencilla y madura para introducir medicina personalizada en Alzheimer: estratifica riesgo, redefine subtipos biológicos, orienta prevención, condiciona seguridad terapéutica y obliga a diseñar ensayos clínicos más inteligentes. Lejos de ser solo un factor de susceptibilidad, APOE puede convertirse en el eje inicial de una nueva taxonomía clínico-biológica de la enfermedad de Alzheimer.

FACTORES QUE MODULAN LA PROPAGACIÓN Y AGREGACIÓN PROTEICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

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, España.
2. CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III, España.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una compleja patología neurodegenerativa que afecta principalmente a la población de edad avanzada. Hasta la fecha, las terapias dirigidas a modificar el curso de la enfermedad no han resultado efectivas, siendo necesario descifrar en mayor detalle los procesos patogénicos que acontecen en la EA. Estudios recientes indican que la EA y otras enfermedades neurodegenerativas comparten la acumulación de proteínas con plegamiento alternativo, las cuales pueden actuar como agentes infecciosos y propagarse por el cerebro afectando al plegamiento nativo de otras proteínas. El péptido amiloide (A β), característico de la EA, puede adoptar una conformación de hoja β -plegada, adquiriendo ese potencial de agregar y generar intermediarios mal plegados que pueden actuar como "semillas" propagando la enfermedad

dentro del cerebro. Estos estudios sugieren que dichas semillas son distintas dependiendo del paciente y subtipo de EA, albergando una diferente capacidad de propagarse y toxicidad. De igual modo, investigaciones recientes indican que las semillas generadas en distintos tipos celulares del cerebro pueden exhibir propiedades patogénicas diferenciadas.

En consecuencia, el presente estudio tiene como objetivo analizar diversos factores críticos en la generación de semillas con distinto potencial patogénico, tales como la naturaleza y el origen del tipo celular del que derivan. Nuestros resultados evidencian un efecto diferencial en la formación de patología asociada a A β y tau al comparar semillas procedentes de muestras de pacientes con aquellas obtenidas de modelos transgénicos de EA. Este efecto diferencial se asocia a una disminución de la respuesta microglial en animales tratados con semillas provenientes de líneas transgénicas en comparación con muestras humanas. Asimismo, hemos observado que el A β producido a nivel neuronal desempeña un papel esencial en la inducción y promoción de la agregación de A β y la acumulación de formas hiperfosforiladas de la proteína tau. Estos estudios ponen en relevancia las diferencias intrínsecas existentes entre muestras de distintas procedencias y destacan el papel clave del péptido amiloide producido a nivel neuronal en los procesos de toxicidad celular, propagación y agregación proteica.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto PID2019-108911RA-I00 a DBV, PID2024-161545OB-I00 a DBV), la Asociación de Alzheimer (proyecto AARG-22-928219), el programa Beatriz Galindo (contrato BAGAL18/00052), el Instituto de Salud Carlos III (proyecto PI21/00915 y CIBERNED) cofinanciado con fondos FEDER de la Unión Europea y por la Junta de Andalucía (CTS-950).

HEPATIC P38 δ ORCHESTRATES CIRCADIAN RHYTHMS THROUGH BMAL1 PHOSPHORYLATION

Juan Ignacio Jiménez-Loygorri^{1*#}, Beatriz Cicuéndez^{1#}; Ángela Sánchez-Fernández¹; Edgar Bernardo¹; Juan Antonio López²; Alfonso Mora¹; Valle Montalvo-Romera²; Xabier Buqu³; Paul Gómez-Jauregui³; Beatriz Gómez-Santos³; Javier Pérez-García¹; Daniel Matamala-Luengo¹; Elena Rodríguez¹; Marta León¹; Luis Leiva-Vega¹; María Crespo²; Antonia Tomás-Loba²; Patricia Aspichueta³; Jesús Vázquez²; Cintia Folgueira^{1*}; Guadalupe Sabio^{1*}

1. Tumor Biology Programme, Spanish National Cancer Centre (CNIO), Madrid, Spain.
2. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain.
3. Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain.

These authors contributed equally

*Correspondence:

jjimenezl@cnio.es, cintiamaria.folgueira@usc.es, gsabio@cnio.es

Circadian rhythms govern metabolism, energy balance and most physiological processes, and are regulated by a 24-hour transcriptional loop that involves transcription factors Bmal1/Clock and the negative regulators Per/Cry. However, little is known about the upstream effectors that tune the circadian molecular machinery. We performed a systematic analysis and discovered that the p38 MAPK family is regulated at the transcriptional and phosphorylation level in a circadian manner. *Mapk13/p38δ* presented the highest amplitude and an earlier activation peak during daytime (ZT6). Mice with hepatic p38δ loss (Alb-p38δ) display reduced Bmal1 nuclear translocation and transcriptional activity. We identified Bmal1-Thr533 as a novel p38δ phosphorylation site that is crucial for its shuttling from the cytosol to the nucleus. Indirect calorimetry revealed that Alb-p38δ mice present a delayed acrophase across different metabolic (energy intake and expenditure, RER) and locomotor (rearing) parameters. RNA-seq analyses (DryR) showed that p38δ deficiency remodels the liver circadian transcriptome and elicits circadian behaviour of genes involved in fatty acid degradation, among others. Alb-p38δ mice present enhanced metabolic plasticity, driven by improved glucose uptake and disposal, and enhanced liver fatty acid oxidation. Additionally, retrained liver clock in Alb-p38δ mice protects mice from jet lag-induced insulin resistance and steatosis. Finally, human exome-phenome datamining (UKBioBank-GeneBass) revealed that *MAPK13* rare variants that render p38δ constitutively active or kinase-dead are associated with insomnia or increased sleep duration, respectively.

Our data identifies p38δ as a novel upstream modulator of the circadian machinery through the phosphorylation of Bmal1, and its inactivation in the liver retrains whole-body circadian physiology. Chronotherapy and p38δ-targeted medicinal chemistry warrant further exploration in the context of liver disease and metabolic syndrome.

PRESERVANDO LA FUNCIÓN GEROSUPRESORA DE LOS RIÑONES

Maria Dolores Sánchez Niño^{1,2}

1. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.
2. IIS-Fundación Jiménez Díaz, Laboratorio de Nefrología e Hipertensión.

La enfermedad renal crónica es la causa de muerte que más rápidamente está aumentando a nivel mundial y se convertirá en la quinta causa de muerte en 2040. El fenotipo de la enfermedad renal crónica se ha asimilado al de un envejeci-

miento biológico acelerado. La mejor comprensión de los mecanismos que median el envejecimiento acelerado puede ayudar a diseñar nuevos tratamientos que aumenten la supervivencia de los enfermos renales.

Klotho es una proteína originada en los túbulos renales que tiene propiedades antienvjecimiento, antiinflamatorias y antifibróticas. En la evolución de la enfermedad renal crónica, la producción de Klotho es la primera función renal que se pierde, antes de que disminuya el filtrado glomerular. Puesto que cuando se pierde la producción de Klotho, la estructura tubular es esencialmente normal, hay que postular que hay mediadores que disminuyen la producción de Klotho en células tubulares que todavía tendrían la capacidad de expresar Klotho. En los últimos años nuestro laboratorio ha investigado los mediadores que regulan la producción de Klotho durante el daño renal. Tanto la albuminuria, que suele ser el marcador más temprano de enfermedad renal crónica, como la inflamación local disminuyen la producción de Klotho por células tubulares renales. En concreto, citoquinas como TNF o TWEAK disminuyen la producción tubular de Klotho de una forma dependiente de NFκB y de mecanismos epigenéticos como la acetilación de histonas. Además, diversas proteínas reguladoras de NFκB modulan el impacto de este factor de transcripción sobre la producción renal de Klotho. En los últimos años hemos caracterizado un conjunto de ligandos externos, señalización extracelular y factores de transcripción que modulan la expresión de Klotho en el riñón. Así como, por ejemplo, GDF15 aumenta la producción de Klotho y protege a los riñones. Un efecto parecido tiene el factor de transcripción Fos11 cuyo durante la lesión renal aguda es una respuesta adaptativa que preserva Klotho y limita la gravedad de la lesión. Desde el punto de vista de la práctica clínica, fármacos nefroprotectores como los inhibidores de SGLT2 también conservan la producción renal de Klotho. El desarrollo de estrategias destinadas a mantener la función gerosupresora de los riñones puede no solo enlentecer la pérdida de función renal sino también limitar el impacto sistémico sobre el envejecimiento biológico.

POTENCIAL DE LA ALGARROBA EN LA MODULACIÓN DE ENFERMEDADES METABÓLICAS: HACIA UNA ESTRATEGIA NUTRICIONAL SOSTENIBLE

Jara Pérez-Jiménez^{1,2*}

1. Department of Metabolism and Nutrition, Institute of Food Science, Technology and Nutrition (ICTAN), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).
2. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

La prevalencia creciente de enfermedades metabólicas en la sociedad actual hace necesario aumentar las investigaciones sobre la importancia del estilo de vida para su prevención o para retrasar su aparición, aspecto en el que la dieta juega un papel clave. En particular, la fibra y los polifenoles son dos clases de componentes bioactivos presentes en los alimentos de origen vegetal con capacidad de influir en marcadores clínicos relacionados con la insulino-resistencia, a través de distintos mecanismos de acción, como la regulación de procesos oxidativos, inflamatorios o de la disbiosis intestinal. En este contexto, la algarroba (*Ceratonia siliqua* L.), fruto de una leguminosa tradicional de la cuenca mediterránea, ha emergido en los últimos años como un ingrediente de interés para el desarrollo de estrategias nutricionales con este objetivo. Así, la harina obtenida a partir de la vaina de algarroba se caracteriza por un elevado contenido en fibra y polifenoles —asociados en un complejo estructural con propiedades específicas—, así como por la presencia del inositol D-pinitol, con actividades biológicas de interés.

Hasta el momento, este ingrediente ha mostrado un potencial relevante en la modulación de enfermedades metabólicas, especialmente en relación con el control glucémico, aunque la mayor parte de la evidencia disponible proviene de estudios realizados en modelos animales. Por esta razón, resulta necesario enfatizar el desarrollo de ensayos clínicos de intervención nutricional. En esta comunicación se presentará una visión global del conocimiento actual disponible sobre el potencial de la harina de algarroba para ser empleada como ingrediente en la prevención y mejora de enfermedades metabólicas. De manera específica, se mostrarán resultados derivados de nuestros proyectos de investigación, finalizados y en curso, relacionados con este material, en el contexto de la prediabetes y la diabetes tipo 2.

Finalmente, cabe señalar que la harina de algarroba constituye actualmente un subproducto de la industria agroalimentaria, ya que la principal razón por la que se cultiva el algarrobo es el aprovechamiento de sus semillas en la industria alimentaria. Por ello, la promoción de la harina de algarroba implica la revalorización de un material actualmente descartado, además de contribuir al cultivo del algarrobo, un árbol con elevada resiliencia frente a condiciones climáticas adversas y estrechamente vinculado a los sistemas agroalimentarios mediterráneos. De esta manera, el uso de la harina de algarroba como ingrediente en el contexto de las enfermedades metabólicas se encuadra dentro del enfoque actual de “Una sola salud”, constituyendo una estrategia con potencial impacto tanto en la salud humana como en el medioambiente.

Agradecimientos:

Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (proyecto PID2024-155959OB-I00, financiado por MCIU/AEI/10.13039/501100011033 y por FEDER, UE)

ALTERACIONES EN CIRCUITOS DE OXITOCINA DURANTE EL ENVEJECIMIENTO FISIOLÓGICO Y PATOLÓGICO EN RATONES

Sonia Amorós Bru¹; Pilar Madrigal Verdú^{1}; Sandra Jurado Sánchez^{1*}*

1. Instituto de Neurociencias CSIC-UMH. San Juan de Alicante, Alicante, España.

*Autores de correspondencia: mmadrigal@umh.es, sjurado@umh.es

Los circuitos de oxitocina (OXT) desempeñan un papel fundamental en el establecimiento de vínculos sociales, regulando tanto el comportamiento parental como las interacciones sociales. No obstante, aún se desconoce cómo se reconfigura su organización estructural con el avance de la edad y por qué estas alteraciones afectan de manera diferencial a machos y hembras. En este estudio, investigamos el dimorfismo sexual en la remodelación de este sistema durante el envejecimiento, bajo condiciones tanto fisiológicas como patológicas.

Para ello, empleamos la técnica de transparentado tisular (iDISCO+) combinada con microscopía de hoja de luz, permitiendo generar reconstrucciones tridimensionales de alta resolución de los circuitos oxitocinérgicos en el hipotálamo del ratón. Posteriormente, se segmentaron los núcleos de interés y se cuantificó la población de neuronas positivas para OXT. El estudio abarcó tanto el envejecimiento natural como el patológico, utilizando ratones APP/PS1 como modelo de neurodegeneración asociado a la enfermedad de Alzheimer.

Nuestros resultados revelan que el envejecimiento fisiológico induce una remodelación estructural profunda y dependiente del sexo. Por un lado, las hembras exhibieron una reducción en el número de neuronas de OXT en el núcleo paraventricular (PVN) y en el núcleo del lecho de la estría terminal (BNST). En contraposición, los machos mostraron una vulnerabilidad selectiva en el núcleo preóptico anterodorsal (ADPN). Además, se observó que, en todas estas regiones, las neuronas OXT de tipo magnocelular son las más afectadas por la edad, lo que sugiere una susceptibilidad específica de este subtipo celular.

En el contexto del envejecimiento patológico, estas divergencias entre sexos se acentuaron significativamente. En el modelo de Alzheimer, las alteraciones más prominentes surgieron a los 18 meses de edad; en este estadio, los datos preliminares muestran un aumento en el número de células de OXT en los machos, consolidando el dimorfismo sexual en el ADPN. Asimismo, análisis preliminares sugieren que la patología altera la abundancia intracelular de vesículas de OXT, lo que apunta a un procesamiento anómalo del péptido a nivel celular.

En conjunto, estos hallazgos demuestran que los circuitos de OXT experimentan una remodelación estructural núcleo-dependiente supeditada al sexo del individuo. Es relevante destacar que el enveje-

cimiento patológico activa mecanismos distintos a los del envejecimiento natural, lo cual podría subyacer a las vulnerabilidades específicas de cada sexo en la disfunción social observada durante la neurodegeneración.

EDAD Y TIPO CELULAR ALTERAN LAS PROPIEDADES DE LAS SEMILLAS EN LA INDUCCIÓN DE EA

Juana Andreo-Lopez¹; Cynthia Campos-Moreno¹; Miriam Bettinetti-Luque¹; Mario Morales-Cabello¹; Ian Perea-Santella¹; Antonia Gutierrez^{1,2}; 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, España.
2. CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III, España.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una doble protei-nopatía neurodegenerativa muy compleja que afecta primordialmente a la población de edad avanzada, además de constituir la principal causa de demencia en personas mayores de 65 años. Esta enfermedad se caracteriza por la acumulación de agregados proteicos neurotóxicos: por un lado, depósitos intracelulares de proteína tau hiperfosforilada que forman ovillos neurofibrilares y, por otro, agregados extracelulares de proteína β -amiloide ($A\beta$) que originan las llamadas placas amiloides. Evidencias recientes indican que ambos péptidos mal plegados poseen una elevada capacidad para difundirse a través del parénquima cerebral e inducir cambios conformacionales anómalos en proteínas nativas, contribuyendo así al avance de la enfermedad de una forma similar a la priónica, aunque su mecanismo exacto aún se desconoce. Estudios previos han identificado cuatro factores clave capaces de modular estos procesos de agregación: el origen de la semilla, el tiempo de incubación, el modelo huésped receptor y la vía de administración.

El presente estudio tiene como finalidad profundizar en la comprensión de los procesos de agregación, empleando para ello un nuevo modelo para la enfermedad que intenta modelar la forma esporádica de la EA, el hA β -KI. Esta línea expresa el péptido A β de secuencia silvestre humana a unos niveles fisiológicos, ya que su expresión está controlada por el promotor endógeno del gen *App* murino. Estudios previos del grupo han confirmado que extractos de hipocampo de animales hA β -KI a edades avanzadas pueden favorecer la agregación del péptido A β *in vitro*. Por ello, en este estudio, se quiso comprobar si mantenían la capacidad de siembra *in vivo* cuando fueron inyectados en el hipocampo de animales 3xTg-AD, modelo familiar de la EA. Además, se estudió si extractos de hA β -KI a distintas edades —joven y viejo— inducían un efecto distinto en la patología. Por último, también se investigó el

papel del A β de origen neuronal en la patología de los 3xTg-AD, para lo que se generó el modelo hA β -KI-SynCre, desprovisto de A β neuronal, y se elaboraron extractos cerebrales que se inyectaron en animales 3xTg-AD. El análisis de los cerebros inyectados permitió comprobar los distintos impactos de cada homogenado en la patología de la EA, revelando que las semillas generadas por el modelo hA β -KI son amiloidogénicas, induciendo una mayor patología amiloide a edades tempranas. Por el contrario, semillas generadas por el hA β -KI en edades avanzadas, favorecieron la patología tau, y aquellos homogenados desprovistos de A β neuronal no fueron tan eficaces en inducir deposición de A β o formas fosforiladas de tau.

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. La investigación en estudios de *seeding* empleando animales que representen una forma más realista de la enfermedad, proveerán una comprensión más profunda de cómo se producen los procesos de agregación y propagación en la EA. Todos estos enfoques, contribuirán, en última instancia, al desarrollo de terapias eficaces capaces de ralentizar o detener la progresión de la enfermedad.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto PID2019-108911RA-I00 a DBV, PID2024-161545OB-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).

CARACTERIZACIÓN DE ALTERACIONES TRANSCRIPTÓMICAS CORTICALES TRAS LA PERTURBACIÓN PERINATAL DEL CEREBELO EN DESARROLLO

Ángeles Arzalluz-Luque¹; Martina Riva¹; Raquel Murcia-Ramón¹; Juan Antonio Moreno-Bravo¹

1. Instituto de Neurociencias CSIC-UMH, Consejo Superior de Investigaciones Científicas -Universidad Miguel Hernández de Elche, Sant Joan d'Alacant, España.

El cerebelo es una estructura cerebral ligada tradicionalmente al control de funciones motoras. Sin embargo, existen evidencias crecientes acerca de su papel en el desarrollo y mantenimiento de funciones cognitivas y socio-afectivas. De hecho, las alteraciones cerebelosas durante el desarrollo temprano se han establecido recientemente como un factor de riesgo en el Trastorno del Espectro Autista (TEA), entre otras alteraciones del neurodesarrollo. Las lesiones cerebelosas perinatales suelen producir consecuencias más generalizadas y de mayor gravedad

que las que ocurren en la adultez, lo que subraya el papel clave del cerebelo en la maduración global del cerebro. Esta mayor vulnerabilidad se ha asociado a la influencia que el cerebelo ejerce sobre el ensamblaje y mantenimiento de circuitos neuronales distantes, en particular los neocorticales. Sin embargo, los mecanismos que regulan la comunicación cerebelo-cortical y las consecuencias de su alteración durante etapas críticas del desarrollo continúan siendo desconocidos.

Uno de los reguladores clave de la formación y refinamiento de estos circuitos corticales es la actividad neuronal temprana. Este trabajo propone que la actividad temprana del cerebelo constituye un mecanismo esencial para la organización funcional y estructural de la corteza, y trata de dilucidar los mecanismos moleculares mediante los que actúa. Para lograrlo, se han diseñado varios modelos de perturbación de la actividad cerebelosa perinatal (P0) en ratón, y se ha llevado a cabo la disección y el perfilado transcriptómico (P8) mediante RNA-seq de las regiones corticales receptoras de proyecciones neuronales originadas de esta estructura.

Este enfoque ómico ha permitido detectar de forma pionera alteraciones moleculares en la corteza cerebral asociadas a disfunciones en la actividad de una estructura distante como el cerebelo. Asimismo, se han podido establecer los procesos biológicos que aparecen globalmente alterados en la corteza como resultado de alteraciones cerebelosas tempranas, así como los genes y rutas específicos que se desregulan dependiendo de las características específicas de esta perturbación. En conjunto, este estudio permite arrojar luz sobre la influencia de la actividad temprana del cerebelo en la correcta maduración de los circuitos corticales, y abre nuevas vías para investigar el papel de este mecanismo en la etiología del TEA y otras enfermedades del neurodesarrollo.

ADIPOCYTE MKK3 INCREASES IN HUMAN OBESITY AND PROTECTS AGAINST INSULIN RESISTANCE VIA P38B ACTIVATION

Edgar Bernardo^{1,2}; Nuria Matesanz²; Jorge-Luis Torres³; Leticia Herrera-Melle²; Luis Leiva-Vega¹; Alfonso Mora¹; Maria Elena Rodriguez¹; Lourdes Hernández-Cosido⁴; Rubén Nogueiras³; J. Simon C. Arthur⁶; Angel R Nebreda^{7,8}; Roger J Davis⁹; Miguel Marcos^{10*}; Guadalupe Sabio^{1,2*}

1. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III, Madrid, Spain.
2. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid, Spain.
3. Complejo Asistencial de Zamora, Zamora, Spain.
4. Bariatric Surgery Unit, Department of General Surgery, University Hospital of Salamanca, Department of Surgery, University of Salamanca, Salamanca, Spain.

5. Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain; CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Spain.
6. Division of Cell Signaling and Immunology, School of Life Sciences, University of Dundee, Dundee, United Kingdom.
7. Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona), The Barcelona Institute of Science 20 and Technology, Baldiri Reixac, Barcelona, Spain.
8. Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Passeig Lluís Companys, Barcelona, Spain.
9. Program in Molecular Medicine, University of Massachusetts Chan Medical School, Massachusetts, USA.
10. Department of Internal Medicine, University Hospital of Salamanca-IBSAL, Salamanca, Spain; Department of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Spain.

Obesity is a major driver of insulin resistance and type 2 diabetes, yet the role of adipocyte MKK3 in this process remains unclear. Here, we investigated whether MKK3 regulates glucose homeostasis specifically in adipose tissue during diet-induced obesity. In human visceral adipose tissue, MKK3 expression positively correlated with body mass index, leptin, and C-peptide, and negatively correlated with HbA1c, suggesting a link between MKK3 expression and metabolic adaptation in obesity. In mice, whole-body *Mkk3* deletion worsened insulin sensitivity after HFD-feeding, with impaired insulin-stimulated Akt phosphorylation specifically in white adipose tissue, whereas muscle and liver signaling were largely unaffected. Consistently, adipocyte-specific *Mkk3* knockout mice developed a similar insulin-resistant phenotype, supporting an adipocyte-autonomous role for MKK3. Mechanistically, loss of MKK3 reduced particularly p38 α and p38 β activation and was associated with increased basal mTORC1/p70S6K signaling, enhanced IRS1 Ser307 phosphorylation and defective insulin-stimulated Akt activation in adipocytes. Pharmacological inhibition of mTOR partially restored insulin signaling, indicating that hyperactive p70S6K might contribute to the phenotype. Together, these findings identify the MKK3-p38 axis in adipocytes as a protective pathway against obesity-induced insulin resistance and suggest it may represent a potential therapeutic target in metabolic disease.

EL TEJIDO ADIPOSO Y SU PAPEL EN LA PATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Cynthia Campos-Moreno¹; Miriam Bettinetti-Luque¹; Juana Andreo-Lopez¹; Mario Morales-Cabello¹; Ian Peñera-Santaella¹; Laura Trujillo-Estrada^{1,2}; Antonia Gutiérrez^{1,2}; Melissa García-Caballero³; Iván Durán-Jimenez¹; Raquel Sanchez-Varo^{2,4} 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, España.
2. CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III, España.
3. Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)-Plataforma BIONAND, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga, Spain.
4. Departamento de Fisiología Humana, Histología Humana, Anatomía Patológica y Educación Física y Deportiva, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, Spain.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo complejo en cuya progresión están implicados múltiples mecanismos celulares y moleculares. Evidencias recientes señalan a las alteraciones metabólicas como un factor determinante en la patología de esta demencia. Asimismo, la diabetes y la obesidad, dos importantes enfermedades metabólicas, constituyen factores de riesgo para la EA. Ambas enfermedades están asociadas a una expansión en tamaño y a una alteración funcional del tejido adiposo visceral (TAV). En este estudio, planteamos la hipótesis de que dicho TAV podría actuar como un elemento comunicador clave entre el cerebro y los trastornos metabólicos periféricos, influyendo en ambos de manera determinante. Para estudiar nuestras hipótesis, hemos empleado tinciones histológicas, técnicas inmunohistoquímicas y ensayos bioquímicos para determinar los cambios en el TAV de ratones diabéticos/obesos con respecto a los ratones controles WT. Además, realizamos trasplantes de tejido adiposo de ratones db/db (diabéticos y obesos) y ratones mantenidos con dieta hipercalórica a ratones 3xTg-AD y Tau P301S. Nuestro estudio demuestra que tanto los ratones 3xTg-AD que recibieron grasa de animales db/db, como los ratones Tau P301S que recibieron grasa de animales alimentados con dieta hipercalórica, presentan un aumento significativo de la patología tau y la neuroinflamación. Este incremento de la patología se asoció con niveles elevados de IL-1 β y activación microglial, reflejando el compromiso del sistema inmunitario. Por tanto, este estudio pone de manifiesto la importancia de las alteraciones periféricas de origen metabólico y su implicación en la progresión de la EA.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (PID2019-108911RA-I00 y PID2024-161545OB-I00), la Asociación de Alzheimer (proyecto AARG-22-928219), IBIMA Plataforma Bionand grant INTAR25-11, Plan Propio de la Universidad de Málaga B1-2021_32 y PPRO-B2-2026-04, y el Instituto de Salud Carlos III (proyecto PI21/00915 y CIBERNED) cofinanciado con fondos FEDER de la Unión Europea y por la Junta de Andalucía (CTS-950).

IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN LAS CÉLULAS T CD4+ HEPÁTICAS EN RATONES VIEJOS

José Ignacio Escrig-Larena^{1,2}; Álvaro Fernández-Almeida¹; Manuel M. Gómez de las Heras¹; Enrique Gabandé-Rodríguez¹; Elisa Carrasco^{1,3,4,5}; Pablo Ramírez-Ruiz de Erenchun^{1,2}; Mario Pérez-Manrique^{1,2}; Sandra Delgado-Pulido^{1,3}; Marta Villar-Castillo^{1,2}; María Mittelbrunn^{1*}.

1. Programa de homeostasis en órganos y tejidos, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid, España.
2. Departamento de Biología Molecular, Facultad de ciencias, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, España.
3. Departamento de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, España.
4. Instituto Universitario de Biología Molecular-IUBM, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, Spain.
5. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain.

El hígado ha sido clásicamente considerado el principal órgano regulador de la homeostasis metabólica del organismo. No obstante, lejos de ser un mero procesador bioquímico, el hígado alberga un sofisticado ecosistema de células inmunes especializadas en la presentación de antígenos, la modulación de la respuesta inflamatoria y la vigilancia continua frente a patógenos de origen intestinal. Esta dualidad metabólica e inmunológica lo convierte en un actor central en la fisiología sistémica, cuya relevancia inmunitaria ha sido históricamente subestimada y hoy se reconoce como fundamental.

Con el envejecimiento, las poblaciones de células inmunes en general, y hepáticas en particular, experimentan un declive funcional progresivo que compromete la integridad del tejido y predispone al desarrollo de patologías como hepatitis, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Aunque las células de Kupffer, los macrófagos residentes del hígado, han concentrado buena parte de la atención investigadora, evidencias acumuladas en los últimos años han señalado a los linfocitos T como los protagonistas clave del deterioro asociado a la edad.

Los linfocitos T asociados al envejecimiento se distinguen por presentar fenotipos extremadamente diferenciados, acompañados de profundas alteraciones metabólicas y funcionales. Estas alteraciones se manifiestan con una pérdida de la capacidad de respuesta ante estímulos antigénicos y una inflamación crónica de bajo grado conocida como inflammaging. Un rasgo adicional que los define es su tendencia a acumularse en tejidos periféricos no linfoides, alejándose de los órganos inmunes secundarios clásicos. Sin embargo, su estudio se ha circunscrito principalmente a tejidos inmunes como el bazo, y en el contexto hepático, la caracterización

se ha limitado casi exclusivamente a los linfocitos T CD8⁺, impulsada por su vínculo más directo con el carcinoma hepatocelular.

El presente trabajo se centra en estudiar los linfocitos T CD4⁺ del hígado de ratones envejecidos. Utilizando técnicas de secuenciación de RNA de célula única (scRNA-seq) y citometría de flujo espectral, hemos identificado y caracterizado dos poblaciones de linfocitos T CD4⁺ hepáticos cuya abundancia aumenta de forma significativa durante el envejecimiento: una población caracterizada por la expresión del receptor purinérgico P2RX7 y otra población caracterizada por la expresión del factor de transcripción asociado a citotoxicidad EOMES. Estos resultados arrojan nueva luz sobre los mecanismos celulares que subyacen al envejecimiento del hígado y abren potenciales vías de intervención terapéutica.

TRAINED IMMUNITY ENHANCES THE ACTIVATION OF DIFFERENT INFLAMMASOMES IN MACROPHAGES

Laura Fernandez-Prades¹; Diego Angosto-Bazarra¹; Pablo Pelegrín^{1,2}

1. Biomedical Research Institute of Murcia-Pascual Parrilla (IMIB), Murcia, Spain.
2. University of Murcia, Murcia, Spain.

Trained immunity refers to the capacity of the innate immune system to develop a non-specific, memory-like response following prior exposure to microbial stimuli. This phenomenon, which involves epigenetic and metabolic reprogramming, is characterized by an enhanced response of myeloid cells, which exhibit increased production of proinflammatory cytokines upon secondary stimulation.

In this study, we induce trained immunity by incubating mouse bone marrow-derived macrophages (BMDMs) for 7 days with β -glucan or the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine and then analysed the activation of different inflammasomes by measuring pyroptosis by lactate dehydrogenase (LDH) release and interleukin (IL)-1 β and IL-18 release. Specifically, NLRP3 inflammasome was activated using lipopolysaccharide (LPS) and the K⁺-ionophore nigericin, the pyrin inflammasome with LPS and *Clostridium difficile* toxin B (TcdB), AIM2 with LPS and double-stranded DNA, and NLRC4 inflammasome with LPS and the fusion protein system LFN-PA, composed of the N-terminal domain of anthrax lethal factor (LFN) together with protective antigen (PA).

We first confirmed the effectiveness of trained immunity by observing a significant increase in the production of IL-6 and TNF α in macrophages exposed to β -glucan or BCG prior to LPS stimulation compared to the production in controls. Specifically, BCG induced stronger training in BMDMs than β -glucan in terms of IL-6 release. Then, trained

macrophages were stimulated to activate the NLRP3, pyrin, AIM2, or NLRC4 inflammasomes, resulting in increased inflammasome-dependent IL-1 β release compared with untrained controls. These results showed that trained immunity induced a higher increase in IL-1 β release than in IL-6 or TNF α release. Although BMDMs trained with BCG or β -glucan produced higher amounts of IL-1 β for all the inflammasomes tested, there were no significant differences in terms of IL-1 β release across them when expressed as fold change. The enhanced activation of inflammasomes by trained immunity was further confirmed by increased levels of IL-18 release in trained macrophages and increased levels of LDH release as a hallmark of pyroptosis. Nevertheless, the results show that IL-1 β release is a more robust indicator of inflammasome activation in trained immunity than IL-18.

In conclusion, these results demonstrate that trained immunity induced by BCG or β -glucan enhances the activity of multiple inflammasomes in macrophages, including NLRP3, pyrin, AIM2 and NLRC4, with a strong release of IL-1 β .

Acknowledgements

This work was supported by Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades proyectos PID2023-147531OB-I00 and PRE2023-000343.

ACTIVIDAD GLINFÁTICA EN EL CONTINUO DEL SUEÑO Y VULNERABILIDAD AL ALZHEIMER

María Flores-Ramírez, MSc¹

1. Sant Pau Memory Unit, IR SANT PAU, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa la forma más común de demencia a nivel mundial, afectando actualmente a más de 55 millones de personas, una prevalencia que se prevé que se triplique para el año 2050 debido al envejecimiento poblacional. Patofisiológicamente, la EA se caracteriza por el depósito de placas de beta-amiloide (β -amiloide) en el espacio extracelular y ovillos neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada a nivel intracelular, dando lugar a pérdida sináptica y atrofia cerebral progresiva. Recientemente, el sistema glinfático ha emergido como uno de los principales mecanismos implicados en el aclaramiento de estos metabolitos cerebrales durante el sueño de ondas lentas. No obstante, la evaluación clínica de este factor de riesgo suele simplificarse, limitándola a la pérdida cuantitativa de horas de sueño y obviando su dimensión cualitativa.

El presente trabajo propone una revisión narrativa de la evidencia disponible sobre la relación entre sueño, sistema glinfático y neurodegeneración, desarrollando un modelo conceptual basado en un continuo fisiopatológico del sueño. El objetivo es analizar cómo diferentes perfiles clínicos, laborales y conductuales

asociados al sueño convergen en alteraciones de la arquitectura del sueño profundo, comprometiendo potencialmente la eficiencia del aclaramiento glinfático y el riesgo prodrómico de la enfermedad.

Este continuo abarca dos grandes vertientes. Por un lado, se incluyen escenarios de restricción y fragmentación del sueño, tales como el insomnio crónico, la apnea obstructiva del sueño, la privación de sueño secundaria a hábitos laborales o sociales y el trabajo con turnos nocturnos. Por otro lado, se incorporan estados de prolongación del sueño o hipersomnolencia, como la narcolepsia y la hipersomnía idiopática. En estos últimos escenarios, se plantea que una mayor duración total del sueño no implicaría necesariamente una mayor eficiencia neurofisiológica del descanso.

Este modelo integrador plantea que diferentes formas de alteración del sueño podrían converger en una reducción del sueño de ondas lentas y de la eficiencia del sistema glinfático, constituyendo potencialmente un mecanismo transversal de vulnerabilidad neurodegenerativa en la EA. Comprender el impacto diferencial de cada perfil dentro de este continuo podría favorecer el desarrollo futuro de estrategias preventivas e intervenciones más individualizadas, orientadas a preservar la fisiología del sueño profundo y los mecanismos de aclaramiento cerebral antes de la instauración del deterioro cognitivo irreversible.

MEJORA DE LA EFICACIA EN LA MODULACIÓN DEL RELOJ CIRCADIANO MEDIANTE NANOPARTÍCULAS DIRIGIDAS AL CEREBRO

Marion Le Meur^{1,2}; Ela Radošević²; Rita Grimalt Mirada³; Andrés Crespo³; Sujey Palma-Florez³; Anna Lagunas^{4,3}; Maria Laura Bolognesi²; Mònica Mir^{4,3,5}; Paolo Blasi²; Sridhar Vasudevan^{6,7}; Valle Palomo^{1,8,9,10}

1. IMDEA Nanociencia, Madrid, España.
2. FaBiT, Università di Bologna, Bologna, Italia.
3. Nanobioengineering group, Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC), Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Barcelona, España.
4. CIBER-BNN, ISCIII, Madrid, España.
5. Department of Electronics and Biomedical Engineering, University of Barcelona, Barcelona, Spain.
6. Department of Pharmacology, University of Oxford, Reino Unido.
7. Circadian Therapeutics, Oxford, Reino Unido.
8. CIBER-NED, ISCIII, Madrid, España.
9. Unidad de Nanobiotecnología Asociada al Centro Nacional de Biotecnología, Madrid, España.
10. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España.

Las alteraciones del reloj circadiano (CC) podrían estar acelerando la progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA). En modelos preclínicos, varios compuestos que modulan el CC han demostrado eficacia en la reducción de los síntomas de la EA, pero su éxito clínico ha sido limitado debido a la baja penetración cerebral y a la dificultad para determinar la dosis adecuada. Las nanopartículas (NPs) dirigidas al sistema nervioso central, al facilitar el transporte a través de la barrera hematoencefálica (BHE), constituyen una solución para administrar estos fármacos y permiten abordar las disfunciones del CC en la EA, ofreciendo una nueva estrategia farmacológica.

En este trabajo se han sintetizado NPs de PLGA y se han funcionalizado con dos péptidos dirigidos al cerebro derivados de angiopep-2 y transferrina con estabilidad plasmática. Las NPs se marcaron conjuntamente con dos fluoróforos para evaluar su permeabilidad en un modelo de BHE en chip (BHEoC), con dos canales en los que se co-cultivaron células endoteliales cerebrales humanas, astrocitos y pericitos. La capacidad de las NPs para atravesar la BHE in vivo se evaluó mediante inyección en la vena caudal de ratones y se cuantificó la fluorescencia de las nanopartículas en cortes cerebrales. Para la modulación del CC, se evaluó un modulador de casein kinasa 1 (CK1) en el modelo de *Per2::Luc* U2OS tanto como fármaco libre y encapsulado.

Las NPs obtenidas presentaron una población monodispersa, con un diámetro hidrodinámico de entre 100 y 150 nm. La funcionalización con los péptidos dirigidos al cerebro se confirmó mediante resonancia magnética nuclear, con una eficiencia de conjugación del 50%. Los estudios de internalización mostraron la colocalización de ambos fluoróforos, confirmando se la integridad de las NPs durante la endocitosis celular. El estudio en el modelo BHEoC mostró un aumento de 2,35 veces en la capacidad de cruce de la BHE de las NP funcionalizadas con el derivado de transferrina en comparación con las no-funcionalizadas. In vivo, las mismas NPs mostraron un aumento de 1,95 veces en la permeabilidad cerebral en comparación con las NPs control (Figura 1). Por último, el modulador sintético de CK1 encapsulado mostró una modulación del período del ritmo circadiano de manera dosis-dependiente. Debido a sus características fisicoquímicas, este fármaco libre no presenta una modulación del CC, lo que pone de manifiesto la ventaja de estas NP para la administración eficaz de estos fármacos (Figura 1).

Por tanto, las NPs desarrolladas atraviesan con éxito la BHE in vitro e in vivo. Se optimizó la encapsulación de moléculas moduladoras del CC, y se evaluó un nuevo compuesto sintético gracias a la mejora de sus propiedades.

Agradecimientos

Este proyecto ha sido financiado por la Unión Europea en el marco de las Acciones Marie Skłodowska-Curie, mediante el acuerdo de subvención n.º 101072895, y por la ayuda RYC2019-027489-I, financiada por MCIN/AEI /10.13039/501100011033 y por El FSE invierte en tu futuro.

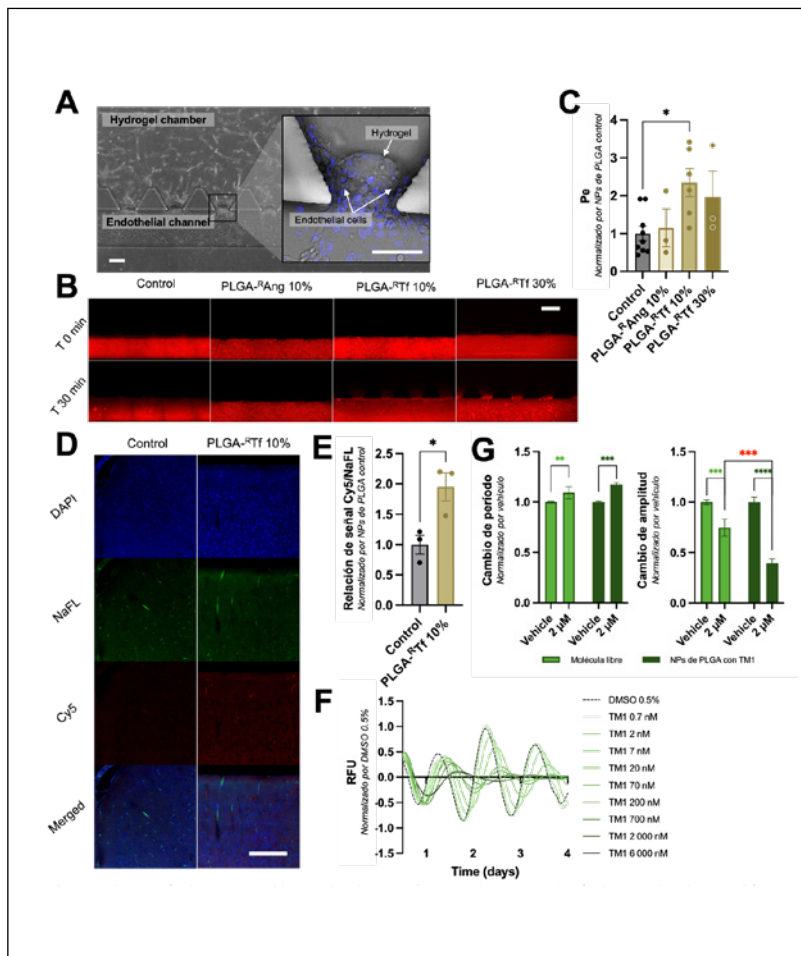


Figura 1. Evaluación de la permeabilidad de las NPs a través de la BHE y su modulación del reloj circadiano. A, Células sembradas en el chip (x4) con ampliación de la barrera formada por células endoteliales (x40). Azul, Hoesch. Las barras de escala son de 100 μ m. B, Imágenes de fluorescencia del BHEoC tras 30 minutos de incubación (x4). Rojo, Cy5. La barra de escala es de 250 μ m. C, Pe (cm/s) de las diferentes NPs funcionalizadas a través de la barrera. Datos normalizados con respecto a las NP de control y presentados como media \pm SEM con réplicas biológicas individuales ($n \geq 3$). ANOVA unidireccional, corrección de Dunnett, comparado con las NP de control; IC del 95 %: *, $p < 0,05$. D, Imágenes de fluorescencia de la corteza motora (x100). Arriba, ratón inyectado con NP de control; Abajo, ratón inyectado con NP de PLGA-RTf al 10 %. Azul, DAPI; Verde, NaFL; Rojo, Cy5. La barra de escala es de 200 μ m. E, Cuantificación de la penetración cerebral de las NP in vivo. Datos normalizados con respecto a las NP de control y presentados como media \pm SEM ($n \geq 3$). Prueba t de Student comparada con las NP de control, IC del 95 %: *, $p < 0,05$. F, Oscilaciones circadianas medidas mediante registro de luminiscencia en tiempo real al aumentar las concentraciones de TM1 en Per2::Luc U2OS. G, Efecto del TM1 libre y de las NP cargadas con TM1 sobre la ritmicidad circadiana. Datos normalizados con respecto al vehículo y presentados como media \pm SEM ($n \geq 3$). ANOVA bidireccional, corrección de Sidák, comparado con el fármaco libre; IC del 95 %: **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$; ****, $p < 0,0001$.

VARIANTES DE CNTNAP2 ASOCIADAS A TEA ALTERAN LA ARBORIZACIÓN NEURONAL A TRAVÉS DE UNA DESREGULACIÓN DE SU PROCESAMIENTO POR ESCISIÓN DE ECTODOMINIOS

Miguel Lobete^{1*}; Leonardo E. Dionisio^{2*}; Sara Polo¹; Emmarose McCoig³; Nicolas H. Piquel³; Ana B. Caniceiro⁴; Benjamin P. Spielman⁵; Silvia Socas¹; Marc dos Santos³; Cristina Boers-Escuder⁶; Davide Comoletti⁷; Irina S. Moreira⁴; Peter Penzes³; M. Dolores Martin-de-Saavedra¹

1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Universidad Complutense de Madrid, Spain.
2. Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, University of California, USA.
3. Department of Neuroscience, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA.
4. Department of Life Sciences, Universidade de Coimbra, Portugal.
5. The Feinstein Institutes for Medical Research, Northwell Health System, USA.

6. Department of Molecular and Cellular Neurobiology, Vrije Universiteit Amsterdam Netherlands.
7. School of Biological Sciences, Victoria University of Wellington, New Zealand.

La proteína tipo 2 asociada a contactina (CNTNAP2 o CASPR2) es una molécula de adhesión celular con funciones clave en el desarrollo neuronal y la conectividad. Variaciones genéticas en CNTNAP2 están asociadas a trastorno del espectro autista (TEA), la esquizofrenia y el síndrome de epilepsia focal con displasia cortical (CDFE), entre otros. CNTNAP2 está regulada por escisión de ectodominios (EE), liberando un fragmento soluble (sCNTNAP2) que incrementa la sincronización neuronal y cuyos niveles están disminuidos en personas con TEA. Sin embargo, el impacto de la EE de CNTNAP2 sobre la arborización dendrítica y la neuroplasticidad no están esclarecidos.

En este trabajo mostramos que el escisoma cortical de ratón está enriquecido en proteínas implicadas en la regulación de las proyecciones neuronales y que su composición se ve alterada por la privación sensorial de manera dependiente del sexo. Además,

demostramos que sCNTNAP2 incrementa la arborización dendrítica, mientras que ciertas variantes de CNTNAP2 asociadas al TEA presentan niveles disminuidos de sCNTNAP2. Estas variaciones en CNTNAP2 se asocian con una alteración de la arquitectura dendrítica en cultivos neuronales.

En conjunto, nuestros hallazgos identifican la EE como un mecanismo clave en la regulación de la neuroplasticidad estructural y revelan cómo variaciones genéticas en CNTNAP2 alteran este proceso. Estos resultados aportan una visión mecanística de los trastornos del neurodesarrollo relacionados con CNTNAP2 y sugieren posibles estrategias terapéuticas dirigidas a la EE de CNTNAP2 para restaurar la conectividad neuronal.

ROLE OF THE MITOCHONDRIAL CARRIER SCAMC-1 IN ACUTE KIDNEY INJURY

Carla Maya López^{1,2}; Aranzazu Pintor Chocano^{1,2}; Alberto Ortiz^{1,2,3}; María Dolores Sánchez Niño^{1,2,4}

1. IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain.
2. RICORS2040, Madrid, Spain.
3. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain.
4. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain.

Acute kidney injury (AKI) represents an important global health issue, affecting around 13.3 million people worldwide and accounting for nearly 1.7 million deaths each year. Due to the limited availability of early diagnostic tools and the lack of effective therapeutic strategies, AKI remains a major clinical need and a key priority for biomedical research.

Slc25a24 encodes the SCaMC-1 protein, a mitochondrial carrier involved in ATP-magnesium/inorganic phosphate transport and in buffering calcium levels in the mitochondrial matrix, protecting cells against oxidative stress-induced cell death. However, the expression and function of *Slc25a24* in the kidney have not been characterized. We explored the role of *Slc25a24* in AKI.

In a transcriptomics array of murine nephrotoxic AKI, *Slc25a24* was identified as one of the most upregulated genes encoding mitochondrial proteins. The functional implications of *Slc25a24* upregulation were explored in mice and in cultured murine tubular cells.

Results: *Slc25a24* expression was increased during murine nephrotoxic AKI induced by cisplatin or a folic acid overdose, as well as in human AKI. *Slc25a24* overexpression in AKI was validated at the mRNA and protein levels and was localized mainly to

proximal tubular cells. In cultured mouse tubule cells, the pro-inflammatory cytokine TWEAK increased *Slc25a24* expression.

Slc25a24-deficient mice developed more severe AKI (folic acid or cisplatin), characterized by lower kidney function, more severe kidney inflammation and cell death and the nephroprotective gene *Klotho* downregulation. In cultured proximal tubular cells, *Slc25a24* downregulation induced by specific small interfering RNA resulted in an increased proinflammatory response and cell death, and downregulated *Klotho* and in the sensitization to inflammation induced by TWEAK or TWEAK/TNF α /interferon- γ .

In conclusion, our findings identify *Slc25a24* as a potential nephroprotective factor in AKI, highlighting it as a promising candidate for future therapeutic strategies.

EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE MIRNA TRAS LA SUPLEMENTACIÓN CON HIDROXITIROSO EN UN CONTEXTO DE PREDIABETES

Ignacio Moratilla-Rivera^{1,2}; Alfredo Fernández-Quintela^{4,5,6}; Sonia Ramos^{1,3}; María Puy Portillo^{4,5,6}; Raquel Mateos^{1,3}; María Angeles Martín^{1,3}; Jara Pérez-Jiménez^{1,3*}

1. Department of Metabolism and Nutrition, Institute of Food Science, Technology and Nutrition (ICTAN), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid, Spain.
2. Faculty of Biological Sciences, Universidad Complutense de Madrid, Ciudad Universitaria s/n, Madrid, Spain.
3. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain.
4. Nutrition and Obesity Group, Department of Pharmacy and Food Science, University of the Basque Country (UPV/EHU) and Lucio Lascazar Research Institute, Vitoria-Gasteiz, Spain.
5. CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain.
6. BIOARABA Health Research Institute, Vitoria-Gasteiz, Spain.

El hidroxitiroso (HT) es un compuesto fenólico cuyos efectos para disminuir la oxidación de los lípidos plasmáticos están respaldados por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) cuando se consume en el aceite de oliva virgen extra, aunque sus efectos en forma de suplemento aislado no han sido caracterizados completamente. Además de los posibles beneficios clínicos, también es clave prestar atención a los efectos subclínicos y epigenéticos que pueden producirse como consecuencia del consumo de este compuesto en una población con riesgo cardiometabólico. Para evaluar dichos efectos, se diseñó un

estudio clínico nutricional aleatorizado, doble ciego, paralelo y de intervención crónica con 49 participantes con prediabetes y sobrepeso distribuidos 1:1 en dos brazos: 15 mg/día de HT vs placebo, ambos durante 16 semanas. Al principio y al final de la intervención, se tomaron muestras de sangre para obtener suero. La adherencia al tratamiento se comprobó mediante la presencia en orina de HT-3-sulfato, y a cada participante se le suministró aceite de oliva para evitar el consumo de otras fuentes de HT. El análisis preliminar de miRNA se realizó en muestras de suero de 6 participantes mediante microarray miRNA (Illumina) antes y después de la intervención, y los miRNA con expresión diferencial más relevantes se validaron posteriormente mediante RT-PCRq. Se observó una expresión diferencial de miRNA, en concreto, 9 disminuyeron y 12 aumentaron significativamente, con un *p*-valor ajustado por *false discovery rate* inferior a 0,05. Dos de estos miRNA fueron posteriormente validados mediante RT-qPCR: hsa-miR-221-3p, relacionado con un efecto anti-inflamatorio y descenso de la apoptosis inducida por oxLD, apareció aumentado en el grupo que consumió HT y hsa-miR-195-5p, un microRNA cuya expresión esta aumentada en pacientes con intolerancia oral a la glucosa o que debutan con diabetes tipo 2, disminuyó tras el tratamiento con HT. Las modificaciones en la expresión de miRNA sugieren que el HT, aparte de su modulación sobre marcadores bioquímicos de oxidación e inflamación observados en este estudio, podría regular mecanismos epigenéticos responsables de dichos efectos. No obstante, los mecanismos funcionales subyacentes a esta modulación de los miRNA requieren una caracterización más detallada.

EL APILAMIENTO π - π DETERMINA LA SELECTIVIDAD DE PARES DE BASES DE ADN NO NATURALES INCLUSO EN AUSENCIA DE POLIMERASA

Zahra Noori¹; Andreu Bermejo¹; Josep Maria Bofill¹; Jordi Poater^{1,2*}

1. Departament de Química Inorgànica i Orgànica & IQT-CUB, Universitat de Barcelona, Martí i Franquès, Barcelona, Spain.
2. ICREA, Passeig Lluís Companys, Barcelona, Spain.

*Correspondencia: jordi.poater@ub.edu

Presentamos un estudio de química cuántica que reproduce satisfactoriamente la selectividad de incorporación de un solo nucleótido observada experimentalmente en pares de bases no naturales (UBPs) desarrollados por Ichiro Hirao, en el contexto del fragmento de Klenow de la ADN polimerasa I de *E. coli* deficiente en actividad exonucleasa 3'-5'. Nuestro trabajo se centra en los UBPs con mayor selectividad reportada—QPa, DsPa, DsPn y, en particular, Ds-Px—comparando su comportamiento tanto con pares de bases Watson-Crick canónicos como entre sí.

Un resultado clave de este estudio es que las tendencias experimentales de selectividad pueden reproducirse sin incluir explícitamente la enzima en el modelo. En su lugar, la selectividad emerge exclusivamente a partir de las energías de apilamiento calculadas dentro de la doble hélice de ADN. Este enfoque simplificado pone de manifiesto el papel dominante de las interacciones intrínsecas entre bases en la determinación de la fidelidad de incorporación.

Mediante análisis detallados de orbitales moleculares y descomposición energética, demostramos que tanto las interacciones electrostáticas como las de dispersión contribuyen de manera decisiva a la estabilización del apilamiento de los UBPs. En particular, la superior selectividad del par Ds-Px se racionaliza cuantitativamente a partir de un equilibrio óptimo entre dichas interacciones no covalentes, lo que favorece su discriminación frente a pares naturales y otros UBPs. El modelo reproduce las tendencias experimentales de fidelidad y ofrece una explicación consistente del rendimiento superior de Ds-Px.

Al extender el análisis a otros UBPs, como QPa, DsPa y DsPn, este trabajo establece un marco computacional unificado para comprender la selectividad de incorporación a nivel molecular. Los resultados subrayan cómo diferencias sutiles en las energías de apilamiento pueden traducirse en variaciones significativas en la eficiencia y selectividad replicativa (texto adaptado de: Z Noori, A. Bermejo, J.M: Bofill, J. Poater, *ACS Phys Chem Au* 2026, 6, 153-162).

En conjunto, este estudio aporta nuevas perspectivas sobre los principios fisicoquímicos que subyacen a la fidelidad de la replicación del ADN, uno de los procesos biológicos más fundamentales y aún no completamente comprendidos. Al conectar modelización cuántica con observaciones experimentales, nuestro enfoque contribuye al diseño racional de sistemas genéticos sintéticos y a una mejor comprensión del papel de las interacciones no covalentes en la transferencia de información genética.

Agradecimientos

Agradecemos el soporte del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (proyectos: PID2022-138861NB-I00 y CEX2021-001202-M).

ESCISIÓN DE SINAPTOTAGMINA-1 Y CONDICIONES DEL NEURODESARROLLO

Sara Polo¹; Carla Pereda¹; Miguel Lobete²; M. Dolores Martín-de-Saavedra¹

1. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Plaza Ramón y Cajal s/n, Ciudad Universitaria, Madrid, España.

La escisión de ectodominios (EE) es un proceso proteolítico mediante el cual proteínas de membrana liberan fragmentos solubles al espacio extracelular, modulando la comunicación y la función neuronal. Tradicionalmente, este mecanismo se ha asociado exclusivamente a proteínas de la membrana plasmática.

Sin embargo, estudios proteómicos del escisoma de corteza murina realizados en nuestro laboratorio han revelado de forma inesperada la presencia de proteínas de membrana de orgánulos intracelulares. Este hallazgo sugiere que procesos de escisión proteolítica análogos a la EE podrían producirse a nivel intracelular, generando fragmentos citosólicos con potencial actividad biológica. A partir de esta observación, nuestro grupo ha propuesto el término "escisión funcional" para extender este fenómeno a proteínas de membranas intracelulares.

En este estudio, exploramos la escisión funcional de sinaptotagmina 1 (SYT1), una proteína sensora de Ca^{2+} , clave en la excitación de neurotransmisores. Mediante fraccionamiento subcelular, demostramos que SYT1 es escindida de manera dependiente de actividad neuronal y mediada por calpaína, generando un fragmento citosólico, sSYT1, de aproximadamente 37 kDa. Asimismo, los niveles de sSYT1 se encuentran incrementados en modelos murinos de condiciones del neurodesarrollo, apoyando su potencial implicación fisiopatológica.

En conjunto, estos datos apoyan la existencia de escisión funcional en proteínas de membranas intracelulares y extienden el concepto de EE más allá de la membrana plasmática.

MODULACIÓN DEL DOLOR POR RECEPTORES SIGMA: SINERGIA ENTRE LIGANDOS SIGMA-1 Y SIGMA-2

María Robles-Funes^{1,2}; Amada Puerto-Moya^{1,2}; Miriam Santos-Caballero^{1,2}; Antonia Artacho-Córdón^{1,2}; José Manuel Entrena^{2,3}; M Carmen Ruiz-Cantero^{2,3}; Enrique J. Cobos^{1,2}

1. Departamento de Farmacología, Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, Granada, España.
2. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, España.
3. Unidad Análisis de Comportamiento Animal, Centro de Instrumentación Científica, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, Granada, España.

Existen dos tipos de receptores sigma, denominados sigma-1 y sigma-2 (S1R y S2R). Mientras que se ha descrito que los antagonistas del S1R producen analgesia, el posible efecto de los ligandos del S2R en el dolor está poco explorado. Además, se desconocen los efectos de la asociación de ligandos de ambas dianas. La hipersensibilidad mecánica (alodinia)

secundaria inducida por capsaicina se debe al proceso de sensibilización central, un mecanismo clave en el dolor patológico. Asimismo, la alodinia constituye una manifestación frecuente en circunstancias clínicamente relevantes, como en el dolor postoperatorio, el cual no se maneja adecuadamente con las herramientas farmacológicas actuales. De acuerdo con lo ya mencionado, pensamos que es interesante estudiar el efecto de ligandos sigma-2, solos y asociados a ligandos sigma-1, en la alodinia mecánica inducida por capsaicina y por una incisión quirúrgica en el ratón.

Realizamos los experimentos en ratones hembra CD-1. En el modelo de alodinia mecánica secundaria inyectamos intraplantarmente 1 μ g de capsaicina y evaluamos el desarrollo de alodinia aplicando una estimulación puntiforme de 0.5g de fuerza en la cara ventral de la pata. Como modelo de dolor postoperatorio, realizamos una laparotomía transversal y determinamos el umbral mecánico mediante el empleo de filamentos de von Frey, que fueron aplicados en la zona abdominal cerca de la herida quirúrgica.

Encontramos que la administración de los antagonistas del S1R BD-1063 (5-40 mg/kg) y S1RA (10-80 mg/kg) disminuyó de manera dosis dependiente la alodinia mecánica inducida por capsaicina. Este efecto fue revertido por la administración del agonista S1R PRE-084 (32 mg/kg), pero no por el antagonista S2R WLB-89462 (10 mg/kg). Por otro lado, encontramos que el tratamiento con el agonista S2R siramesina (2,5-20 mg/kg) también produjo un efecto antialodínico dosis dependiente, el cual fue revertido por WLB-89462, pero no por PRE-084. Estos resultados indican la selectividad de las herramientas farmacológicas utilizadas.

Posteriormente, determinamos que la asociación de dosis ineficaces de un antagonista del S1R (BD1063 o S1RA) y siramesina abolió sinérgicamente la alodinia mecánica inducida por capsaicina. Seleccionamos la asociación de S1RA (10 mg/kg) y siramesina (5 mg/kg) para la realización de experimentos adicionales en animales laparotomizados, y encontramos que también producía un efecto antialodínico sinérgico robusto. El efecto antialodínico de esta asociación en los dos modelos de dolor explorados fue revertido tanto por PRE-084 como por WLB-89462, lo que indica la participación simultánea de ambos receptores sigma en los efectos observados.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que el agonismo sigma-2, sólo o asociado al antagonismo sigma-1, puede tener relevancia terapéutica para el tratamiento del dolor.

Agradecimientos

Proyecto PID2023-150747OB-I00, financiado por el MICIU/AEI/10.13039/501100011033 y fondos FEDER, y Junta de Andalucía (grupo CTS-109). M. Robles-Funes es beneficiaria de un contrato de Formación de Profesorado Universitario (FPU 23/03287) y A. Puerto-Moya de un contrato de Formación de Personal Investigador (PRE2023-001628).

LA CORONA PROTEICA COMO BARRERA TRASLACIONAL EN EL DISEÑO DE NANOVEHÍCULOS

Jorge Ruz^{1,2,3}; Paloma Rial^{1,2}; Philipp Lapuhs^{1,2}; Lucía Sanjurjo^{1,2,4}; Huanzhen Ni⁵; Abraham H. Abouzeid⁶; Faiz Ahmad Mohammed⁶; Young Ho Song^{7(f)}; Anand Subramony⁸; M.J. Alonso^{1,2,3,4}

1. Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS), Santiago de Compostela, España.
2. Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.
3. IMDEA Nanociencia, Madrid, España.
4. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, España.
5. Lilly Genetic Medicine, Eli Lilly Company, Boston MA, USA.
6. BioTDR, Eli Lilly and Company, Indianapolis IN, USA.
7. Drug Delivery, Device and Connected Solutions, Eli Lilly Company, Boston MA, USA.
8. Vice President Drug Delivery, Device and Connected Solutions, Eli Lilly Company, Indianapolis IN, USA.

Presenting author email address: jorge.ruz.ortega@usc.es

Introducción. Los sistemas de liberación de fármacos basados en nanotecnología, como liposomas, nanopartículas poliméricas y nanocápsulas, mejoran la solubilidad, estabilidad y biodistribución de los fármacos. Sin embargo, tras su administración en fluidos biológicos, proteínas y otras biomoléculas se adsorben sobre su superficie formando una corona proteica. Esta capa de proteínas influye de manera crítica en el destino biológico de los nanovehículos, afectando su tiempo de circulación, toxicidad y eficiencia de direccionamiento. A pesar de estrategias stealth (“de evasión”) como la PEGilación, las interacciones con los biofluidos siguen siendo inevitables, lo que pone de manifiesto la importancia de una caracterización precisa de esta corona proteica.

Métodos. Los nanovehículos fueron caracterizados mediante técnicas complementarias de LC-MS y RMN para evaluar la composición de la cubierta polimérica y su asociación dinámica durante la incubación en fluidos biológicos. Posteriormente, se incubaron con plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) de humanos, primates y roedores con el objetivo de evaluar la variabilidad interespecie en la formación de la proteína corona. La técnica AF4 se acopló a detectores UV-Vis y MALS para la detección de proteínas y la caracterización de los nanovehículos. Finalmente, las formulaciones seleccionadas se evaluaron *in vivo* para correlacionar el perfil de la corona proteica con los perfiles de biodistribución. El flujo de trabajo analítico se resume en la **Figura 1**.

Resultados. La técnica AF4 permitió el aislamiento eficiente de los nanovehículos preservando tanto las proteínas fuertemente unidas como la fracción

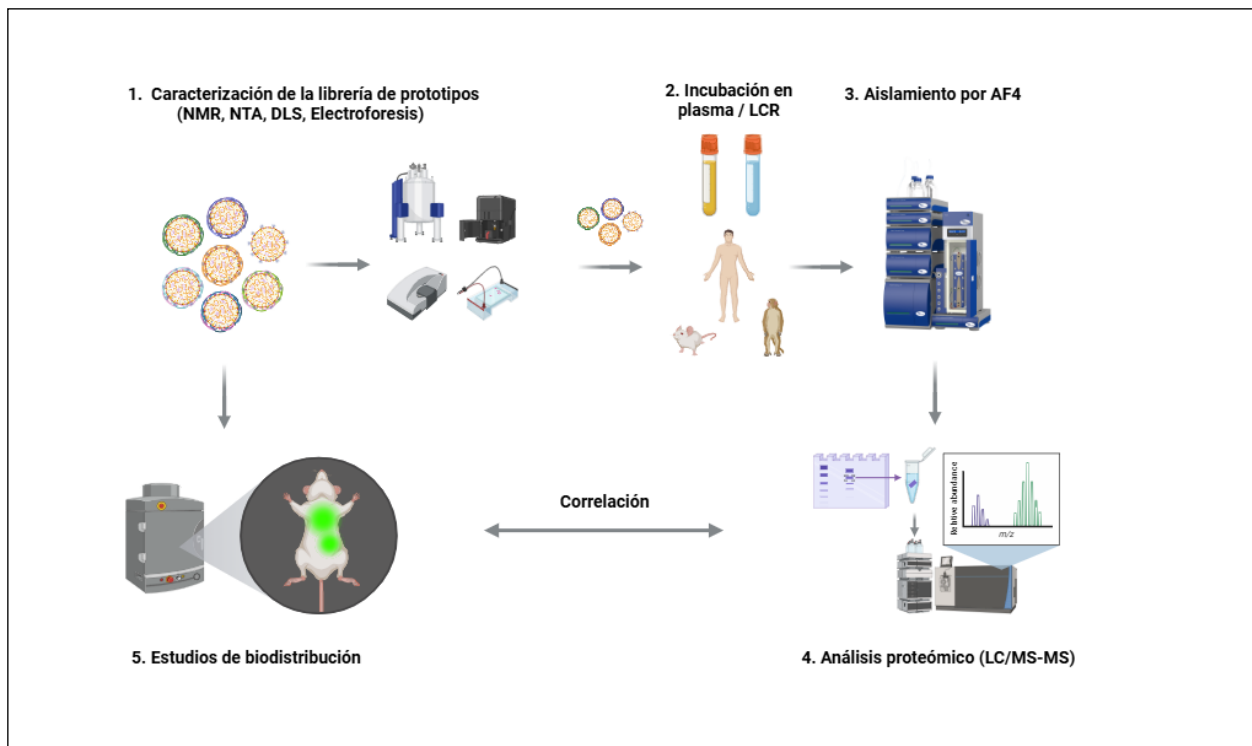


Figura 1. Flujo de trabajo experimental para la caracterización *in vitro* de la corona proteica y su correlación con la biodistribución *in vivo*.

dinámica de la corona proteica. El análisis mediante LC-MS/MS reveló diferencias interespecie en la composición de la corona tanto en plasma como en LCR, poniendo de manifiesto la complejidad de extrapolar el comportamiento de los nanovehículos entre modelos preclínicos. Aunque la incorporación de cubiertas poliméricas redujo significativamente la adsorción total de proteínas en comparación con formulaciones no recubiertas, no eliminó completamente las interacciones con los biofluidos, siendo la química superficial un factor determinante de diferencias sutiles pero consistentes entre nanovehículos. Estas diferencias se reflejaron no solo en la cantidad total de proteínas adsorbidas, sino también en la clasificación funcional de las proteínas y en el número de moléculas de proteína por partícula. A partir de estos análisis multifactoriales, se seleccionaron los prototipos más prometedores para posteriores estudios *in vivo* destinados a correlacionar el perfil de la protein corona con el perfil de biodistribución.

Conclusiones. La formación de la corona proteica depende fuertemente tanto de la especie como de las propiedades superficiales de los nanovehículos, y representa un factor crítico para su traslación clínica. Los diferentes perfiles proteicos observados en plasma y LCR probablemente condicionen la biodistribución y el destino biológico de los nanovehículos entre distintos modelos, especialmente en sistemas dirigidos. La combinación de AF4 con LC-MS y RMN permite una caracterización robusta de la interfase nano-bio, favoreciendo el diseño racional y la selección de nanovehículos con mayor potencial translacional.

Agradecimientos

ED431C2021/17. ED431G2019/02. INVES246233SANJ. BTVP24A7776. ED481A-2024-014. ED481A 2022/237. Sponsored by Eli Lilly and Company.

PROXIMAL TUBULAR FOSL1 DEFICIENCY AGGRAVATES STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

Tania Sánchez-Díaz¹; Aranzazu Pintor Chocano^{1,2}; Alberto Ortiz^{2,3}; María Dolores Sánchez-Niño^{2,4}

1. IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain.
2. RICORS2040, Madrid, Spain.
3. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain.
4. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain.

Diabetes Mellitus is a major global health problem with an increasing worldwide prevalence, currently estimated to affect more than 10% of global population. Chronic hyperglycaemia

promotes inflammation, oxidative stress and tissue injury, contributing to the development of kidney disease. FOSL1/FRA1 is a member of the AP-1 transcription factor family involved in cellular stress and inflammatory responses. Increased kidney expression of AP-1 transcription factor components has been reported in acute kidney injury (AKI). However, its role in diabetes remains poorly understood.

In a mouse model of hyperglycemia (streptozotocin-induced diabetes), kidney Fos11 was overexpressed (mRNA and protein expression). Proximal tubular cell-specific *Fos11* knockout mice (*Fos11^{Δtub}*) developed earlier, and more severe hyperglycaemia compared to wild-type diabetic animals. Moreover, *Fos11^{Δtub}* mice showed increased expression of inflammatory mediators and NADPH oxidase family members, while nephroprotective factors levels, such as Klotho and PGC1α, were lower than in wild-type diabetic animals. This was also associated with a trend toward more severe inflammatory cell infiltration in renal tissue.

Overall, these findings suggest a potential involvement of tubular Fos11 in systemic metabolic regulation and in the renal response to experimental diabetes and support further studies to clarify its contribution to inflammatory and oxidative stress pathways during diabetic kidney injury.

TRAYECTORIAS COGNITIVAS Y CONDUCTUALES EN EL ESPECTRO PREDEMENCIA ASOCIADO A TDP-43

Judit Selma-González^{1,2,3}; Elena Vera Campuzano^{1,2,3}; Jesús García-Castro^{1,2}; Sara Rubio-Guerra^{1,2}; Juliá Peris^{1,2}; Lidia Vaqué-Alcázar^{1,2}; Alexandre Bejanin^{1,2}; Olivia Belvin^{1,2}; Oriol Dols-Icardo^{1,2}; Alberto Lleó^{1,2}; Daniel Alcolea^{1,2}; Juan Fortea^{1,2}; Ignacio Illán-Gala^{1,2}

1. Sant Pau Memory Unit, IR SANT PAU, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.
2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, Spain.
3. Institut de Neurociències, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

Introducción y objetivos. Los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer (EA) permiten cada vez más identificar in vivo los cambios neuropatológicos asociados a la EA (ADNC). Sin embargo, aún no existen biomarcadores validados para la proteinopatía TDP-43, lo que dificulta la interpretación de los perfiles clínicos definidos por biomarcadores en adultos mayores. Además, sigue sin estar claro si la encefalopatía límbica relacionada con TDP-43 asociada a la edad (LATE-NC) y la degeneración lobar frontotemporal con patología TDP-43 (FTLD-TDP) pueden distinguirse antes de la demencia, así como el efecto de la coexistencia de ADNC sobre su evolución clínica.

Métodos. Se analizaron datos longitudinales clínicos, cognitivos, conductuales y neuropatológicos de participantes con diagnóstico confirmado por autopsia procedentes de la base de datos National Alzheimer's Coordinating Center. Los criterios de inclusión fueron: (i) disponer de autopsia, (ii) más de una evaluación cognitiva y (iii) ausencia de demencia al inicio. Según los hallazgos neuropatológicos, los participantes se clasificaron en: (1) LATE-NC con ADNC nula o baja (LATE); (2) LATE-NC con ADNC intermedia o alta (LATE+AD); y (3) FTLD-TDP. Se utilizaron modelos lineales mixtos para analizar la evolución de compuestos cognitivos armonizados (Memoria, Función Ejecutiva y Lenguaje) y de un compuesto global. Además, se aplicaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el tiempo hasta la demencia y la supervivencia. El Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) se empleó para valorar síntomas neuropsiquiátricos.

Resultados. Se incluyeron 552 participantes (70 LATE, 439 LATE+AD y 43 FTLD-TDP) (Tabla 1). Los participantes con LATE eran de mayor edad y presentaban menor deterioro cognitivo basal que aquellos con FTLD-TDP. En el seguimiento final, el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer estaba presente en el 36% de los casos LATE y en el 40% de FTLD-TDP. En comparación con LATE, LATE+AD

mostró un deterioro cognitivo global más rápido ($\text{time} \times \text{group} \beta = -0.194, \text{SE} = 0.040, p < 0.001$), mientras que FTLD-TDP presentó el declive más pronunciado ($\beta = -0.379, \text{SE} = 0.068, p < 0.001$) (Figura 1). Aunque los perfiles conductuales se solapaban entre grupos, FTLD-TDP mostró la mayor carga neuropsiquiátrica, seguido de LATE+AD y, finalmente, LATE. Tanto FTLD-TDP como LATE+AD progresaron más rápidamente hacia la demencia que LATE, con el mayor riesgo en FTLD-TDP, seguido de LATE+AD (Figura 2). En los análisis estratificados por estadio, este exceso de riesgo fue más evidente en participantes con deterioro cognitivo leve basal. La supervivencia fue significativamente menor en el grupo FTLD-TDP que en LATE y LATE+AD ($p < 0.001$); sin embargo, la coexistencia de patología de Alzheimer en LATE no aceleró significativamente la mortalidad en comparación con LATE puro ($p > 0.05$).

Discusión. Estos resultados respaldan que LATE tiene relevancia clínica en fases pre-demencia, aunque sigue una trayectoria más lenta que FTLD-TDP y LATE+AD. La frecuente atribución clínica de proteopatías TDP-43 confirmadas por autopsia a la EA resalta la necesidad de desarrollar biomarcadores específicos de TDP-43 y marcos basados en trayectorias clínicas para interpretar adecuadamente la EA definida por biomarcadores en personas mayores.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los participantes según el grupo neuropatológico.

Característica	LATE N = 70 ¹	AD+LATE N = 439 ¹	FTLD-TDP† N = 43 ¹	p-value ²	q-value ³
Edad	77.77 (7.51)	77.03 (6.88)	70.28 (8.34) †‡	<0.001	<0.001
Sexo				0.998	0.998
<i>Femenino</i>	37 (53%)	233 (53%)	23 (53%)		
<i>Masculino</i>	33 (47%)	206 (47%)	20 (47%)		
Educación	16.67 (2.77)	16.02 (2.74)	16.69 (2.73)	0.139	0.154
APOE ε4				<0.001	<0.001
<i>Portador</i>	10 (15%)	223 (53%)	13 (30%)		
<i>No portador</i>	58 (85%)	197 (47%)	30 (70%)		
Estadio				<0.001	<0.001
<i>Sin deterioro cognitivo</i>	71 (73%)	228 (52%)	15 (35%)		
<i>Con deterioro cognitivo</i>	19 (27%)	211 (48%)	28 (65%)		
MMSE	28.33 (2.00)	27.78 (2.37)	27.03 (2.41) †‡	0.008	0.010
Tiempo de seguimiento	7.86 (3.74)	6.93 (3.51)	4.58 (3.16) †‡	<0.001	<0.001
Último CDR_SoB	2.58 (3.51)	5.70 (4.64)	6.64 (4.89) †	<0.001	<0.001
Tiempo hasta el fallecimiento, años	10.99 (3.74)	10.91 (3.72)	8.37 (3.51) †‡	<0.001	<0.001

¹ Values are mean (SD) or n (%).

² Pearson's Chi-squared test

³ False discovery rate correction for multiple testing

Values are mean (SD) or n (%). P-values obtained using Kruskal-Wallis or χ^2 tests as appropriate. Q-values were adjusted for multiple comparisons using the false discovery rate (FDR) method. † Significant difference versus LATE. ‡ Significant difference versus AD+LATE.

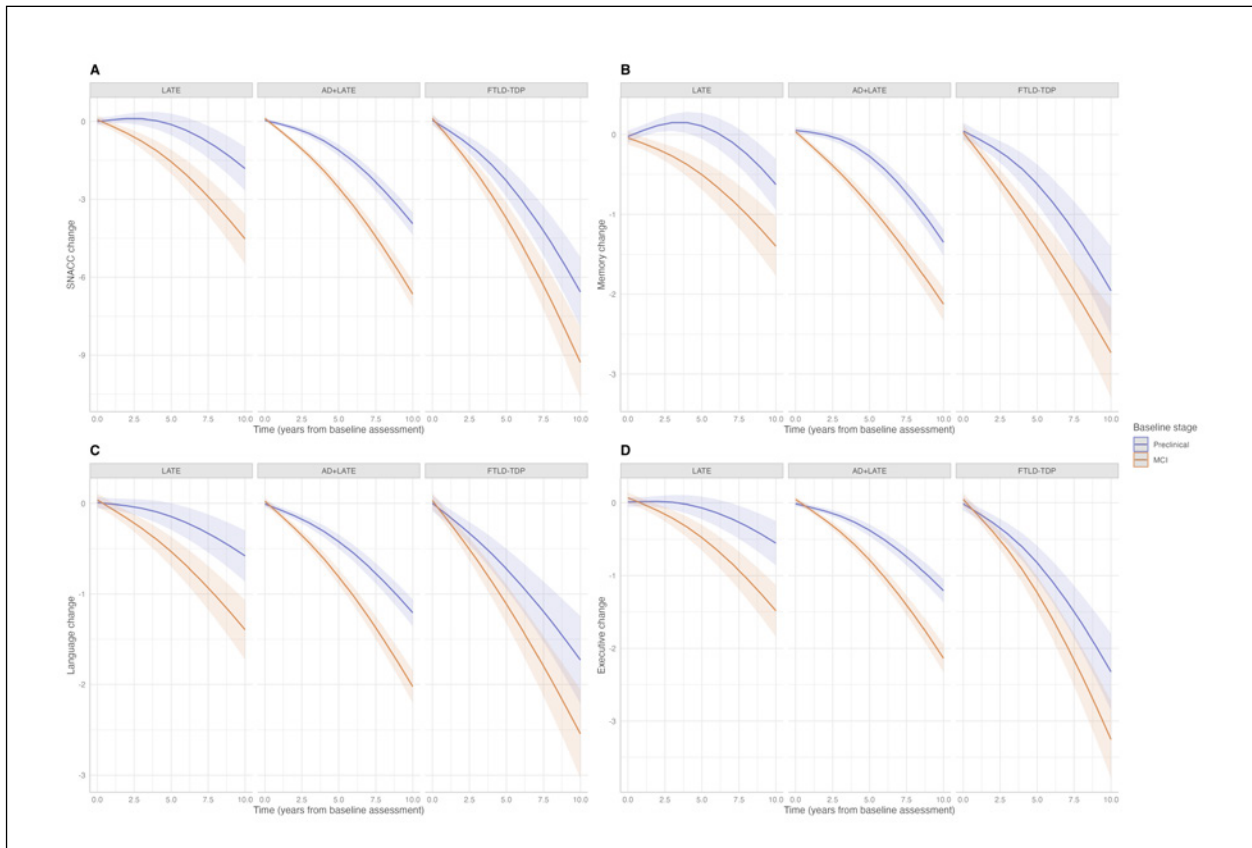


Figura 1. Evolución longitudinal de las trayectorias cognitivas entre los grupos patológicos en función del estadio clínico inicial.

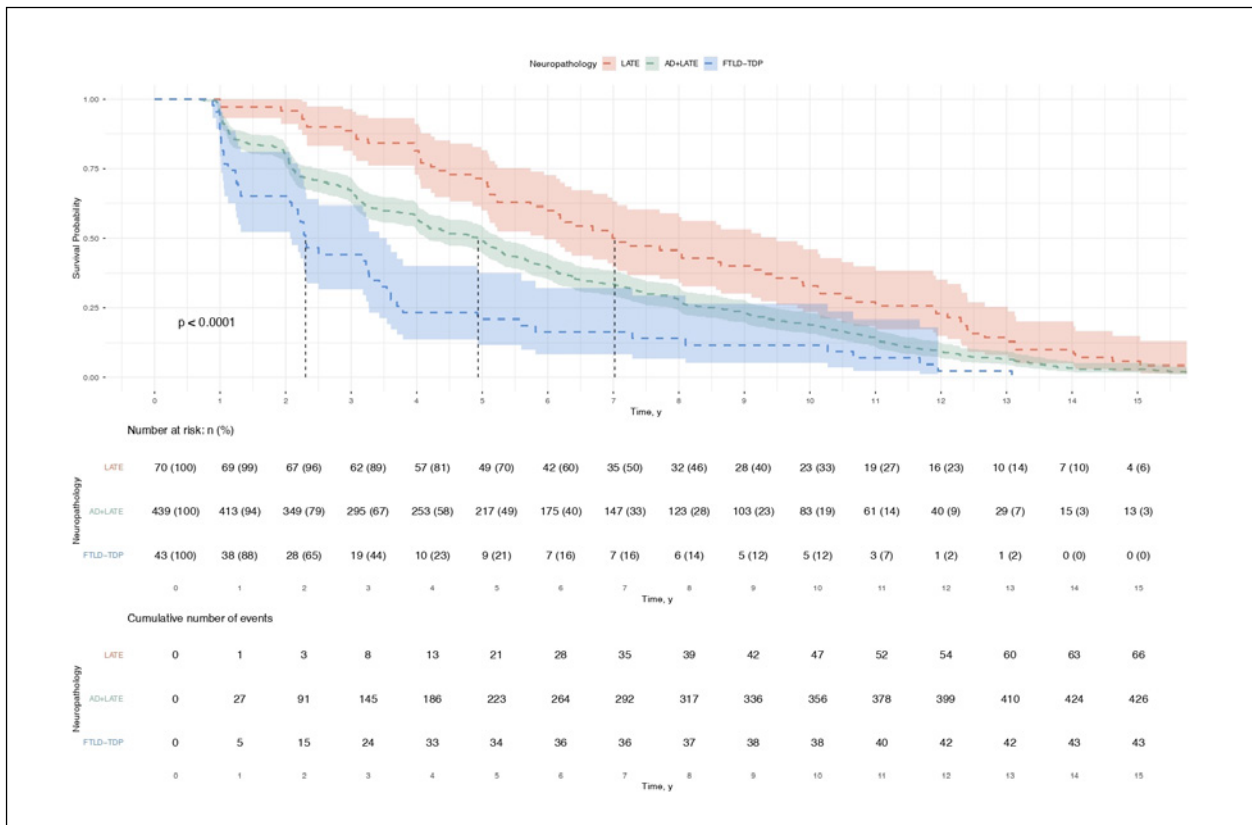


Figura 2. Progresión a demencia según grupo patológico

IMPACTO DE LA COPATOLOGÍA DE ALZHEIMER EN EL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE LBD

Elena Vera-Campuzano, MSc^{1,2,3}; Íñigo Rodríguez-Baz, MD, PhD^{1,2}; Carla Abdelnour, MD, PhD⁴; Javier Arranz, MD^{1,2,4}; María Belén Sánchez-Saudinos, MSc^{1,2}; Judit Selma-Gonzalez, MSc^{1,2,3}; Sílvia Valldeneu-Castells, MSc^{1,2}; Sara Rubio-Guerra, MD^{1,2}; Laura Videla, PhD^{1,2,5}; Nuole Zhu, MD^{1,2,4}; Lucía Maure-Blesa, MD^{1,2,4}; Jesús García-Castro, MD^{1,2,4}; Isabel Barroeta-Espar, MD, PhD^{1,2,5}; María Carmona-Iragui, MD, PhD^{1,2,5}; Miguel Ángel Santos-Santos, MD, PhD^{1,2}; Ignacio Illán-Gala, MD, PhD^{1,2}; Juan Fortea, MD, PhD^{1,2,5}; Alberto Lleó, MD, PhD^{1,2}; Isabel Sala-Matavera, PhD^{1,2}; Alexandre Bejanin, PhD^{1,2}; Daniel Alcolea, MD, PhD^{1,2}

1. Sant Pau Memory Unit, IR SANT PAU, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.
2. Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, Spain.
3. Institut de Neurociències, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.
4. Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain.
5. Barcelona Down Medical Center, Fundació Catalana Síndrome de Down, Barcelona, Spain.

Según estudios previos, entre el 50-80% de los pacientes con enfermedad por cuerpos de Lewy (LBD) presentan patología concomitante de enfermedad de Alzheimer (EA), lo que afecta tanto a su manifestación clínica y neuropsicológica como a su pronóstico, asociándose a una mayor mortalidad. A nivel cognitivo, la presencia de patología de EA se relaciona con un deterioro cognitivo más pronunciado, una menor supervivencia y una mayor afectación de los dominios de memoria. La frecuente presencia de copatología de EA en la LBD contribuye a una mayor heterogeneidad clínica y cognitiva, dificultando su caracterización y diagnóstico, especialmente en fases iniciales.

El objetivo de este estudio fue: 1) determinar si la patología de EA en pacientes con LBD tiene un impacto en su perfil neuropsicológico y 2) compararlo con el de pacientes con EA pura. Se llevó a cabo un estudio transversal en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de LBD probable y EA pura. La patología de EA se definió mediante los niveles de amiloide- β (A+: $A\beta_{42}/A\beta_{40} < 0,062$) y pTau181 (T+: $p\text{Tau}181 > 63 \text{ pg/mL}$) en líquido cefalorraquídeo, clasificándose los pacientes con LBD como LBD con copatología de EA (LBD/A+T+) o sin copatología de EA (LBD/A-T-) en función de su perfil de biomarcadores. Para evaluar el perfil neuropsicológico, se analizaron las puntuaciones ajustadas por edad, sexo y educación obtenidas en cada una de las pruebas de una batería neuropsicológica estandarizada. Las diferencias entre grupos

Table 1. Demográficos

	EA N = 176 ¹	LBD/A-T- N = 81 ¹	LBD/A+T+ N = 46 ¹	p-value ²
Edad	72.68 (6.37)	74.28 (5.90)	77.20 (4.60)	<0.001
Sexo				0.048
Man	73 (41%)	46 (57%)	18 (39%)	
Woman	103 (59%)	35 (43%)	28 (61%)	
Años de educación	11.16 (4.90)	10.14 (5.38)	9.22 (5.15)	0.017
Mini-Mental State Examination (MMSE)	24.04 (3.64)	25.51 (3.34)	23.20 (4.48)	<0.001
CDR - Puntuación global				0.14
0.5	120 (71%)	53 (66%)	26 (57%)	
1	48 (28%)	26 (33%)	17 (37%)	
2	2 (1.2%)	1 (1.3%)	3 (6.5%)	
CDR - Suma de cajas	3.44 (2.31)	3.22 (1.92)	3.94 (2.52)	0.4
Escala de Deterioro Global (GDS)				0.034
No Impairment	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Mild Cognitive Impairment Stage	106 (60%)	48 (59%)	18 (39%)	
Dementia Stages	70 (40%)	33 (41%)	28 (61%)	
Portadores de APOE ϵ4				<0.001
Carrier	101 (59%)	11 (18%)	15 (38%)	
Non-Carrier	71 (41%)	50 (82%)	24 (62%)	

¹ Mean (SD); n (%)

² Kruskal-Wallis rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

se evaluaron mediante pruebas de Kruskal-Wallis, seguidas de comparaciones post-hoc de Dunn con corrección de Holm para comparaciones múltiples.

La muestra final estuvo compuesta por 127 pacientes con LBD probable, de los cuales 46 presentaban copatología de EA, y 176 pacientes con EA pura. El grupo LBD/A+T+ mostró peor rendimiento que LBD/A-T- en cognición global, memoria verbal inmediata y funciones visuoespaciales/visuoperceptivas ($p \leq 0,05$). Frente a la EA, presentó un mejor rendimiento en memoria verbal ($p \leq 0,001$), pero una mayor afectación de las funciones visuoespaciales y visuoperceptivas ($p < 0,05$). En fases prodrómicas, las diferencias se limitaron principalmente al dominio visuoespacial ($p < 0,05$), mientras que en

la demencia el perfil de LBD/A+T+ fue más similar al de la EA en memoria, manteniendo una peor ejecución en tareas visuoperceptivas. Por su parte, LBD/A-T- mostró un mejor rendimiento que la EA en cognición global, memoria verbal y visual, así como en funciones ejecutivas y visuoespaciales ($p \leq 0,01$).

Estos resultados sugieren que la copatología de EA modula el perfil neuropsicológico de la LBD de forma dependiente del estadio clínico. En las fases prodrómicas se asocia principalmente a una mayor alteración visuoespacial, mientras que en la demencia favorece un fenotipo cognitivo más próximo al de la EA, aunque preservando déficits visuoespaciales y visuoperceptivos característicos de la LBD.

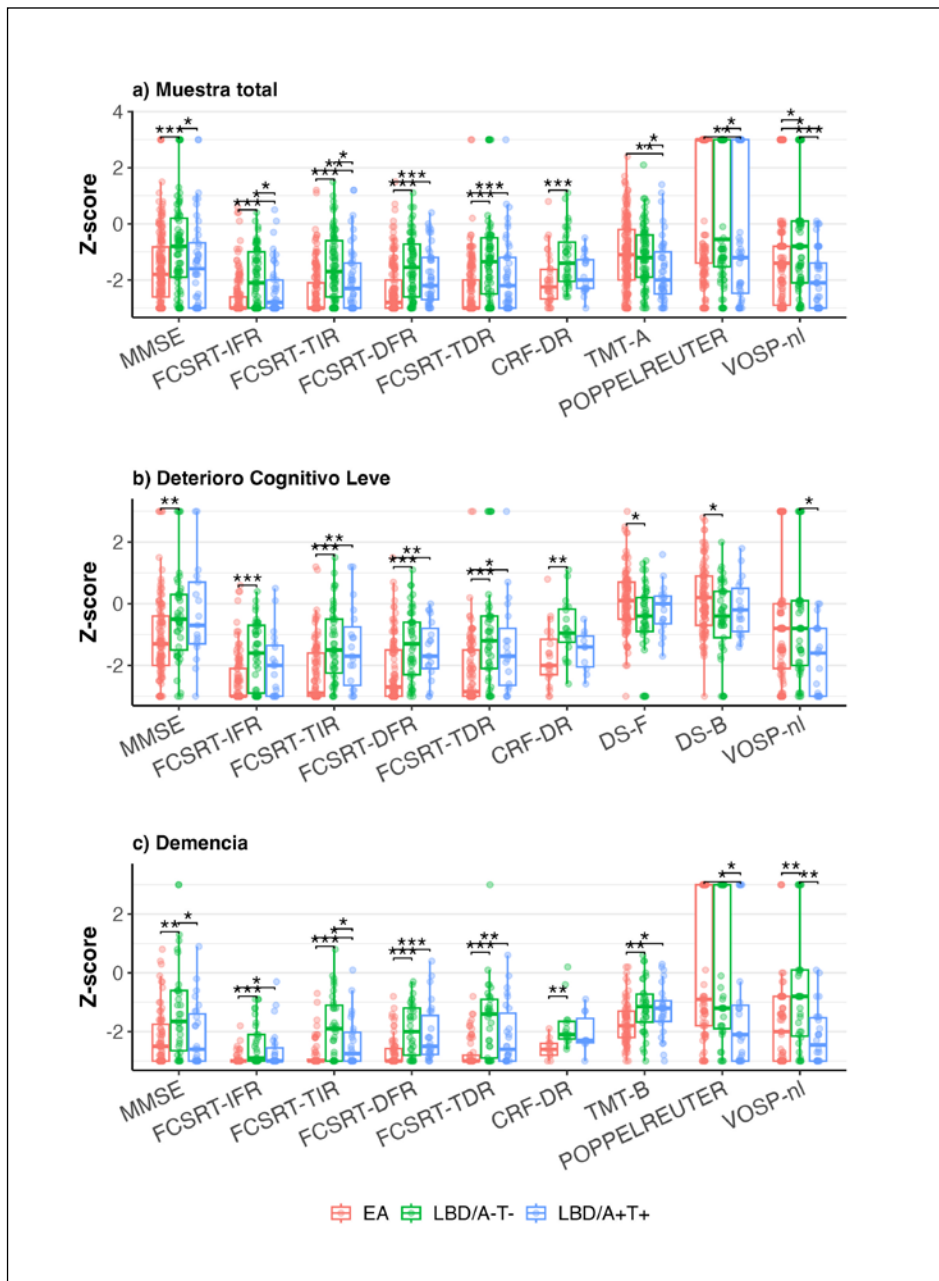


Figure 1. Differences in cognitive performance between AD, LBD/A-T- and LBD/A+T+ across clinical stages

EXPLORANDO LA PARTICIPACIÓN DE LOS LINFOCITOS T A LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Villar-Castillo M^{1,2}; Francos-Quijorna I^{1,2,3,5}; Winand-Osete E¹; Escrig-Larena J.I^{1,2}; Gabandé-Rodríguez E¹; Carrasco E^{1,2,4,7}; Soto-Heredero G^{1,6}; Gómez de las Heras M.M¹; Delgado-Pulido S^{1,4}; Pérez-Manrique M^{1,2}; Fernández-Almeida A¹; Anega B¹; Mittelbrunn M¹.

1. *Tissue and Organ Homeostasis Program, Cell-cell communication and inflammation Unit, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid, Spain.*
2. *Department of Molecular Biology, Faculty of Sciences, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, Spain.*
3. *Instituto Universitario de Biología Molecular -IUBM (Universidad Autónoma de Madrid), Madrid, Spain.*
4. *Department of Biology, Faculty of Sciences, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, Spain.*
5. *Neuroinflammation and Immunotherapy in Nervous System Group - Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC).*
6. *Division of Immunology, Transplantation and Infectious Diseases, IRCCS San 20 Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.*
7. *Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain.*

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa y constituye la causa más común de demencia a nivel mundial, con efectos en la memoria, cognición y comportamiento. Nuestro conocimiento sobre esta patología sigue siendo limitado debido a su etiología intrincada y diversa, que combina factores como el envejecimiento, la genética y el entorno. La misión de nuestro laboratorio es descifrar la contribución del sistema inmune en el inicio y desarrollo de la enfermedad de Alzheimer analizando las poblaciones inmunes en el modelo de ratón APP/PS1, que presenta una gran producción de beta-amiloide asociada a deterioro cognitivo y anomalías comportamentales. Hemos observado un aumento en la infiltración de células T CD8⁺ en los cerebros de ratones APP/PS1 a partir de los 9 meses de edad, así como una sobreexpresión de marcadores de activación microglial. La administración de Fingolimod, un agonista de receptores S₁P₁ que impide la migración de las células T al cerebro, redujo el área cubierta por placas de beta-amiloide en la corteza y el giro dentado. Además, produjo una disminución del marcador de activación microglial CD68 y una mejora en la memoria espacial. Nuestro siguiente paso es profundizar en los mecanismos moleculares de las células T que podrían estar contribuyendo a la enfermedad, con el objetivo de identificar dianas clave para desarrollar nuevas terapias.

Agradecimientos

Esta investigación ha sido financiada por el Proyecto PID2022-141169OB-I00 del Ministerio de Ciencia e Innovación, y por la beca FPI PREP2022-000395.

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 al estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki (<https://www.wma.net/es/policies-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 1000-1200 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 mínima será de 500 palabras y la máxima de 1.200 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), y la portada del libro, en su caso, en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

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.

RESUMEN DE CONFERENCIAS

Es un tipo de artículo en el que el autor/es resume una conferencia que haya sido impartida en la Real Academia Nacional de Medicina de España cuyo contenido sea de interés médico o médico-quirúrgico. Los artículos "Resumen de Conferencias" 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. No es necesario "resumen" ni que contengan "introducción" y/o "conclusiones" ni tampoco las palabras clave. La extensión máxima del texto enviado será de 500 palabras sin estructurar. Podría contener, si el autor lo considera, 1 figura o una tabla. Como máximo se permiten 5 citas bibliográficas.

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

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.

A N A L E S R A N M

REVISTA FUNDADA EN 1879

**̄
S U P L E M E N T O**

IV SIMPOSIO · JÓVENES INVESTIGADORES

NUEVA REVISTA



ANALES RANM

LA REVISTA CIENTÍFICA
DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA

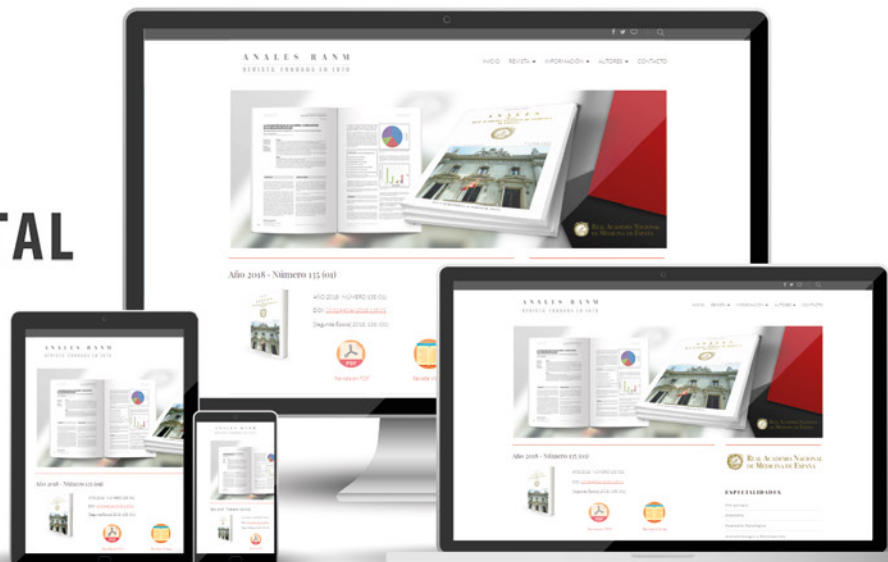
PUBLICACIÓN FUNDADA
EN 1879

www.analesranm.es

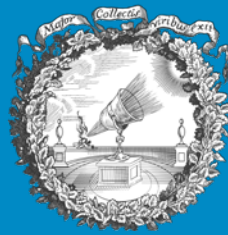
○ VERSIÓN IMPRESA



○ VERSIÓN DIGITAL



ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA



Organizado por



REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO
I+D del Medicamento / Drug Discovery



Con la colaboración de



FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO
I+D del Medicamento / Drug Discovery