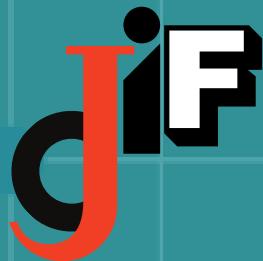


30 Y 31
DE OCTUBRE
DE 2025

MADRID, ESPAÑA



LIBRO DE ABSTRACTS

IV CONGRESO DE JÓVENES INVESTIGADORES EN FISIOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE FISIOLOGÍA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID



Clini Sciences

Pastisart



CONGRESOJIF@GMAIL.COM



@CJI_FISIO_UCM



@CJIFISIOLOGIA



[HTTPS://SITES.GOOGLE.COM/VIEW/CONGRESOJIF](https://sites.google.com/view/congresojif)

SIMPOSIO PARA JÓVENES INVESTIGADORES JUAN NEGRÍN

PRIMERA EDICIÓN



Dra. Ana Campos Rios
Universidade de Vigo



Manuela Rodríguez Castañeda
Universidade de Vigo

“Disfunción de canales de potasio en neuronas deficientes en Shank3: desequilibrio autonómico y consecuencias cardíacas”



Jaime Capilla López
Universidad de Sevilla

“Regulación de KCC2 y NKCC1 en motoneuronas: de la lesión a la ELA”

Este simposio invita a mirar la neurofisiología desde nuevos ángulos, donde la actividad eléctrica de las neuronas no se queda solo en la cabeza, y ni siquiera la actividad cerebral en las neuronas. Aquí se cruzan circuitos cerebrales, el poder creciente de la glia, corazón e incluso el sistema inmune para revelar el alcance de la investigación en neurociencia para comprender nuestro organismo. Todo esto abre una ventana a un territorio en el que la frontera entre cerebro y cuerpo se difumina, recordándonos que pensar es solo una de las muchas cosas que puede hacer un sistema nervioso.

“Sexo y corazón: ¿el ganglio intracardíaco cambia según el sexo y la edad?”



Dra. Marta Iglesias Martínez-Almeida
Universitat Rovira i Virgili

“Canales de potasio dependientes de voltaje en linfocitos humanos: nuevas claves para la esquizofrenia”



Dra. Irene Serra Hueto
Paris Brain Institute

“Ensembles de astrocitos en circuitos de recompensa: células gliales que modulan el comportamiento”



SIMPOSIO PARA JÓVENES INVESTIGADORES JUAN NEGRÍN

PRIMERA EDICIÓN



Ana Campos Ríos, Universidad de Vigo, Dpto. de Fisiología y Ciencias de la Salud

Disfunción de canales de potasio en neuronas deficientes en Shank3: desequilibrio autonómico y consecuencias cardíacas

Los trastornos del espectro autista (TEA) son alteraciones del neuro-desarrollo que se originan por la combinación de múltiples factores genéticos y ambientales. En los últimos años se ha visto que las mutaciones en la proteína Shank3 están asociadas con este trastorno, y además, problemas de excitabilidad derivados se han relacionado con la desregulación de canales de potasio, proteínas que regulan la actividad eléctrica de las células.

Aunque las alteraciones cardíacas en el autismo se han estudiado poco, en modelos de ratón con mutaciones en Shank3 se han detectado pequeñas diferencias en la estructura y el funcionamiento del corazón. Un desequilibrio entre la actividad nerviosa simpática y parasimpática puede provocar disfunciones en el control del corazón, y los canales de potasio podrían estar detrás de ese problema. Hasta ahora, la mayor parte de los estudios sobre la relación entre los canales de potasio y mutaciones en Shank3 se han centrado en el cerebro, pero no en el sistema nervioso autónomo.

Por ello, nuestro objetivo fue ver si las neuronas que controlan el corazón presentan diferencias de excitabilidad cuando falta Shank3, e identificar a nivel molecular y eléctrico qué canales iónicos participan. Analizamos especialmente los canales de potasio que mantienen el potencial de reposo, pues su mal funcionamiento podría alterar la actividad de las neuronas. Nuestros resultados

muestran que las neuronas deficientes en Shank3 son más excitables, en parte por cambios en las corrientes TREK, M y H. En conjunto, los datos sugieren que las mutaciones en Shank3 pueden provocar fallos en los canales de potasio del sistema nervioso autónomo, contribuyendo tanto a problemas en la excitabilidad de las neuronas como a anomalías cardíacas asociadas al TEA.



SIMPOSIO PARA JÓVENES INVESTIGADORES JUAN NEGRÍN PRIMERA EDICIÓN



Manuela Rodríguez Castañeda, Universidad de Vigo, Dpto. de Fisiología y Ciencias de la Salud

Sexo y corazón: ¿el ganglio intracardíaco cambia según el género y la edad?

El ganglio intracardíaco (ICG) se compone por una red de ganglios que forman el sistema nervioso intrínseco del corazón, y ejerce como centro integrador del sistema simpático y parasimpático, desempeñando un papel crucial en la regulación cardíaca. Este conjunto de neuronas coordina la actividad eléctrica, la contractilidad del músculo y la homeostasis del ritmo cardíaco. Su desregulación puede tener un impacto en la salud cardiovascular, derivando en diferentes patologías cardíacas. Además, se ha visto que puede ser clave para el tratamiento de enfermedades como la fibrilación atrial. Aunque existen cada vez más evidencias entre la relación de enfermedades cardíacas y el sexo biológico a nivel de investigación médica, poco se ha estudiado si hay algún cambio a nivel ganglionar.

Los canales de membrana que hay en las neuronas de este ganglio también juegan un papel activo en las enfermedades coronarias, ya que se conoce que los canales TREK, una subfamilia de los canales de doble dominio de poro (K2P) están involucrados en las arritmias. En nuestro laboratorio hemos demostrado la presencia de estos canales en el ICG, y se está estudiando la posible modulación de los canales TREK mediante estímulos mecánicos, térmicos y de acidificación relacionados con estas enfermedades. Además, se está llevando a cabo un estudio morfológico y electrofisiológico del ganglio de ratón a lo largo del desarrollo y comparando entre sexos. Los resultados obtenidos hasta ahora nos dejan dos respuestas: existe un rol de los canales TREK ante estos estímulos, y hay cambios significativos en la morfología y en algunas de las propiedades eléctricas de las neuronas del ICG dependiendo de la edad y del sexo del ratón.





SIMPOSIO PARA JÓVENES INVESTIGADORES JUAN NEGRÍN PRIMERA EDICIÓN



Jaime Capilla López, Universidad de Sevilla

Regulación de KCC2 y NKCC1 en motoneuronas: de la lesión a la ELA

Los cotransportadores catión-cloruro KCC2 y NKCC1 regulan la concentración intracelular de cloruro ($[Cl^-]_i$) y, con ello, determinan si las señales de GABA y glicina son inhibitorias o excitadoras. La pérdida de KCC2 o el aumento de NKCC1 elevan el $[Cl^-]_i$, lo que favorece la hiperexcitabilidad neuronal, un mecanismo temprano y común en distintos estados patológicos. En un modelo de lesión del sistema oculomotor observamos esta desregulación asociada a cambios en la respuesta de las motoneuronas lesionadas.

Por otra parte, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la pérdida progresiva de motoneuronas, aunque no todas presentan la misma vulnerabilidad. En ratones SOD1-G93A, modelo de ELA, la desregulación de KCC2 y NKCC1 apareció en núcleos vulnerables (hipogloso y facial), pero no en el sistema oculomotor, resistente a la degeneración. En el modelo de lesión, el factor neurotrófico VEGF evitó modificaciones en la expresión de ambos cotransportadores, mientras que el BDNF mantuvo e incluso acentuó la alteración. Estos resultados, junto con la elevada expresión basal de VEGF en motoneuronas resilientes frente a vulnerables, refuerzan su papel neuroprotector. En conjunto, estos hallazgos identifican la regulación de KCC2 y NKCC1 como un mecanismo clave en la vulnerabilidad neuronal y señalan a estos cotransportadores, junto con factores neurotróficos como el VEGF, como potenciales dianas terapéuticas en la ELA y otras patologías asociadas a hiperexcitabilidad.





SIMPOSIO PARA JÓVENES INVESTIGADORES JUAN NEGRÍN

PRIMERA EDICIÓN



Marta Iglesias Martínez-Almeida, Universitat Rovira i Virgili

Canales de potasio dependientes de voltaje en linfocitos humanos: nuevas claves para la esquizofrenia

La esquizofrenia se asocia con una disfunción del sistema inmune que recuerda a un estado de neuroinflamación crónica. Aunque se sabe que los linfocitos T y B desempeñan un papel importante en sus mecanismos patogénicos, los procesos fisiológicos subyacentes aún no se han caracterizado en detalle.

En este estudio, analizamos la membrana de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de pacientes con esquizofrenia, identificando la presencia del canal de potasio dependiente de voltaje Kv1.3 y sus subunidades auxiliares $\beta 1$ (KCNAB1) y $\beta 2$ (KCNAB2). En una cohorte de 90 participantes, realizamos estudios moleculares y de electrofisiología para estudiar la expresión y función de los canales Kv en linfocitos T y B. Este trabajo constituye un análisis pionero al evaluar la electrofisiología de linfocitos en esquizofrenia.

Nuestros resultados muestran que los linfocitos B podrían desempeñar un papel clave en la fisiopatología de la esquizofrenia. Estos hallazgos abren un nuevo campo de investigación, con posibles implicaciones terapéuticas que integren fármacos antipsicóticos e inmunomoduladores, un paso más tanto para entender la esquizofrenia como para diseñar terapias más completas.





SIMPOSIO PARA JÓVENES INVESTIGADORES JUAN NEGRÍN PRIMERA EDICIÓN



Irene Serra Hueto, París Brain Institute

Ensembles de astrocitos en circuitos de recompensa: células gliales que modulan el comportamiento

Para entender cómo se procesa la información en el cerebro, necesitamos herramientas capaces de dirigir y controlar de manera selectiva la actividad de los distintos elementos que lo componen, entre ellos los astrocitos. Sabemos que las neuronas se organizan en subconjuntos funcionales (ensembles) encargados de codificar diferentes representaciones del mundo exterior. Por su parte, los astrocitos se han considerado tradicionalmente una población funcionalmente homogénea. En gran medida, esta visión se debe a la falta de métodos que permitan mapear y manipular subgrupos de estas células gliales en función de su actividad, lo que ha dificultado desentrañar su especialización dentro de los circuitos.

Esta charla presenta nuevas herramientas moleculares, dependientes de calcio e inducidas por luz, para identificar ensembles de astrocitos: subpoblaciones funcionales que emergen en el núcleo accumbens (NAc), un centro integrador de cerebro involucrado en el sistema de recompensa. Mediante ellas, estudiamos las respuestas especializadas de los astrocitos del accumbens a la información proveniente de diversas zonas del cerebro e identificamos un ensemble relacionado con la conducta que participa en la codificación y modulación de la asociación entre una señal y una recompensa en el NAc. En conjunto, nuestros resultados muestran una organización funcional antes desconocida en los astrocitos, y destacan la relevancia de los ensembles específicos, más que de la población completa, como piezas activas de los circuitos cerebrales a la hora de regular la función cerebral y en última instancia, el comportamiento animal.





MADRID 2025

PLENARIAS

Dra. Gertrudis Perea

Científica Titular del Instituto Cajal (CSIC)

**“Las neuronas no lo son todo:
el poder de la relación
astrocito-neurona en el
cerebro”**



Dra. Mª Dulcenombre Gómez Garre
Investigadora del Instituto de Investigación Sanitaria
del Hospital Clínico San Carlos

**“La microbiota intestinal: el órgano
que conecta todos los sistemas”**



PLENARIAS

Gertrudis Perea, Instituto Cajal (CSIC)

Las neuronas no lo son todo: el poder de la interacción astrocito-neurona en el cerebro

Gertrudis Perea es Científica Titular en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y jefa del laboratorio de Redes Neurona-Glía en el Instituto Cajal, Madrid, España. El laboratorio de Perea está centrado en comprender el papel de los astrocitos en la codificación neuronal que subyace a la actividad cerebral y a comportamientos complejos en animales. Sus resultados han contribuido a consolidar el concepto de Sinapsis Tripartita en la Neurociencia, demostrando que los astrocitos pueden modular la actividad neuronal mediante la acción sobre receptores presinápticos y postsinápticos, participando en procesos de plasticidad. Combinando enfoques moleculares, electrofisiología, técnicas de imagen, optogenética y pruebas de comportamiento, investiga el papel de los astrocitos en la función sináptica y de los circuitos tanto en condiciones normales como en trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Obtuvo su doctorado en 2006 en Neurociencias en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), España, trabajando con el Prof. Araque en el Instituto Cajal, donde sus hallazgos pioneros impulsaron el estudio de la señalización entre astrocitos y neuronas. Entre 2007 y 2009 realizó una estancia postdoctoral con el Prof. Araque, y en 2010 en el Picower Institute for Learning and Memory (MIT, Cambridge, EE. UU.) con el Prof. Mriganka Sur. Desde 2014 trabaja como investigadora principal en el Departamento de Neurobiología Funcional y de Sistemas del Instituto Cajal (CSIC). Fue vicepresidenta de la Sociedad Española de Neurociencia (2019-2021). Es miembro del comité editorial de Scientific Reports, Neuroscience y Frontiers in Cellular Neuroscience - sección de Células No Neuronales, así como de Brain Sciences - sección NeuroGlia.

Enlaces:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=perea+gertrudis&sort=date>

<https://cajal.csic.es/laboratorios/redes-neurogliales/#investigacion>

PLENARIAS

María Dulcenombre Gómez Garre, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos

La microbiota intestinal: el órgano que conecta todos los sistemas

Profesora Asociada de Fisiología en la UCM y responsable del Laboratorio de Biología Vascular y Microbiota del Hospital Clínico San Carlos, formado por profesionales con gran experiencia en investigación biomédica (biólogos, bioquímicos, bioinformáticos, médicos...) que cree en la medicina traslacional y en la importancia que tiene el conocimiento del microbioma en el cuidado de la salud. Es una experta en servicios metagenómicos, con amplia experiencia en la utilización de tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS) y de herramientas bioinformáticas avanzadas que nos permite estudiar la composición de la microbiota. Además, también estudia los productos derivados del metabolismo bacteriano.

La investigación de la Doctora Gómez Garre se centra en las bases moleculares de la insuficiencia cardíaca y nuevos tratamientos, con más de 80 publicaciones, 120 comunicaciones científicas y 8 tesis doctorales dirigidas. Ha participado en 30 proyectos, recibido 17 premios y es editora de tres números especiales sobre microbiota en el International Journal of Molecular Sciences.

Enlaces:

<https://www.idssc.org/unidad-de-genomica/>

<https://produccioncientifica.ucm.es/investigadores/263835/detalle>



SESIÓN DE POSTERS I



PLASTICIDAD SINÁPTICA INDUCIDA POR LOS ASTROCITOS DE LA CORTEZA PRELÍMBICA Y SU IMPLICACIÓN EN LA EXPRESIÓN Y EXTINCIÓN DEL MIEDO CONDICIONADO

García-Martín, Raquel¹; Maglio, Laura E.²; Fernández de Sevilla, David¹

1 Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, 28029, Madrid; 2 Instituto Cajal, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 28002, Madrid

Contact: raquel15@ucm.es

El aprendizaje asociativo del miedo resulta fundamental para la supervivencia puesto que permite anticipar un peligro y elaborar una respuesta defensiva adecuada. Los estudios realizados hasta la fecha acerca de las regiones cerebrales involucradas en este tipo de aprendizaje se han centrado sobre todo en la funcionalidad y conectividad neuronal, pero apenas se ha investigado la posible implicación de los astrocitos. No obstante, en las últimas décadas, numerosas investigaciones han demostrado la participación de los astrocitos en la modulación de la transmisión sináptica y también, más recientemente, de la memoria y el comportamiento. Una de las principales áreas cerebrales involucradas en el condicionamiento del miedo es una región de la corteza prefrontal medial denominada corteza prelóbica (PL), esencialmente implicada en la expresión del miedo condicionado. En el presente trabajo hemos examinado el posible papel que podrían jugar los astrocitos de la corteza PL en el miedo condicionado. Mediante el empleo de optogenética y registros electrofisiológicos intracelulares hemos demostrado, en ratones, que la activación de los astrocitos de la corteza PL aumenta la expresión y dificulta la extinción del miedo condicionado, a través de la potenciación de la transmisión sináptica glutamatérgica, reflejada en un incremento del ratio AMPA/NMDA, en las neuronas piramidales de capa 5 de esta corteza, pero sin modificación de su excitabilidad. Así, los resultados de este trabajo sugieren una posible implicación de los astrocitos en el aprendizaje asociativo del miedo, contribuyendo de esta forma a mejorar el entendimiento de los mecanismos subyacentes a este aprendizaje y sus posibles alteraciones.

Palabras clave: miedo condicionado, corteza prelóbica, astrocitos, plasticidad sináptica

ALTERACIONES EN LA EXCITABILIDAD DURANTE EL DESARROLLO DE NEURONAS PIRAMIDALES DE CA1 EN EL SÍNDROME DEL X FRÁGIL

Núñez Vega, Fernán¹; Sánchez-Aguilera, Alberto¹

¹ Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. IdSSC. IUN. Madrid. Spain

Contact: fernun@ucm.es

El Síndrome del X Frágil (FXS) es el trastorno hereditario del espectro autista más común y va acompañado de discapacidad intelectual profunda y múltiples alteraciones del comportamiento como hiperactividad, ansiedad, dificultades sociales y déficits en el aprendizaje y la memoria. Estos últimos han sido relacionados con alteraciones en la excitabilidad y en los mecanismos de plasticidad sináptica hipocampales. En este trabajo, la técnica de *patch-clamp* de célula completa en configuración de current-clamp fue utilizada para estudiar los potenciales de acción, los fenómenos post-potencial (despolarizaciones e hiperpolarizaciones post-potencial) y las propiedades de disparo de las neuronas CA1 piramidales de animales de 15 a 20 días en un modelo de ratón de FXS (*Fmr1KO*). Estos ratones presentaron potenciales de acción con una duración y amplitud aumentada. Curiosamente, también presentaban despolarizaciones post-potencial en vez de hiperpolarizaciones post-potencial rápidas, lo que generaba un patrón débil de disparo en ráfaga. Finalmente, las piramidales de CA1 de los animales *Fmr1KO* presentaban un desplazamiento a la izquierda de la curva input-output y un aumento en la frecuencia de disparo máxima. Estos resultados coinciden con otros estudios realizados en ratones adultos de este modelo de ratón y muestran un incremento general en la excitabilidad de las neuronas CA1 piramidales.

Palabras clave: FXS, neuronas piramidales, excitabilidad, desarrollo

EFFECTOS DE LA MUTACIÓN G2019S DE *LRRK2* SOBRE EL METABOLISMO Y LA ACTIVIDAD DE LA MICROGLÍA

Nogales, María del Carmen^{1,4,5}, Ortiz-Cabello, María², Rodríguez-Carreiro, Santiago^{1,3,4,5}, Fernández-Bernal, Anna⁷, Fernández-Ruiz, Javier^{1,3,4,5}, Montesinos, Jorge⁸, Esteras, Noemí^{1,3,4,5,6}, Navarro, Elisa^{1,3,4,5}.

1 Departamento de Bioquímica y Biología molecular, UCM, Madrid, España; 2 Departamento de Fisiología, UCM, Madrid, España; 3 Instituto Universitario de Investigación Neuroquímica (IUIN), UCM, Madrid, España; 4 Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, España; 5 Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España; 6 Grupo de Enfermedades neurodegenerativas, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España; 7 Metabolic Pathophysiology Research Group, departamento de Medicina Experimental, Universidad de Lleida-IRBLleida, Lleida, España; 8 Lipid Regulation of Immunometabolism Lab, CIB-CSIC, Madrid, España.

Contact: manogale@ucm.es

La mutación G2019S en el gen *LRRK2* constituye la causa genética más común de la enfermedad de Parkinson (EP). Esta mutación, localizada en el dominio quinasa de la proteína, provoca una ganancia de función. La función celular de *LRRK2* se ha estudiado mayoritariamente en modelos neuronales, mientras que otros tipos celulares, como la microglía, han sido menos explorados. Dada la importancia de la microglía en la neurodegeneración, este estudio pretende evaluar cómo la mutación *LRRK2*-G2019S afecta al metabolismo y funcionamiento microglial. Trabajos previos del grupo demostraron que la microglía humana portadora de G2019S presenta un fenotipo tipo *DAM* ("damage-associated microglia"), característico de enfermedades neurodegenerativas, así como alteraciones en la expresión de genes asociados al metabolismo lipídico.

Para llevar a cabo este estudio, se emplearon modelos *in vitro* e *in vivo*. Por un lado, se optimizó un protocolo de cultivo primario de microglía a partir de ratones *knock-in* con la mutación *LRRK2*-G2019S, evaluando su respuesta inmunitaria frente a estímulos proinflamatorios (LPS, IFNy). Los resultados mostraron una desregulación de la fisiología microglial, reflejada en disminución de la expresión de genes homeostáticos (*Cx3cr1*, *Trem119*), aumento de marcadores *DAM* (*Apoe*) y reducción de la capacidad fagocítica. Por otro lado, el modelo *in vivo* consistió en la administración de una dosis intraperitoneal de LPS (0,5 mg/kg, 24h) para inducir inflamación transitoria a nivel central y periférico. Se realizaron pruebas conductuales y, en el cerebro, se evaluó la expresión de genes microgliales homeostáticos y *DAM*, se hicieron análisis lipidómicos e inmunohistoquímica de *Iba1* y *GFAP*. Estos análisis revelaron alteraciones tanto en la expresión de marcadores microgliales como en el perfil lipídico cerebral de los ratones portadores de la mutación. En conjunto, los resultados apuntan a que la mutación *LRRK2*-G2019S compromete la fisiología de la microglía y modifica su metabolismo lipídico.

Palabras clave: microglía, G2019S-*LRRK2*, *DAM*, lipidómica.

INMUNIDAD INNATA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC): UNA CARACTERIZACIÓN TRANSVERSAL

Ortiz-Díaz, M.ª Gabriela^{1,3,a*}; Rodríguez-San Pedro, M.ª del Mar^{1,3,b}; Valera-Arévalo, Gemma^{1,3,c}; Caro-Espada, Paula Jara^{3,4,5,d}; Morales-Ruiz, Enrique^{3,4,5,e}; Carracedo-Añón, Julia^{1,3,5,f}; Guerra-Pérez, Natalia^{1,3,g}; Ramírez-Carracedo, Rafael^{2,h}.

1 Unidad de Fisiología; Dpto. de Genética, Fisiología y Microbiología; Fac. CC. Biológicas; Universidad Complutense de Madrid, 28040, Madrid, España; 2 Área de Anatomía y Embriología Humana; Dpto. de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales; Fac. de Medicina y Ciencias de la Salud; Universidad de Alcalá de Henares, 28871, Alcalá de Henares, Madrid, España; 3 Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12); Hospital Universitario 12 de Octubre, 28041, Madrid, España; 4 Dpto. de Nefrología; Hospital Universitario 12 de Octubre, 28041, Madrid, España; 5 RICORS2040-Renal Network, ISCIII, Madrid, España.

Contact: maorti11@ucm.es

Introducción: La enfermedad renal crónica (ERC) se asocia con cambios en las poblaciones linfocitarias, modificaciones en la proteína C reactiva (PCR) y la albúmina sérica (AS); y variaciones en las fracciones del complemento C3 y C4. Describir estas alteraciones aportaría información relevante para el manejo clínico de los pacientes. **Material y métodos:** Se incluyeron 187 sujetos distribuidos en cinco grupos: controles (CT), ERC avanzada (ERCA), pacientes en diálisis peritoneal (DP), en hemodiálisis (HD) y trasplantados renales (TX). Las muestras sanguíneas se obtuvieron en el Hospital 12 de Octubre. Las subpoblaciones linfocitarias se caracterizaron por citometría de flujo, mientras que PCR, AS y las proteínas C3 y C4 mediante nefelometría. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS. **Resultados:** En comparación con CT, todos los grupos mostraron una reducción de linfocitos B y T, siendo más marcada en DP y HD (CD19 \Rightarrow CT=791,04 cél/ μ l; DP=625,06 cél/ μ l; HD=430,30 cél/ μ l; $p=0,001$) (CD4 \Rightarrow CT=193,58 cél/ μ l; DP=92,82 cél/ μ l; HD=118,88 cél/ μ l; $p=0,001$). Los niveles de PCR se encontraron elevados y la AS disminuida en ERC respecto a CT, con variaciones más intensas en DP y HD (PCR \Rightarrow CT=0,16 mg/l; DP=0,89 mg/l; HD=0,86 mg/l; $p=0,01$) (AS \Rightarrow CT=4,63 g/dl; DP=3,8 g/dl; HD=4,13 g/dl; $p=0,001$). C3 presentó valores inferiores en todos los grupos con ERC, alcanzando su mayor descenso en HD (C3 \Rightarrow CT=103,42 pg/ml; HD=79,33 pg/ml; $p=0,001$); mientras que C4 mostró incremento, particularmente en ERCA (C4 \Rightarrow CT=22,85 pg/ml; ERCA=28,59 pg/ml; $p=0,01$). En TX, estas modificaciones inmunológicas fueron más atenuadas en relación con los otros grupos con ERC. **Conclusiones:** La ERC se caracteriza por un perfil inmunológico alterado que involucra linfocitos, proteínas de fase aguda y componentes del complemento. Estas alteraciones son más evidentes en los pacientes en diálisis, mientras que el trasplante renal se asocia a un patrón menos severo. La monitorización de estos parámetros podría ser de utilidad en la práctica clínica.

Palabras clave: Enfermedad Renal Crónica (ERC), Subpoblaciones Linfocitarias, Proteínas de fase aguda (APPs), Sistema del Complemento (SC).

IMPLICACIÓN DE LOS MICRORNA EN LA PROGRESIÓN DE LA ATROSCLEROSIS

Levenfeld, Lorenzo¹; Ruiz, Inés²; Ballesteros, Sandra²; V. Souza-Neto, Francisco²; de las Heras, Natalia²; Bassantes, Sarah¹; L. Arrabal, Blanca¹; Escribano, Óscar¹; Picatoste, Belén¹; Gómez-Hernández, Almudena¹.

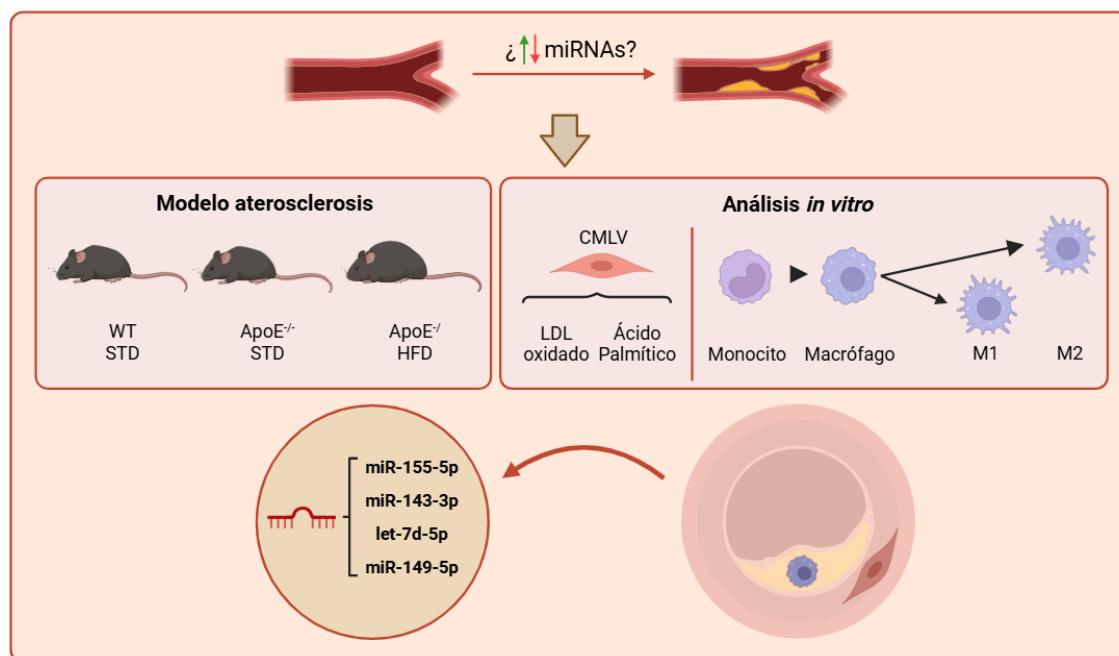
1 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, UCM. Madrid, España; 2 Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UCM. Madrid, España.

Contact: lorenlev@ucm.es

Entre los factores que contribuyen a la inestabilidad de la placa aterosclerótica, causante de un gran número de enfermedades cardiovasculares, se encuentran la formación de las células espumosas, el cambio fenotípico de las células de músculo liso vascular (CMLV), un mayor contenido de macrófagos y un perfil alterado de microRNAs (miRNAs).

En un modelo experimental de aterosclerosis con ratones deficientes de la apolipoproteína E (ApoE^{-/-}), se observó una disminución de let-7d-5p y miR-143-3p y un aumento de miR-149-5p y miR-155-5p en la aorta. Para estudiar los mecanismos implicados, analizamos estos miRNAs y sus dianas en CMLV estimuladas con ácido palmítico y LDL oxidadas. Además, analizamos si la diferenciación de monocitos a macrófagos inflamatorios y anti-inflamatorios modificaba el perfil de expresión de los miRNAs y sus dianas.

Palabras clave: microRNAs, aterosclerosis, CMLV, macrófagos.



INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS Y PREDICCIÓN DE HIPERTENSIÓN EN POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL

Recio Añón, Carlos¹ Sastre Domínguez, Manuel Alejandro² Beltrán Morillas, Ángel³ Carracedo Añón, Julia PhD⁴. González Martín, Antonio PhD⁵. Marrodán Serrano, María Dolores PhD⁶

1 Médico de Familia. Distrito Sanitario Córdoba Guadalquivir (Córdoba). Grupo de Investigación EPINUT (ref. 920325). Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense de Madrid; 2 Pediatra. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba; 3 Médico de Familia. Hospital Virgen de Altadecia. Manzanares (Ciudad Real); 4 Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (i+12). Madrid; 5 Departamento de Biodiversidad, Ecología y Evolución. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense de Madrid; 6 Departamento de Biodiversidad, Ecología y Evolución. Grupo de Investigación EPINUT (ref. 920325). Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense de Madrid

Contact: recio02@ucm.es

En una muestra de 497 escolares andaluces, la prevalencia de presión arterial elevada ($\geq p90$) fue del 5,8%: 6,4% en varones y 5,2% en niñas, sin diferencias significativas ($p=0,573$). En cambio, sí se observaron diferencias según el estado nutricional.

En varones, la prevalencia aumentó progresivamente con el índice de masa corporal (IMC): 3,7% en normopeso, 11,3% en sobrepeso y 12,5% en obesidad, con odds ratio (OR) significativas para sobrepeso y obesidad. En niñas, el riesgo fue mucho mayor: 1,2%, 8,5% y 24,1%, con un incremento muy acusado en obesidad (OR=27,05). El índice cintura-talla (ICT) mostró un patrón similar: en niños, la obesidad por ICT se asoció con un 12,5% de hipertensión frente al 4,2% en normopeso, mientras que en niñas alcanzó el 13,9% frente al 0,8%. El porcentaje de grasa corporal confirmó estas diferencias: no resultó significativo en varones, pero sí en niñas, con un OR de 36,40 en $p90-97$ y de 8,27 en $>p97$.

El análisis de varianza corroboró que las medias de presión arterial fueron más altas en sobrepeso y obesidad, con un efecto más consistente en la sistólica. En varones la diastólica también se elevó de forma significativa pero en niñas el efecto se concentró en la sistólica.

En la regresión logística multivariable, el perímetro del cuello (PC) fue el único predictor independiente de HTA (OR=1,45; IC95% 1,17–1,80; $p<0,001$). El modelo mostró buen ajuste (Hosmer–Lemeshow $p=0,353$) y adecuada discriminación (AUC=0,820). La especificidad fue alta y la sensibilidad baja, algo esperable por el reducido número de casos de HTA.

El análisis de las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) mostró que el PC presentó la mayor capacidad discriminativa, seguido del IMC. Los valores fueron más bajos en niños, mientras que en niñas alcanzaron cifras muy elevadas, lo que sugiere un alto rendimiento diagnóstico en población femenina.

Palabras clave: Obesidad infantil, Presión arterial, Riesgo cardiometabólico, Sobre peso

ANÁLISIS COMPARATIVO DE POBLACIONES MIELOIDES EN RATAS ZUCKER LEAN Y ZUCKER DIABETIC FATTY UTILIZANDO CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIPARAMÉTRICA Y EVALUACIÓN CON DOS SOFTWARES

Gutiérrez, Samantha Geraldine¹; Rodrigues Dies, Raúl²; Gimeno Longas, María José².

1 Departamento de Inmunología, Oftalmología y Otorrinolaringología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid; 2. Departamento de Biología Celular e Histología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Contact: samaguti@ucm.es

A pesar de las alteraciones inmunológicas sistémicas inducidas por la diabetes tipo 2 (DM2), sus efectos en la inmunidad pulmonar siguen siendo un campo poco comprendido. Para intentar profundizar en este conocimiento, en el presente estudio se diseñó un protocolo para caracterizar las poblaciones mieloides pulmonares en ratas diabéticas (Zucker Diabetic and Fatty; ZDF), y en ratas normoglucémicas (Zucker Lean) mediante citometría de flujo multiparamétrica. Adicionalmente, se incluyó un grupo de ratas ZDF tratadas con vitamina D para determinar su potencial regulación en las poblaciones mieloides pulmonares. Para ello, se diseñaron dos paneles inmunofenotípicos dirigidos a diferenciar macrófagos (alveolares e intersticiales), monocitos y células dendríticas, empleando marcadores como CD11b/c, CD43, HIS48, MHC-II, CD3, CD45 y un marcador diferencial: CD163 o SIRPa. Con el fin de comprobar las potenciales diferencias ocasionadas por el software de análisis, las muestras fueron procesadas tras lavado broncoalveolar y analizadas mediante dos softwares diferentes, el FlowJo™ v11 y el FCS Express™ v3. Con respecto al software utilizado se encontraron diferencias en los porcentajes de células gateadas en ambos paneles obteniéndose resultados significativos solo para el Panel Mieloides 2 en los datos extraídos de FCS Express. No obstante, en el Panel Mieloides 1 la tendencia concuerda entre ambos softwares. A pesar de la ausencia de significancia estadística, los datos sugieren tendencias diferenciadas en el porcentaje de algunas subpoblaciones mieloides entre los diferentes grupos estudiados, como monocitos (CD11b/c⁺ SIRPa⁺), macrófagos intersticiales (CD43⁺ HIS48⁺ MHC-II⁺) y células dendríticas (MHC-II^{hi} CD11b/c⁺). Se detectó una elevada variabilidad interindividual, lo cual, sumado al reducido tamaño muestral por grupo, contribuyó a limitar la potencia estadística. Estas limitaciones impiden extraer conclusiones estadísticamente fiables respecto a los cambios en las subpoblaciones mieloides entre los grupos estudiados. Sin embargo, este estudio sienta una base metodológica sólida para futuras investigaciones sobre inmunidad pulmonar en modelos metabólicos, resaltando el valor del enfoque multiparamétrico en la caracterización inmunológica de tejidos periféricos. Como perspectivas futuras, se propone la implementación de técnicas de reducción de dimensionalidad como t-SNE o UMAP para facilitar la exploración de patrones emergentes y la incorporación de marcadores adicionales para una mayor resolución fenotípica.

Palabras clave: Citometría de Flujo, DM2, Vitamina D, Pulmón.

IMPACT OF GRAPE ANTIOXIDANT DIETARY FIBER (GADF) ON COLONIC EPITHELIAL TURNOVER IN HEALTHY RATS

Ortega-Menéndez, Paula ¹; Hernández-Martín, Marina ^{1,2}; Drago, Silvina Rosa ³; Pérez-Jiménez, Jara. ^{4,5}; Rivera, Luis ¹; Azcutia, Verónica ^{1,2}; López-Oliva, María Elvira ^{1,2}.

1 Departmental Section of Physiology. Pharmacy School. UCM, 28040 Madrid, Spain; 2 Health Research Institute of the San Carlos Clinical Hospital (IdISSC), 28040 Madrid, Spain; 3 Institute of Food Technology CONICET, FIQ-UNL, Santa Fe, Argentina; 4 Department of Metabolism and Nutrition, Technology and Nutrition (ICTAN-CSIC), Institute of Food Science, Madrid, 28040, Spain; 5 Center for Biomedical Research Network (CIBER) of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Carlos III Health Institute (ISCIII), 28029 Madrid, Spain.

Contact: paulao08@ucm.es

Epithelial turnover in the colon relies on the coordination of proliferation, apoptosis, and autophagy, which are essential for mucosal homeostasis and barrier integrity. Dietary bioactive compounds are increasingly recognized as modulators of these processes. Grape Antioxidant Dietary Fiber (GADF), obtained from red grape pomace (*Vitis vinifera*, var. *Cencibel*) through a patented method, represents a unique matrix combining insoluble dietary fiber with non-extractable polyphenols, mainly high-molecular weight proanthocyanidins. This complex structure ensures a local action in the colon, where it has been demonstrated to enhance *Lactobacillus* spp. abundance, stimulates microbial fermentation, and promotes the generation of short-chain fatty acids and phenolic metabolites that support epithelial renewal and barrier function.

This study assessed the effects of GADF (5% w/w replacing cellulose in isoenergetic diets) on proliferation, apoptosis, and autophagy in the proximal colonic mucosa of healthy male Wistar rats after four weeks of dietary intervention (n=8). GADF significantly reduced epithelial proliferation (PCNA-positive nuclei: -32%, P <0,05). This effect was linked to strong activation of p53, moderate upregulation of its downstream inhibitors p21^{Cip1/Waf1} and p27^{Kip1}, and reduced expression of cyclins involved in the G1/S transition, consistent with p53-dependent cell cycle arrest. Concurrently, intrinsic apoptotic activity was attenuated, as shown by a marked reduction in caspase 9/3 activities and a lower Bax/Bcl-2 ratio, while the extrinsic pathway was unaffected. In contrast, autophagy was clearly enhanced, with robust increases in Beclin-1 and LC3B expression and reduced p62 levels, indicating an intensified autophagic flux.

In conclusion, GADF promotes a controlled decrease in proliferation while shifting the balance from apoptosis toward autophagy, thereby supporting more efficient epithelial turnover and improved barrier integrity. Its fiber–polyphenol matrix, together with microbiota-driven effects, highlights GADF as a promising functional ingredient for colonic health and a sustainable, value-added application of winemaking byproducts within circular bioeconomy strategies.

Palabras clave: Grape antioxidant dietary fiber (GADF), Colonic epithelium turnover, Autophagy, Barrier integrity

REGULATING FEAR CONDITIONING IN WILD-TYPE AND FMR1KO MICE

V Araque¹, R Garcia¹ I.B. Maroto², M Guzman², R. Ammar³, H. Fetoui³, D. Fernández de Sevilla¹.

1; Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain; 2 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense de Madrid; 3 Laboratory of Toxicology-Microbiology and Environmental Health (17ES06), Faculty of Sciences of Sfax, University of Sfax, BP1171, 3000 Sfax, Tunisia

Contact: violetaaraqueigualador@gmail.com

Autism is a neurological disorder characterized by anxiety-like behavior, deficits in associative learning, and in social interaction. The FMR1KO mice is one of the most studied models of monogenic autism. Fear conditioning is a form of associative learning and memory that has been the focus of numerous studies centered on the neuronal functionality and connectivity of the brain regions involved in this learning process. However, the regulation of this associative learning process by neuromodulators is largely unexplored. Astrocytes modulate synaptic transmission, and IGF-1 plays a key role in synaptic plasticity, spatial learning, and anxiety-like behavioral processes. We have found that optogenetic activation of astrocytes in the prelimbic area of the medial prefrontal cortex, a brain area involved in fear conditioning, increases fear expression in wild-type mice. This increase in fear levels correlates with an increase in the AMPA/NMDA ratio of the prelimbic layer 5 pyramidal neurons, suggesting an increase in synaptic efficacy as the cellular mechanism of this effect. Interestingly, although IGF-1 decreases fear levels by favoring fear extinction in the wild-type mice, we found that IGF-1 increases fear expression in FMR1KO mice. The aim of this research was to test the effects of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and astrocyte activation as neuromodulators to regulate associative learning behavior in wild-type mice and FMR1KO mice.

Palabras clave: Autism, fear conditioning, prefrontal cortex, modulators

SIMPOSIO DE NEUROFISIOLOGÍA I



PAPEL DE MSK1 EN LA FORMACIÓN DE LAS REDES PERINEURONALES DE LA CORTEZA PREFRONTAL

Adrián Blanco de la Iglesia^{1,2,3}; Natalia Varela Andrés^{1,2,3}, Alejandro Cebrián León^{1,2,3}, Carlos Hernández del Caño^{1,2,3}, Erick Marcos Castillo Vargas¹, Rubén Deogracias Pastor^{1,2,3}

1; *Instituto de Neurociencias de Castilla y León*; 2; *Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca*; 3; *Departamento de Biología Celular y Patología, Área de Histología, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca*.

Contact: BlancodelaliglesiaAd@usal.es

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), a través del receptor tirosina quinasa relacionado con tropomiosina B (TrkB), ejerce acciones determinantes para la formación y maduración de circuitos neuronales en el cerebro. Entre sus numerosas dianas intracelulares, la kinasa activada por estrés y mitógenos 1 (MSK1) parece ser fundamental en estos procesos, en especial sobre las neuronas inhibitorias. Esta población, pese a ser minoritaria en la corteza respecto a las neuronas glutamatérgicas, es necesaria para el correcto funcionamiento de los circuitos neuronales. Entre ellas, las interneuronas de disparo rápido que expresan parvalbúmina (PV) son las mayoritarias y fundamentales en el control de la actividad excitatoria local. Estas células regulan la cantidad y tipos de sinapsis que reciben mediante la formación de las redes perineuronales (PNN), mallas de matriz extracelular sincolágeno, con base de ácido hialurónico, y enriquecidas en proteoglicanos de condroitín-sulfato (CSPGs). Nuestros datos actuales demuestran defectos en la formación y estructura de las PNNs, en especial de la corteza prefrontal (PFC) asociados a alteraciones en niveles de expresión de los genes codificantes para algunos de sus componentes como consecuencia de la falta de MSK1 en modelos full-KO, así como modelos floxeados. De este modo, nuestros objetivos son estudiar el papel y las funciones de MSK1 en la formación y en la función de las PNNs, tanto a nivel estructural como a nivel molecular, por técnicas de inmunohistofluorescencia y proteómica. Posteriormente, trataremos de ahondar en cómo estas alteraciones repercuten en sus propiedades electrofisiológicas y en las de las neuronas piramidales con las que hacen sinapsis. También se estudiará la morfología de las neuronas PV+, reconstruyendo la estructura de sus neuritas por software. Por último, estudiaremos si la afectación de la maduración de las PNNs de las neuronas PV+ afecta de algún modo las conexiones cortico-estriatales.

Palabras clave: MSK1, Parvalbúmina, Redes perineuronales, Corteza prefrontal

LOCAL MODULATION OF CORTICAL EMERGENT ACTIVITY BY TEMPERATURE

Diego Morilla Iglesias¹, Lluc Tresserras Pujadas¹, Arnau Manasanch¹, Alejandro Suárez Pérez¹, Leonardo Dalla Porta¹, María V. Sanchez-Vives^{1,2}

1 Systems Neuroscience, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain; 2 ICREA, Passeig Lluís Companys, Barcelona, Spain.

Contact: diego.morilla2001@gmail.com

The mammalian neocortex exhibits recurrent and rhythmic activity during physiological slow-wave sleep and under anesthesia. This global activity is highly synchronous and is characterized by the slow oscillation rhythm (SO), which alternates between periods of high neuronal activity (Up state) and silence (Down state) at a frequency of 0.3-1 Hz. The SO dynamic can be modulated under various experimental conditions, including the application of electric fields, pharmacological agents, and physical parameters such as temperature. Among these, temperature is particularly relevant, as it is a highly variable factor. Even though mammals are endothermic organisms capable of maintaining overall thermal homeostasis, both local and global temperature fluctuations occur, which can significantly influence neuronal activity and network behavior. Previous work demonstrated that raising temperature from 34°C to 40°C enhances cortical synchronization [1]. Furthermore, it has been measured that brain lesions lead to localized temperature increases around the damaged area [2].

In this work we studied the impact of local increases of temperature in an in vitro preparation of desynchronized cerebral cortex slices, while recording with a multielectrode array. For this investigation we used a novel probe that can locally increase the temperature in four locations. For monitoring, we used a high-resolution thermographic camera capable of spatiotemporal monitoring with 0.1°C precision. This set up allows us to concomitantly monitor and modulate temperature both temporally and spatially. Under these experimental conditions, we have observed that local temperature elevations enhance SO synchronization and increase the likelihood of a cortical region becoming the source of slow waves. This effect diminishes as the distance from the heated region increases. Taken together, these findings highlight temperature as a fundamental yet often underestimated regulator of cortical network dynamics.

Palabras clave: Slow oscillations, Temperature, Brain slice, Electrophysiology.

MECANISMOS NO CONVENCIONALES DE REGULACIÓN DE CNTNAP2 Y SU IMPACTO EN EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Lobete, Miguel¹; Polo, Sara¹, Cámara, Marta-Pilar¹; Martín-de-Saavedra, M. Dolores^{1,2}

¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Plaza Ramón y Cajal s/n, Ciudad Universitaria, 28040 Madrid, España; ²Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica, Universidad Complutense de Madrid, Plaza Ramón y Cajal s/n, Ciudad Universitaria, 28040 Madrid, España.

Contact: milobete@ucm.es

CNTNAP2 (Contactin-associated Protein-like 2) es una molécula de adhesión celular perteneciente a la superfamilia de las neurexinas, expresado en el sistema nervioso central y enriquecido a nivel sináptico. Variantes en el gen CNTNAP2 se han vinculado al trastorno del espectro autista (TEA) y otras condiciones del neurodesarrollo como epilepsia, discapacidad intelectual y trastornos del lenguaje. CNTNAP2 se regula mediante un proceso de proteólisis conocido como escisión de ectodominios, mediante el que una proteasa corta CNTNAP2 cerca del dominio transmembrana liberando un fragmento soluble (sCNTNAP2) al medio extracelular. sCNTNAP2 regula de la arborización dendrítica, la actividad de la ATPasa de membrana PMCA2 y la sincronía neuronal y sus niveles están disminuidos en el líquido cefalorraquídeo de personas con autismo.

El presente estudio desvela la presencia de sCNTNAP2 no solo a nivel extracelular, sino también a nivel intracelular. Se abordan dos hipótesis principales para explicar esta localización intracelular: una escisión extracelular seguida de internalización de sCNTNAP2 y una escisión mediada por proteasas intracelulares. Para investigar estas vías, se han empleado inhibidores farmacológicos y modelos celulares que permiten analizar el procesamiento de sCNTNAP2 y su posible alteración en variantes genéticas de CNTNAP2 asociadas al TEA. Finalmente, se ha estudiado como varían los niveles de sCNTNAP2 según la edad y el sexo y también en modelos *in vivo* de condiciones del neurodesarrollo.

Esta investigación busca ampliar el conocimiento sobre la regulación de CNTNAP2, aportando nuevas perspectivas sobre su función en la fisiología neuronal y su posible implicación en los trastornos del neurodesarrollo.

Palabras clave: Contactin-associated Protein-like 2, escisión de ectodominios, intracelular, trastorno del espectro autista.

PROPIEDADES NEUROPROTECTORAS Y ANTIOXIDANTES DE NUEVAS NITRONAS Y OXIMAS DERIVADAS DE ESTEROIDES EN UN MODELO DE ISQUEMIA CEREBRAL IN VITRO

Izquierdo-Bermejo, Sara^{1,2,3,4}; Chioua, Mourad⁵; López-Muñoz, Francisco⁴; Marco-Contelles, José Luis⁵; Oset-Gasque, María Jesús^{1,2,3}

1 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid; 2 Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica (IUN), Universidad Complutense de Madrid; 3 Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos de Madrid; 4 Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Camilo José Cela, Madrid; 5 Laboratorio de Química Médica, Instituto de Química Orgánica General (CSIC), Madrid

Contact: sizqui03@ucm.es

El ictus isquémico es la segunda causa de muerte a nivel mundial, pero las estrategias terapéuticas actuales son escasas y de limitada eficacia. No obstante, los avances en el conocimiento de su fisiopatología molecular han impulsado la búsqueda de agentes neuroprotectores capaces de modular distintos eventos de la cascada isquémica, con el objetivo de complementar los tratamientos disponibles. Entre estos agentes destacan las nitronas – por sus propiedades antioxidantes –, las oximas – por sus efectos antiapoptóticos y antiinflamatorios – y los esteroides neuroactivos con potencial neuroprotector y antioxidante.

En este trabajo evaluamos los efectos anti-necróticos, anti-apoptóticos y antioxidantes de tres nuevas nitronas (MC3, MC5 y MC7) y de cuatro nuevas oximas estructuralmente análogas (MC1, MC2, MC4 y MC6), derivadas de la etisterona, la mifepristona y la estanolona. Los ensayos se realizaron en cultivos de la línea celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y sometidos a un modelo in vitro de isquemia-reperfusión por privación de oxígeno y glucosa (OGD) y posterior reoxigenación (IR).

Nuestros resultados revelan que los nuevos compuestos derivados de esteroides presentan efectos neuroprotectores y antioxidantes sólidos, en general superiores a los de la colesteronitrona de referencia ChN2¹ y, puntualmente, también a los de la N-acetilcisteína (NAC). En términos globales, las nitronas tendieron a exhibir mayor potencia neuroprotectora y antioxidante que las oximas, observándose además cierta influencia del grado de conjugación molecular en sus efectos, particularmente en su capacidad anti-apoptótica. Concretamente, la nitrона derivada de la estanolona MC7 destacó por combinar un perfil neuroprotector equilibrado con un gran potencial antioxidante, lo que la señala como un candidato prometedor para futuros estudios en modelos de isquemia cerebral in vivo.

Palabras clave: ictus, estrés oxidativo, neuroprotección, nitronas

NEURONAS SENSORIALES PERIFÉRICAS DERIVADAS DE iPSC HUMANAS: UN MODELO INNOVADOR PARA LA ATAXIA DE FRIEDREICH

Baquero Ansón, Lorena^{1,2}; Roldán Lázaro, Marta^{1,2}; Noverques Cherme, Rita^{1,2}; Pallardó Calatayud, Federico^{1,2}; González Cabo, Pilar^{1,2}

1 Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Odontología. Universitat de València-INCLIVA, 46010 Valencia, España; 2 CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), 46010 Valencia, España

Contact: loban2@uv.es

La ataxia de Friedreich (FRDA) es un trastorno neurodegenerativo hereditario causado por una expansión patológica de tripletes GAA en el gen FXN, caracterizado por la pérdida progresiva de neuronas sensoriales periféricas, además de cardiomiopatía hipertrófica y otras complicaciones sistémicas. Pese a su gravedad, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes siguen sin esclarecerse. Los sistemas tradicionales *in vitro*, como líneas celulares inmortalizadas o ganglios de la raíz dorsal (DRG) de roedores, ofrecen una visión limitada de los procesos específicos de la enfermedad en humanos.

En los últimos años, las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) han surgido como una herramienta prometedora para modelar diferentes enfermedades. En este trabajo, establecemos un modelo humano de neuronas sensoriales periféricas derivadas de iPSC generadas a partir de fibroblastos de controles y de pacientes con FRDA (FXN-iSNs), preservando así la huella genética. Utilizando un protocolo adaptado de Saito-Díaz et al., conseguimos diferenciar iPSC en tres subtipos principales de neuronas sensoriales—nociceptivas, mecanorreceptivas y propioceptivas—dentro de un mismo cultivo. La caracterización mediante qPCR confirmó la expresión de marcadores específicos, validando la estrategia. Tras la diferenciación, se observó que la red axonal de las FXN-iSNs es menos densa y presenta una apariencia más desestructurada que la WT. Aunque los análisis funcionales están en curso, este modelo reproduce de manera fiel características clave de los DRG humanos en un contexto relevante para la enfermedad.

El modelo de iSNs derivadas de iPSC representa una plataforma sólida y fisiológicamente relevante para la FRDA. Su origen humano y la conservación del trasfondo genético específico ofrecen una aproximación más cercana a las neuronas de pacientes, lo que lo hace especialmente adecuado para estudiar mecanismos celulares, identificar dianas moleculares y explorar estrategias terapéuticas, con el potencial de aportar nuevos conocimientos sobre la progresión de la enfermedad y de acelerar el desarrollo de terapias dirigidas.

Palabras clave: ataxia de Friedreich; modelo celular; células madre pluripotentes inducidas; neurona sensorial periférica.

ENGINEERING DIRECTED AXONAL CONNECTIONS BETWEEN HUMAN BRAIN ORGANOIDS TO STUDY NEURAL CIRCUIT PHYSIOLOGY

Romero-Pérez, Rafael¹; Scordo, Giorgio²; Stančič, Brina¹; Emnéus, Jenny²; Ulecia- Morón, Cristina¹; Pérez-Pereira, Marta¹

¹*Centro de biología molecular Severo Ochoa (CBM), Autonomus University of Madrid (UAM), Madrid, Spain;* ²*Technical University of Denmark (DTU), Lyngby, Denmark.*

Contact: rromerop10@gmail.com/rromero@cbm.csic.es

The human brain undergoes a highly orchestrated during neurodevelopment, in which neural progenitors proliferate, migrate, and differentiate to form the intricate networks required for cognition, sensory processing, and motor control. Disruptions to these tightly regulated developmental pathways are central to many neurodegenerative and neuropsychiatric disorders. However, conventional experimental models, such as animal systems and two-dimensional cell cultures, struggle to capture the dynamic architecture and temporal complexity of human brain development.

Brain organoids (BOs), three-dimensional structures generated from human stem cells, have emerged as powerful tools to recapitulate key stages of human neurodevelopment, including region-specific patterning and synaptic maturation. Recent advances in assembloid technology have enabled spontaneous interactions between distinct brain-region organoids, yet these models often lack precise control over how developing neuronal circuits connect. Our study seeks to address this limitation by engineering guided inter-regional connectivity in BOs, maintaining the anatomical separation of discrete brain areas while directing axonal growth to model disease relevant developmental processes.

To achieve this, we produced patterned BOs from human induced pluripotent stem cells (iPSCs), specifically modeling dorsal forebrain cortex and striatum, regions critically implicated in neurological disorders. These organoids were equipped with optogenetic actuators, channelrhodopsin and halorhodopsin, enabling light-based modulation of neuronal depolarization and hyperpolarization. Functional validation was performed through calcium and chloride imaging, confirming precise optical control of neuronal activity.

Employing a custom-designed microfluidic platform, we generated “connectoids,” in which regionally specified BOs were bridged by directed axonal tracts. Over time, these constructs developed robust long-range connections, forming axonal bundles extending between 3- and 9-mm. Optical stimulation via channelrhodopsin elicited strong neuronal firing, while halorhodopsin activation induced reliable hyperpolarization, demonstrating effective bidirectional control of circuit dynamics.

This interconnected BO system provides a versatile and human-relevant platform for probing the mechanisms underlying neurological diseases and for testing potential therapeutics. By combining precise developmental patterning with tunable neural activity, our approach offers new opportunities to study the interplay between neurodevelopmental processes and disease progression.

Palabras clave: Brain organoids, neurodevelopment, connectivity, axonal growth

SIMPOSIO DE FISIOLOGÍA CARDIOVASCULAR



CITOTOXICIDAD DE HISTONAS CIRCULANTES EN CARDIOMIOCITOS HUMANOS: ESTUDIO DE LOS MECANISMOS DE MUERTE CELULAR POR FERROPTOSIS Y PIROPTOSIS

Mondaray, Gonzalo^{1,2}; Nacher-Sendra, Elena¹; Dolz-Andrés, Enric¹; Seco-Cervera, Marta¹; García-Giménez, José Luis¹; Giraldo, Esther²

1 Fundación para la investigación del hospital clínico de la comunidad valenciana (INCLIVA); 2 Universitat Politècnica de València (UPV)

Contact: gonzalomondaray26@gmail.com

La sepsis es un síndrome clínico caracterizado por una respuesta desregulada del huésped a una infección, pudiendo desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica que derive en un fallo multiorgánico. Diversos estudios han señalado a las histonas extracelulares (extH) como mediadores clave en el daño tisular asociado a esta patología. Las extH son liberadas de los neutrófilos en un proceso de defensa activo (NETosis) con el objetivo de eliminar a los patógenos, pero, a su vez, actúan como patrones moleculares asociados al daño celular (DAMPs), contribuyendo a la inflamación y activando rutas de señalización que resultan en la muerte celular. En este trabajo nos hemos centrado en un modelo celular de cardiomiositos humanos (AC-10) para identificar las vías implicadas en la muerte celular mediada por las histonas extracelulares. Se analizaron vías como la ferroptosis y la piroptosis mediante el estudio de proteínas reguladoras y citocinas inflamatorias, así como la activación de la respuesta antioxidante ante el estrés oxidativo. En este estudio se ha comprobado que las histonas extracelulares causan una disminución de la viabilidad celular e inducen apoptosis en cardiomiositos humanos AC10. Los resultados muestran que las histonas extracelulares incrementan el nivel de peróxidos intracelulares además de mediar un aumento de la expresión a nivel de transcripto de los RNA mensajeros de IL-1a e IL-1b en los cardiomiositos AC10, sugiriendo una posible activación de la vía de muerte celular por piroptosis.

Palabras clave: sepsis, ferroptosis, piroptosis, histonas extracelulares

EFFECTOS DEL BISFENOL S SOBRE LA REACTIVIDAD VASCULAR MESENTÉRICA: UN ESTUDIO PRELIMINAR EN RATAS WISTAR

Batista, Victor Rogério Garcia ^{1,3}, Fernandes, Alejandro Sayago ¹, Ribeiro, Ana Sofía Fernandes ², Zhou, Zhiyi¹, Teixeira, Giovana Rampazzo ³, Rodríguez, Medardo Vicente Hernández ¹, Fernandes, Vitor S. ¹.

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid, España;

²Departamento Enfermería, Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología. Universidad Complutense de

Madrid, España; ³Departamento de Educação Física, Faculdade de Ciências e Tecnologias, Universidade Estadual Paulista, Presidente Prudente, Brasil

Contact: garcia.batista@unesp.br

Los bisfenoles son compuestos sintéticos ampliamente utilizados en la industria del plástico, donde el bisfenol S (BPS) ha cobrado relevancia como sustituto del bisfenol A (BPA) tras las restricciones regulatorias. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el BPS podría estar asociado con cambios en la contractilidad cardiovascular comparables, o incluso mayores, a los observados con el BPA. En este estudio se evaluó su impacto en la reactividad vascular de arterias mesentéricas de ratas Wistar. Los animales recibieron BPS durante 30 días (5 µL/kg en etanol 99%, intraperitoneal). Tras el sacrificio, los vasos fueron aislados y montados en miógrafos para registrar la fuerza isométrica. Se realizaron curvas concentración–respuesta a fenilefrina (FE, 1nM–30µM) y al análogo de tromboxano U46619 (1nM–3µM). Sobre la contracción sostenida inducida por U46619 (1µM), se realizaron curvas de relajación a acetilcolina (ACh, 1nM–30µM) y al donante de óxido nítrico SNAP (10nM–30µM).

El BPS no alteró la vasoconstricción inducida por FE ni por U46619. En contraste, la ACh indujo mayor relajación en el grupo tratado con BPS respecto al control ($p=0,03$). La inhibición de la NO sintasa inducible (iNOS, 1400W, 10µM) redujo significativamente la respuesta a ACh en los animales expuestos a BPS ($p=0,04$), sin modificar la del grupo control. Asimismo, se observó un incremento en la relajación inducida por SNAP en el grupo BPS ($p=0,03$). Experimentos ex vivo demostraron que el BPS produjo relajación dependiente de la concentración de las arterias mesentéricas.

El BPS no modifica la contracción inducida por FE y U46619, pero potencia la vasodilatación mediada en parte por la vía del iNO y/o eNOS. El incremento de la respuesta vasodilatadora podría estar relacionada con procesos preinflamatorios relacionados con el BPS. Se necesitarán estudios futuros para evaluar los mecanismos detrás de la base molecular y la relevancia fisiopatológica.

Palabras clave: Bisfenol S, arterias mesentéricas, óxido nítrico, acetilcolina.

EFFECTOS SENOSTÁTICOS DE LA CANAGLIFLOZINA EN CÉLULAS MUSCULARES LISAS VASCULARES HUMANAS BAJO ESTRÉS INFLAMATORIO Y GLUCÉMICO

Cuadrado-Gómez, Ana^{1,2}; Vivar-García, Irene¹; Villacampa, Alicia^{1,2}; Parra-Moreno, Carmen M. 1,2; Berlanas, Diego^{1,2}; Gómez-Cerezo, Jorge^{2,3}; Peiró, Concepción^{1,2}; Carlos F. Sánchez-Ferrer^{1,2}

1 Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España. 1; 2 Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Paz (IdiPAz), Madrid, España 2; 3 Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, España 3.

Contact: ana.cuadrado@uam.es

Las gliflozinas son fármacos antidiabéticos empleados en el tratamiento de la Diabetes Mellitus (DM), una enfermedad de elevada prevalencia, y un reconocido factor de riesgo cardiovascular. Su acción hipoglucemiante se basa en la inhibición del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en los túbulos renales. Además, se ha descrito que la canagliflozina tiene efectos beneficiosos a nivel cardiovascular, aunque los mecanismos implicados no se comprenden por completo. El presente estudio evalúa si la canagliflozina actúa como agente senostático al modular la senescencia inducida por interleucina-1 β (IL1 β) y por glucosa en células de músculo liso vascular humano (VSMCs).

En ensayos *in vitro*, las VSMCs estimuladas con IL1 β (10 ng/mL) y cultivadas bajo condiciones de glucosa basal (5,5 mM) o elevada (22 mM) mostraron un aumento significativo de marcadores asociados a senescencia y de la actividad de β -galactosidasa. El tratamiento con canagliflozina (1 μ M) redujo estos efectos. El análisis bioenergético reveló que IL1 β y la glucosa elevada promovieron un cambio metabólico hacia la glucólisis en detrimento de la fosforilación oxidativa. Además, el consumo de glucosa, evaluado mediante un ensayo enzimático de glucosa oxidasa, se incrementó significativamente, incremento prevenido por la canagliflozina. Para indagar en este mecanismo, se estudió la expresión de transportadores de glucosa, detectándose GLUT1, SGLT1 y SGLT2, cuya localización y niveles se modificaron por la acción de la IL1 β y la glucosa elevada.

Estos resultados sugieren que la canagliflozina atenúa los efectos adversos de IL1 β y la hiperglucemia sobre VSMCs humanas, probablemente modulando tanto la senescencia como el metabolismo celular. Así, este fármaco parece comportarse como un agente senostático, con la regulación del metabolismo de la glucosa como mecanismo central, lo que podría explicar parte de sus efectos protectores cardiovasculares observados en pacientes diabéticos.

Palabras clave: cotransportador sodio-glucosa (SGLT), VSMCs (Vascular Smooth Muscle cells), canagliflozina, senostático

FUNCTIONAL EXPRESSION OF Kir2 AND K_{ATP} CHANNELS IN HUMAN PULMONARY ARTERY SMOOTH MUSCLE AND ENDOTHELIUM

Barreira, Bianca ^{1,2,3}, Morales-Cano, Daniel ^{1,2,3}, Moreno, Laura ^{1,2,3}, de Olaiz, Beatriz ⁴, Adão, Rui ^{1,2,3}, Cogolludo, Angel ^{1,2,3}, Perez-Vizcaino, Francisco ^{1,2,3}, Sancho, María ^{2,3,5,6}

¹ Department of Pharmacology and Toxicology, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.

² Centro de Investigación Biomédica en red Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, Spain.

³ Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain.

⁴ Department of Thoracic Surgery, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Spain.

⁵ Department of Physiology, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.

⁶ Department of Pharmacology, University of Vermont, Burlington, Vermont, USA.

Contact: biancabarreira@med.ucm.es

The resting membrane potential (V_M) of vascular cells critically determines arterial tone, by integrating multiple ionic conductances that regulate smooth muscle contractility and endothelial signaling. In human pulmonary arteries (PAs) however, the specific K⁺ channels that set V_M in smooth muscle cells (SMCs) and endothelial cells (ECs) remain poorly defined. Here, we examined whether strongly inwardly rectifying (Kir2) and ATP-sensitive (K_{ATP}) K⁺ channels are functionally present in human PASMCs and PAECs and assessed their potential contribution to arterial tone regulation. Patch-clamp electrophysiology, immunofluorescence, and wire myography were applied to freshly isolated cells and intact PAs. Ba²⁺-sensitive Kir2 currents with characteristic rectification properties were detected in both PASMCs and PAECs, consistent with robust Kir2.1/2.2 subunit expression. Correspondingly, BaCl₂ induced concentration-dependent contractions of PA rings and reduced acetylcholine-induced, endothelium-dependent relaxation, supporting a tonic vasodilatory role for Kir2 channels. K_{ATP} currents, activated by pinacidil and inhibited by glibenclamide or the Kir6.1/SUR-selective blocker PNU-37883A, were also observed in both cell types, alongside strong Kir6.1 and SUR2 subunit expression. In isolated PAs, pinacidil elicited concentration-dependent vasodilation that was significantly reduced by K_{ATP} channel blockade. These findings provide the first electrophysiological evidence of functional Kir2 and K_{ATP} channels in native human pulmonary vascular cells and demonstrate their modulatory influence on vascular tone, identifying them as key regulators and potential therapeutic targets in diseases characterized by altered V_M , such as pulmonary arterial hypertension.

Palabras clave: Pulmonary Artery, Potassium Channels, Kir2 and K_{ATP} Channels, Vascular Tone

PAPEL DEL EJE ALAMANDINA/MRGD EN LA PREVENCIÓN DE LA INFLAMACIÓN Y SENESCENCIA ENDOTELIAL INDUCIDAS POR IL-1 β

Berlanas Vicente, Diego^{1,2}; Romero González, Raquel¹; Villacampa Calvo, Alicia^{1,2}; Cuadrado Gómez, Ana^{1,2}; Parra Moreno, Carmen M.^{1,2}; Bartha, José Luís^{3,4}; López Sánchez, Francisco⁴; Sánchez Ferrer, Carlos F.^{1,2} y Peiró Vallejo, Concepción^{1,2}.

1. Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España; 2. Farmacología Vascular y Metabolismo (FARMAVASM), IdiPAZ, Madrid, España; 3. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España; 4. Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de La Paz, Madrid, España

Contact: diego.berlanas@uam.es

Las enfermedades cardiovasculares son una de las mayores causas de mortalidad, siendo el envejecimiento vascular su principal factor de riesgo y desempeñando la senescencia celular un papel crucial en este proceso. La alamandina es un heptapéptido de la rama protectora del sistema renina-angiotensina (SRA), con propiedades cardiovasculares protectoras que contrarrestan los efectos potencialmente dañinos del eje clásico.

Evaluamos el efecto de la alamandina en la prevención de inflamación y senescencia endoteliales, utilizando células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) tratadas con la citocina proinflamatoria interleucina-1 β (IL-1 β) (2,5 ng/ml) como modelo *in vitro* de estrés prosenesciente.

La alamandina (100 nM) previno la fase de activación el inflamasoma NLRP3 al reducir la expresión de NF- κ B, un regulador transcripcional clave; NLRP3, componente del inflamasoma; y pro-IL-1 β , precursor de IL-1 β . Asimismo, la alamandina atenuó la fase de activación del inflamasoma NLRP3 previniendo el aumento de caspasa-1 madura, la enzima convertidora de pro-IL-1 β ; IL-1 β madura, como producto final del inflamasoma; y la formación de agregados de proteína ASC, que detectados por inmunofluorescencia marcan el propio inflamasoma NLRP3 activo.

La alamandina también demostró tener un potencial antisenesciente al prevenir el aumento de marcadores asociados a senescencia como la actividad SA- β -galactosidasa; p16, marcador de parada del ciclo celular; y la expresión de mTOR, un regulador del metabolismo, proliferación y diferenciación celular. Además, la alamandina fue capaz de prevenir la adquisición del fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP) al inhibir la transcripción de CCL2, IL-6 e IL-8.

Estos efectos fueron parcialmente dependientes del receptor acoplado a proteína G relacionado con Mas, miembro D (MrgD), ya que se redujeron al inhibir el receptor con su antagonista específico D-Pro⁷-Angiotensina-(1-7) (1 μ M). Estos resultados sugieren que la alamandina puede ser una alternativa terapéutica para prevenir la inflamación y la senescencia vascular, atenuando así la progresión de enfermedades cardiovasculares asociadas al envejecimiento.

Palabras clave: Alamandina, IL-1 β , senescencia endotelial, inflamasoma NLRP3

PAPEL REGULADOR DE MIR-155 Y SOCS1 EN LA INFLAMACIÓN VASCULAR, LA EFEROCITOSIS Y LA ESTABILIDAD DE LA PLACA EN LA ATROSCLEROSIS DIABÉTICA

Herrero del Real, Isabel¹, Kavanagh, María^{1,2}, Prieto, Ignacio^{1,2}, Álvarez-Moreno, Raquel¹, Egido, Jesús^{1,2}, López-Franco, Óscar³, Gómez-Guerrero, Carmen^{1,2}.

¹ Laboratorio de Patología Renal, Vascular y Diabetes. IIS-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid (UAM); ² Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM); ³ Laboratorio de Medicina Traslacional. Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México.

Contact: isabel.herrero@uam.es

Antecedentes y objetivo: La diabetes acelera la aterosclerosis promoviendo una inflamación vascular persistente. MiR-155-5p es un regulador postranscripcional clave de genes inflamatorios, mientras que la proteína supresora Socs1 limita la inflamación mediada por factores de transcripción STAT. En este trabajo exploramos cómo el desequilibrio entre miR-155 y Socs1 contribuye a la progresión de la placa aterosclerótica en la diabetes.

Métodos: Ratones ApoE-/- con diabetes inducida mediante estreptozotocina se trataron con inhibidor de miR-155-5p o adenovirus de expresión de Socs1 o sus controles negativos. Se analizó la carga aterosclerótica y la expresión génica. In vitro, VSMC y macrófagos se transfectaron con mimético/inhibidor de miR-155, siRNA-Socs1 o plásmido Socs1.

Resultados: En ratones ApoE-/- (3-17 meses), la expresión de miR-155-5p aumentó en paralelo a la aterosclerosis, mientras que Socs1 mostró una correlación inversa. El tratamiento con inhibidor de miR-155 redujo el tamaño de las lesiones y las proporciones lípido/collágeno y macrófago/VSMC, indicadores de estabilidad de placa. Observamos una expresión reducida de citocinas y marcadores de macrófagos M1 y VSMC sintéticas, así como aumento de Socs1, marcadores M2 y contráctiles. La terapia génica con Socs1 redujo miR-155 y las lesiones. In vitro, el mimético de miR-155 o el silenciamiento de Socs1 activaron genes inflamatorios y cambios fenotípicos en macrófagos y VSMC, mientras que el inhibidor de miR-155 o sobreexpresión de Socs1 tuvieron efectos opuestos. Finalmente, identificamos a miR-155 como un regulador clave de la eferocitosis: in vivo, el inhibidor redujo MerTK soluble en placas, sugiriendo una mejor eliminación de células apoptóticas; in vitro, el mimético aumentó la liberación de MerTK por los macrófagos e inhibió su capacidad eferocítica.

Conclusión: La regulación recíproca entre miR-155 y Socs1 modula la inflamación vascular, cambios fenotípicos, eferocitosis y estabilidad de la placa. Modular este eje podría ser una alternativa para la enfermedad vascular asociada a la diabetes.

Palabras clave: aterosclerosis, diabetes, inflamación, microRNA

LA ENDOTELINA-1 ESTIMULA LA GENERACIÓN DE ROS MITOCONDRIALES E INHIBE LA RELAJACIÓN ARTERIAL RENAL PREGLOMERULAR MEDIADA POR NO

Mohamed, Mariam¹; Azcutia, Verónica¹; Muñoz, Mercedes¹; Prieto, Dolores¹

¹ Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, España.

Contact: mariamoh@ucm.es

La disfunción endotelial y el estrés oxidativo están estrechamente ligados a las complicaciones vasculares de la nefropatía asociada a la enfermedad metabólica, contribuyendo a la progresión de la enfermedad renal e incremento del riesgo cardiovascular. La endotelina-1 (ET-1) es un potente péptido vasoconstrictor cuyas acciones proinflamatorias y mitogénicas están aumentadas en la enfermedad metabólica, favoreciendo la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que interaccionan con el óxido nítrico (NO) e inducen disfunción endotelial. Si bien las acciones vasoconstrictoras de ET-1 han sido caracterizadas en la circulación renal preglomerular, su impacto sobre la función endotelial no se conoce.

Este estudio analizó el efecto de ET-1 sobre la relajación vascular dependiente de NO y la producción de ROS mitocondriales (mtROS) en arterias renales preglomerulares de rata. Se evaluó mediante miografía el efecto de la ET-1 sobre las relajaciones generadas por el donante de NO, SNAP. Paralelamente, la producción de mtROS se midió mediante fluorescencia con MitoSOX en tejido vascular y cortical renal. Para determinar los receptores implicados se usaron los antagonistas específicos BQ123 (ET_A) y BQ788 (ET_B), y para estudiar el papel de los mtROS se aplicó el antioxidante mitocondrial MitoTEMPO.

Los resultados mostraron que ET-1 aumenta significativamente la producción de mtROS y reduce las relajaciones inducidas por NO exógeno. Dichos efectos fueron revertidos por el bloqueo de los receptores ET_A y ET_B. Asimismo, el antioxidante mitocondrial MitoTEMPO restauró la relajación vascular y disminuyó el incremento de mtROS inducido por ET-1.

En conclusión, ET-1 contribuye a la regulación del tono vascular renal al inhibir las relajaciones mediadas por NO. Esto ocurre a través de un mecanismo dependiente de ET_A y ET_B, mediado por mtROS, limitando la acción vasodilatadora del NO. Estos hallazgos señalan la vía ET_A-mtROS como potencial diana terapéutica en patologías renales con compromiso vascular y disfunción endotelial.

Palabras clave: Endotelina, ROS mitocondriales, disfunción vascular, receptores ET_A y ET_B.

ESTUDIO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA NO INVASIVA EN LA ENFERMEDAD CORONARIA

de la Torre-Rodríguez, Sergio¹; Gutiérrez-Corral, Javier²; García-Blázquez, Zaira¹; Romero-Gómez, David¹; Luengo-Dilla, Rafael¹; Ortega-Hernández, Adriana¹; Gómez-Garre, Dulcenombre^{1,3}

¹ Grupo de Riesgo Cardiovascular y Microbiota, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid; ² Grupo de Enfermedades Infecciosas, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid; ³ Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid.

Contact: sergio.torre.externo@salud.madrid.org

Objetivos

Un número relevante de pacientes con sospecha de enfermedad coronaria remitido a coronariografía no presenta ni obstrucción ni disfunción de la microcirculación coronaria (DMC), lo que limita la utilidad diagnóstica del procedimiento invasivo. Puesto que la microbiota intestinal ha emergido como moduladora de la homeostasis cardiovascular, nuestro objetivo fue caracterizar la microbiota intestinal de estos pacientes, su asociación con citoquinas proinflamatorias y explorar su potencial como biomarcador no invasivo.

Métodos

Se estudiaron 74 pacientes y 14 controles sanos. En los pacientes, la obstrucción se diagnosticó como reserva fraccional de flujo (RFF) < 0.80 y la DMC como reserva de flujo coronario (RFC) < 2 . La microbiota se analizó mediante secuenciación del gen 16S rRNA. Se cuantificaron citoquinas proinflamatorias mediante Olink Flex y se elaboraron curvas ROC para analizar la capacidad predictiva de géneros bacterianos y citoquinas. Los datos se procesaron con R (versión 2025.05.0+496).

Resultados

Respecto a los controles sanos, los pacientes enviados a cateterismo presentaron una menor diversidad alfa y una disminución significativa de géneros (ej. Acidaminococcus, Blautia, Coprococcus; $p < 0.05$) caracterizados por la producción de ácidos grasos de cadena corta, asociada con un aumento de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-31RA). En los pacientes sin obstrucción ni DMC, se identificó un aumento de los géneros bacterianos *Fusobacterium*, *Lachnospiraceae* y *Limosilactobacillus*, una disminución de *Ruthenibacterium* y un aumento de IL-18 respecto a los pacientes con obstrucción y/o DMC. La combinación de *Limosilactobacillus* e IL-18 presentó una muy buena calidad predictiva del grupo de pacientes sin obstrucción ni DMC frente al resto de grupos (AUC = 0.735, AUC = 0.878, AUC = 0.776; $p < 0.05$).

Conclusiones

Nuestros resultados apoyan la existencia de un eje intestino-corazón y sugieren la utilidad de la microbiota intestinal como biomarcador no invasivo en pacientes sin alteraciones coronarias evidentes en el cateterismo, abriendo la puerta al desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas.

Palabras clave: biomarcador, enfermedad coronaria, inflamación, microbiota intestinal

SIMPOSIO DE FISIOLOGÍA ANIMAL I



ESPERANDO LA RECOMPENSA DE LA COMIDA: INTERACCIÓN DOPAMINA-GHRELINA EN PECES

Azaoum Salhi, Houda; Herrera-Castillo, Lisbeth; de Pedro Ormeño, Nuria; Isorna Alonso, Esther.

Grupo de investigación Neuroendocrinología de peces, Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Complutense

Contact: houdaaza@ucm.es

La actividad anticipatoria al alimento (FAA) es un incremento de la locomoción que ocurre en las horas previas a una comida cuyo horario es predecible. Este comportamiento, observado en distintos vertebrados, se ha vinculado con estados similares a la ansiedad relacionados con la búsqueda de recompensa. Aunque el papel modulador de la ghrelina en la FAA se ha postulado previamente, su interacción con la ansiedad y el sistema dopaminérgico aún no se comprende completamente. El objetivo de este estudio fue analizar la implicación de la dopamina en la ansiedad generada durante la FAA y su posible interacción con la ghrelina en este proceso. Para ello, se utilizó un teleósteo como modelo experimental, el carpín (*Carassius auratus*) y se aplicaron pruebas comportamentales de ansiedad (campo abierto y blanco-negro) tras la administración de antagonistas dopaminérgicos de tipo D1 (SCH23390) o tipo D2 (Sulpirida) solos o con ghrelina, antes y después de la FAA. Durante la FAA, ambos antagonistas redujeron el comportamiento ansioso en los carpines, destacando el antagonista D2. Tras la FAA, la administración de ghrelina indujo un efecto ansiogénico, disminuyendo la exploración en zonas aversivas y reproduciendo un patrón conductual similar al observado de forma natural durante la FAA. Este efecto fue claramente revertido por el antagonista D2, mientras que el D1 no mostró resultados significativos. Estos hallazgos sugieren que la ghrelina podría inducir ansiedad mediante la activación del sistema dopaminérgico, con un papel destacado del receptor D2. En conjunto, los resultados respaldan el uso de la FAA como modelo válido para estudiar el componente motivacional asociado a la ingesta como parte del control hedónico de ésta. Además, se plantea que, al igual que en mamíferos, los peces podrían contar con un circuito funcionalmente análogo al mesolímbico, en el que la interacción entre ghrelina y dopamina regula la búsqueda de recompensa.

Palabras clave: Actividad anticipatoria al alimento, ansiedad, tigmotaxia, escototaxia

INFLUENCIA DE NIVELES ELEVADOS DE FÓSFORO EN EL PROTEOMA DEL CUÁDRICEPS EN UN MODELO MURINO DE ENVEJECIMIENTO

Sanz-Zamora, Javier¹, Bravo, SB², Pena, C², Martos-Elvira, María¹, Moreno-Piedra, Ariadna^{1,3}, Guerrero-Méndez, Alberto¹, Gómez-Maroto, Edurne⁴, López-Ongil, Susana⁴, Olmos-Centenera, Gemma¹, Ruiz-Torres, María Piedad¹

1 Departamento de Biología de Sistemas, Unidad de Fisiología, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares; 2 Proteomic Unit, Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, 15705 A Coruña, Spain; 3 Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS); 4 Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

Contact: javier.sanzz@uah.es

La sarcopenia es una enfermedad caracterizada por una reducción progresiva de la masa y función muscular. Estudios previos del grupo de investigación señalan la relevancia que tiene en esta enfermedad el aumento de los niveles de fósforo sérico o hiperfosfatemia asociado al envejecimiento en ratones, así como la mejora de los signos de sarcopenia al recibir una dieta hipofosfatémica. El objetivo de este trabajo es evaluar las diferencias en los patrones de expresión proteica en el músculo durante el envejecimiento y la restricción de fósforo en la dieta.

Se empleó un modelo murino de sarcopenia basado en el envejecimiento, estratificado siguiendo criterios de relevancia clínica y traslacional. Se emplearon ratones C57BL6 divididos en tres grupos: jóvenes (5 meses de edad), viejos (24 meses de edad) alimentados con una dieta estándar y viejos alimentados con una dieta hipofosfatémica durante los últimos 3 meses de vida. Se analizaron los proteomas de cuádriceps procedentes de 3 animales de cada grupo mediante el uso de dos técnicas de proteómica no dirigida: SWATH-DIA y DDA.

El proteoma de los ratones viejos mostró una disminución de proteínas implicadas en la respiración aerobia, así como un aumento de chaperonas del retículo endoplásmico, respecto a los jóvenes. La administración de la dieta hipofosfatémica en los animales viejos logró una mejoría de los criterios de sarcopenia respecto a aquellos que recibieron la dieta estándar. Además, modificó la expresión de proteínas relacionadas con diferenciación y regeneración muscular, pudiendo estar relacionadas con el mejor estado físico de los animales.

En conclusión, el envejecimiento conlleva un deterioro de la función muscular, afectando a los sistemas de obtención de energía y la regulación de la proteostasis del músculo. Además, la dieta baja en fósforo mejora la condición sarcopénica de los ratones viejos, modificando la expresión de proteínas que podrían suponer nuevas dianas terapéuticas.

Palabras clave: Envejecimiento, Sarcopenia, Hiperfosfatemia, Proteómica

RESTRICCIÓN DE METIONINA Y ENVEJECIMIENTO: EFECTOS EN LA MODULACIÓN DE LA REPARACIÓN DEL ADN POR ESCISIÓN DE BASES (BER)

Villena Collado María Victoria; López Torres Mónica; Sánchez-Román Rojas Inés.

Grupo de investigación *Fisiología del estrés inflamatorio y oxidativo*, Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Facultad de ciencias Biológicas, Universidad Complutense.

Contact: Mville03@ucm.es

La restricción calórica es la manipulación mejor conocida que aumenta la longevidad y disminuye la acumulación de daño oxidativo en numerosos organismos, aunque se asocia con una disminución en su crecimiento. La restricción de proteínas en la dieta y en concreto la restricción de la metionina han demostrado ejercer efectos beneficiosos sobre la longevidad en roedores similares en parte a los de la restricción calórica sin producir efectos negativos. La restricción de metionina en dieta disminuye la producción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la acumulación de daño oxidativo. Sin embargo, se desconoce si esta intervención es capaz de modificar la actividad de la vía de reparación del ADN por escisión de bases (*Base Excision Repair*, BER), contribuyendo así al descenso del daño oxidativo al ADN.

En el presente estudio se evaluaron los efectos de la edad y la dieta restringida en metionina al 40% sobre la expresión génica de enzimas clave de la vía BER en corazón de ratas Wistar, de 6 y 24 meses de edad. Nuestros resultados mostraron que la restricción de metionina aumentó la expresión génica de la glicosilasa Ogg1 y la ligasa, Lig3, además de observarse una tendencia de aumento en el caso de la polimerasa β y la polimerasa γ en el grupo de ratas viejas restringidas en metionina con respecto al grupo de ratas jóvenes control. A su vez, también se observó una disminución de la expresión génica de la enzima antioxidante Sod2 en las ratas viejas restringidas respecto a las ratas jóvenes control. Estos resultados ponen de manifiesto que la restricción de metionina podría modular la expresión génica de las enzimas de la vía BER y este efecto podría estar combinándose con la reducción en la producción de ROS, aportando un doble mecanismo protector de la dieta restringida en metionina.

Palabras clave: Envejecimiento, restricción de metionina, reparación del ADN, daño oxidativo.

IMPACTO DEL *WEIGHT CYCLING* EN LA RESPUESTA DE ESTRÉS/ANSIEDAD Y EL PERFIL INFLAMATORIO: EVIDENCIA DE UNA “MEMORIA OBESOGÉNICA INFLAMATORIA”

Navarro, María del Carmen¹; Martín-Cordero, Leticia¹; Otero, Eduardo¹; Francisco-Morcillo, Javier²; Gálvez, Isabel¹; Hinchado, María Dolores¹; Ortega, Eduardo¹

¹Grupo de Investigación en Inmunofisiología, Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE), 06006 Badajoz, España; ²Departamento de Anatomía, Biología Celular y Zoología, Facultad de Ciencias, Universidad de Extremadura, 06006 Badajoz, España.

Contact: cnavarropz@unex.es

La obesidad se asocia con disfunciones metabólicas, inflamatorias y neuroconductuales. Aunque la pérdida de peso inducida por dieta es una estrategia frecuente, no está claro si todas las alteraciones derivadas de la obesidad se revierten tras alcanzar el normopeso. Además, la falta de adherencia a dietas puede conducir al denominado *weight cycling* o dieta yo-yo, caracterizada por sucesivos ciclos de ganancia y pérdida de peso. Este fenómeno se ha vinculado con efectos perjudiciales para la salud, aunque sus consecuencias a largo plazo siguen siendo poco conocidas.

El objetivo de este estudio fue evaluar, junto al perfil metabólico glucémico y lipídico, el impacto del *weight cycling* en la respuesta sensoriomotora, de estrés/ansiedad e inflamatoria en ratones C57BL/6J. El grupo control recibió una dieta estándar durante todo el protocolo, mientras que el grupo experimental fue sometido a dos ciclos alternos de consumo de dieta hiperlipídica (engorde) y dieta estándar (adelgazamiento) durante la vida adulta, hasta finalizar el protocolo experimental con 80 semanas de edad.

A pesar de alcanzar un peso final y un perfil metabólico similares al de los animales delgados del grupo control, los ratones sometidos a *weight cycling* mostraron una peor capacidad sensoriomotora, un incremento en los niveles de ansiedad y un estado inflamatorio persistente (perfil pro-inflamatorio de macrófagos y mayor infiltración en tejido adiposo), el cual hemos denominado “memoria obesogénica inflamatoria”. Este concepto refleja que la obesidad deja una huella inmunológica que perpetúa un perfil proinflamatorio incluso tras la normalización del peso y de los parámetros metabólicos. Esta inflamación residual podría estar contribuyendo al deterioro sostenido de la salud mental y otras alteraciones de la función cerebral como el equilibrio y coordinación asociados a la obesidad. Así, el *weight cycling* no solo comprometería la capacidad motora y el comportamiento, sino que consolidaría un estado inflamatorio crónico que acabarían perpetuando las secuelas de la obesidad.

Palabras clave: obesidad, memoria obesogénica inflamatoria, dieta yo-yo, ansiedad.

EFFECTOS DE LA INGESTA DE LOS ADITIVOS ACESULFAMO K Y ROJO ALLURA AC SOBRE LA CONDUCTA, INMUNIDAD Y ESTRÉS OXIDATIVO EN RATONES

Baca Muñoz, Adriana^{1,2} Joyera Sandoval, Noelia¹; Félix Escalera, Judith^{1,2}; Requena Rolania, Teresa³; De la Fuente del Rey, Mónica^{1,2}; Martínez de Toda Cabeza, Irene^{1,2}

1. Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología (Unidad de Fisiología Animal). Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense de Madrid, España; 2. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (i+12), Madrid, España; 3. Departamento de Biotecnología Alimentaria y Microbiología, Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación CIAL-CSIC, Madrid, España.

Contact: Adriabac@ucm.es

El uso de aditivos alimentarios se ha incrementado notablemente en la industria alimentaria. Entre los más utilizados destacan el edulcorante Acesulfamo K (ACE-K) y el colorante Rojo Allura AC (ARAC), ambos compuestos aromáticos con grupos sulfonados que favorecen su estabilidad y biodisponibilidad, pero que pueden interactuar con la microbiota intestinal y afectar al funcionamiento de los sistemas homeostáticos.

Por ello se quiso investigar el efecto del consumo de ACE-K o ARAC sobre el comportamiento, la función inmunitaria y el estrés oxidativo en ratones machos y hembras jóvenes (2 meses de edad). Se conformaron tres grupos experimentales (N=10 por grupo, en ambos sexos): un grupo que consumió ACE-K (30 mg/kg/día), otro ARAC (7 mg/kg/día) y otro que recibió el mismo volumen de agua (control), durante dos semanas.

Posteriormente, se realizaron pruebas conductuales para valorar la actividad exploratoria, coordinación y ansiedad. En leucocitos peritoneales se analizaron parámetros inmunitarios, como la linfoproliferación en respuesta a Concanavalina A (ConA) y Lipopolisacárido (LPS) y la actividad citotóxica *natural killer* (NK), así como marcadores de estrés oxidativo (concentración de glutatión reducido (GSH), glutatión oxidado (GSSG) y la relación GSSG/GSH).

Los resultados mostraron que los ratones que consumieron ACE-K tenían una menor exploración en ambos sexos, una menor linfoproliferación inducida por ConA en machos y por LPS en ambos sexos y una menor concentración de GSH en machos. En los ratones que consumieron ARAC se observó una menor exploración y mayor ansiedad en ambos sexos, así como una menor actividad NK en machos y una mayor concentración de GSSG y del cociente GSSG/GSH en hembras.

En conclusión, los resultados demuestran que tanto el ACE-K como el ARAC inducen alteraciones conductuales, inmunitarias y redox, que pueden favorecer la morbilidad, lo que sugiere la necesidad de reevaluar su seguridad fisiológica.

Palabras clave: Aditivos, conducta, inmunidad, estrés oxidativo

EFFECTOS DE UNA DIETA BAJA EN FÓSFORO EN PARÁMETROS RELACIONADOS CON LA SARCOPENIA EN RATONES HEMBRA ENVEJECIDOS

Moreno Piedra, Ariadna^{1,2}; Martos Elvira, María²; Sanz Zamora, Javier²; Guerrero Méndez, Alberto²; Gómez Maroto, Edurne³; García Villoria, Sergio^{1,2}; Ruiz Torres, María Piedad^{1,2}; Alcalde Estévez, Elena².

1 Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal (FIBioHRC), 28034, Madrid, España; 2 Universidad de Alcalá, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Dpto. de Biología de Sistemas, Alcalá de Henares, Madrid, España; 3 Unidad de Investigación de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, 28805, España.

Contact: ariadna.moreno@uah.es

La pérdida progresiva de masa y función muscular con la edad, conocida como sarcopenia, se ha asociado con la hiperfosfatemia relacionada con el envejecimiento. Estudios en ratones macho han demostrado que una dieta baja en fósforo mejora la masa, fuerza y calidad muscular, así como el rendimiento físico. Dada la relevancia de garantizar una adecuada representación de hembras en la investigación, en este trabajo se evalúa si estos efectos son reproducibles en ratones hembra envejecidos.

Se utilizaron ratones C57BL6 hembra de 6 meses (jóvenes), 24 meses (viejos) y 24 meses alimentados durante los últimos 3 meses con una dieta baja en fósforo (viejos-dieta). Se tomaron medidas de la masa de los músculos gastrocnemio y tibial, se evaluó la fuerza mediante un test de agarre y el rendimiento físico mediante una prueba en barra estática y el análisis de la marcha. Los resultados en hembras fueron comparados con los datos ya publicados en machos sometidos a la misma dieta.

La masa del músculo gastrocnemio disminuyó con la edad, lo que se previno parcialmente con la dieta, mientras que el peso del tibial no mostró diferencias significativas entre grupos. La fuerza fue menor en los animales viejos y mejoró en los que recibieron la dieta restringida en fósforo. En la prueba de la barra estática, los ratones hembra envejecidos tardaron más en orientarse, parámetro que mejoró con la dieta. Finalmente, el tiempo de transición, la velocidad y la anchura y longitud de la pisada no mostraron diferencias notables entre grupos.

La administración de una dieta baja en fósforo mejora la fuerza muscular, la masa del gastrocnemio y la coordinación motora en ratones hembra envejecidos. Los resultados presentan un perfil similar al observado en machos, reforzando el papel del fósforo en la progresión de la sarcopenia asociada al envejecimiento.

Palabras clave: hiperfosfatemia, sarcopenia, ratones hembra, envejecimiento.

SIMPOSIO DE FISIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO Y SISTEMA INMUNE



FORMULACIONES TÓPICAS DE EXTRACTO DE HOJA DE OLIVO, PROPIEDADES ANTIOXIDANTES, ANTIMICROBIANAS Y ENSAYOS DE CALIDAD

Cano-Cortés Pérez, Pilar¹; Bernal Barrero, Irene², Arbonés, Nuria¹, Payet, Camille Angèlique¹, Redondo Flórez, Laura¹, Pérez Blázquez, Laura¹

1 Departamento de Farmacia y Nutrición, Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, Madrid, España; 2 Innovative Seed Lab, Departamento de Biociencias, Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, Madrid, España

Contact: pccanocortesp@gmail.com

Este trabajo se centra en la formulación y evaluación de productos cosméticos tópicos enriquecidos con polifenoles extraídos de la hoja de olivo (*Olea europaea*), con el objetivo de beneficiarlos de sus propiedades antioxidantes y antimicrobianas. El estrés oxidativo, proceso estrechamente ligado al envejecimiento celular, se evaluó mediante un ensayo *in vitro* en fibroblastos murinos (NIH-3T3). La inducción de daño oxidativo con tert-butil hidroperóxido se analizó por citometría de flujo utilizando la sonda fluorescente DCFH, observándose una reducción significativa en la acumulación de especies reactivas de oxígeno en presencia de extracto.

Para la obtención del extracto se utilizó un método de extracción asistido por ultrasonidos, que permitió una extracción eficiente y sostenible de polifenoles, compuestos bioactivos presentes en la hoja, minimizando su degradación térmica y el uso de solventes perjudiciales. Se desarrollan dos tipos de formulaciones dermocosméticas de fase externa oleosa: un oleogel y un bálsamo labial tipo gloss, incorporando el extracto en la fase acuosa a temperaturas controladas para preservar sus propiedades.

Se llevó a cabo una caracterización integral de las formulaciones, evaluando parámetros físicos y organolépticos como pH, signo de la emulsión, extensibilidad, textura, color, olor y homogeneidad. Además, se realizaron estudios de estabilidad microbiológica para comprobar la capacidad antimicrobiana del extracto frente a la versión base de cada producto.

Los resultados obtenidos mostraron que las formulaciones con extracto mantuvieron una estabilidad adecuada y presentaron posible actividad antioxidante. Este estudio destaca la posibilidad de incorporar subproductos del olivo en formulaciones cosméticas naturales, promoviendo la sostenibilidad y contribuyendo a los Objetivos de Desarrollo Sostenible, especialmente en salud y producción responsable.

Palabras clave: Hoja de olivo, One Health, dermocosmética, antioxidante

ESTUDIO DE LA VÍA CGAS-STING EN LA SENESCENCIA INDUCIDA POR LA TETRAPLOIDÍA EN MEF BAK KO

Neira-Arranz, Antonio¹; Ugarte-López, Ángel¹; de la Puente-Aldea, Juan²; Barriuso, Daniel^{*2}; Senovilla, Laura^{*2}

1 Universidad de Valladolid; 2 Instituto de Biomedicina y Genética Molecular (IBGM), CSIC – Universidad de Valladolid.

* Co-senior autores

Contact: antonio.neira@estudiantes.uva.es

La familia de proteínas BCL2 es conocida por su papel en la regulación de la vía intrínseca (mitocondrial) de la apoptosis, ya sea favoreciéndola (proteínas proapoptóticas) o suprimiéndola (proteínas antiapoptóticas). Curiosamente, las células con deficiencia de BAX y BAK, dos proteínas proapoptóticas que facilitan la vía intrínseca de la apoptosis, no pueden proliferar tras la exposición a agentes tetraploidizantes, ya que entran en senescencia. En este trabajo, se ha evaluado la contribución de la vía cGAS-STING a la senescencia inducida por el agente tetraploidizante nocodazol en fibroblastos embrionarios de ratón (MEF) deficientes (KO) en las proteínas proapoptóticas Bax, Bak y Bok, en comparación con los MEF de tipo salvaje (WT). Para ello, se analizó la activación de los componentes de la vía cGAS-STING mediante inmunotransferencia e inmunofluorescencia. Los datos obtenidos en los MEF Bak KO sugieren que la exposición a nocodazol activa a cGAS en las primeras etapas, seguida de la activación de STING y una translocación aumentada de NFB en las últimas etapas. Los resultados obtenidos en el resto de los MEF (WT, Bax KO y Bok KO) son menos interpretables. En conjunto, los resultados ponen de manifiesto que la implicación de Bax, Bak y Bok en este proceso es diferenciada. No obstante, también indican que la ausencia de Bak sensibiliza a las células frente a la senescencia mediada por la vía cGAS-STING, lo que subraya su relevancia como barrera frente a la inestabilidad genómica. La modulación de esta vía podría representar un enfoque terapéutico prometedor contra el cáncer.

Palabras clave: cGAS-STING, senescencia, proteínas proapoptóticas, tetraploidía

CLONAL HETEROGENEITY AND FUNCTIONAL PROGRAMMING OF NEUTROPHILS IN INFLAMMATORY RESPONSES

Arenas Cerro, Francisco J.^{1,2}; Crainiciuc, Georgiana³; Eduardo Otero^{1,2}; Benedito, Rui⁴; Hidalgo, Andrés^{3,5} and Palomino-Segura, Miguel^{1,2}

¹ Immunophysiology Research Group, Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE), Badajoz, Spain; ² Department of Physiology, Faculty of Sciences, University of Extremadura, Badajoz, Spain; ³ Area of Cell and Developmental Biology, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid (Spain); ⁴ Molecular Genetics of Angiogenesis Group, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid (Spain); ⁵ Vascular Biology and Therapeutics Program and Department of Immunobiology, Yale University School of Medicine, New Haven, United States of America.

Contact: farecer@unex.es

Neutrophils have long been considered a uniform population of short-lived effector cells with the main function to rapidly respond against infections and tissue injury. However, recent studies demonstrate that neutrophils exhibit morphological, kinetic, and functional diversity, forming specialized subsets that contribute to both physiological processes and pathological conditions. Due to limitations of single-cell transcriptomics, our group established an innovative intravital microscopy-based methodology. This technique allowed us to directly study neutrophil dynamics in the bloodstream during vascular inflammation and to uncover distinct behavioural subpopulations. This raised a central question: is neutrophil heterogeneity genetically imprinted during maturation, or is it instead shaped by environmental cues and local signals? To address this, we generated a mosaic reporter mouse driven by *Mrp8^{CRE}*, enabling clonal labelling of neutrophils with up to 12 distinct fluorescent combinations. Using this system, we observed that certain clones preferentially localize to specific tissues, whereas others expand selectively under defined inflammatory settings, including TLR2-driven inflammation, TLR4-driven inflammation, tumor-associated contexts and other pathogenic scenarios. To further demonstrate clonal organization, we intraperitoneally injected selective TLR agonists and TNF ζ in *Mrp8^{CRE}* mosaic reporter mice to map neutrophil clone-specific responses to distinct inflammatory pathways. In parallel, we performed functional assays—ROS production, NETosis, phagocytosis, and chemotaxis—to reveal possible correlations between inflammatory context and functional specialization. Next, we will perform transcriptomic and epigenetic analyses to figure out the molecular programs governing neutrophil clonal heterogeneity. Ultimately, these insights may provide knowledge for developing therapies that selectively suppress pathogenic subsets while preserving protective immune functions, with broad implications for inflammatory diseases such as cancer, cardiovascular disorders and obesity as well as other inflammatory disorders.

Palabras clave: Neutrophil, heterogeneity, mosaic model, inflammation

CAMBIOS EN LOS PATRONES DE METILACIÓN PARA LA ESTRATIFICACIÓN Y MONITOREO DE SUBTIPOS DE GRAVEDAD DE SEPSIS

Cánovas-Cervera, Irene^{1,2,3}; Nacher-Sendra, Elena^{1,2,3}; Ferrando, Carolina^{2,4}; Agúndez, Ana Belén⁵; Ibáñez-Cabellos, José Santiago^{1,2}; Dolz-Andrés, Enric^{1,2}; Ros-Valverde, Francisco^{2,4}; Bolado, David^{2,4}; Quevedo, Beatriz^{2,4}; García-Fernández, Georgia^{2,4}; Carbonell, Nieves^{2,4}; Mena-Mollá, Salvador¹; Pallardó, Federico V.^{1,2,3}; García-Giménez, José Luis^{1,2,3}

1 Departamento de Fisiología, Facultat de Medicina i Odontologia, Universitat de València, Valencia, España; 2 INCLIVA Instituto de Investigación Sanitaria, Valencia, España; 3 Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER-ISCIII), Madrid, España; 4 Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España; 5 EpiDisease S.L., Parc Científic de la Universitat de València, Valencia, España.

Contact: icanovas@incliva.es

La sepsis es una desregulación de la respuesta del huésped frente a una infección, que provoca daño en tejidos y órganos, derivando en fallo multiorgánico y muerte. Sin embargo, existe mucha heterogeneidad entre los pacientes, con diversos tipos de subdiagnósticos y por tanto mayor complicación al seleccionar y administrar el tratamiento adecuado. Recientemente, se ha descrito un subgrupo de pacientes diagnosticados con “Síndrome de Inflamación persistente, catabolismo e inmunosupresión” (PICS), que experimentan estancias prolongadas en UCI y son más vulnerables a reinfecciones y reingresos en la UCI en las semanas y meses posteriores al episodio séptico.

Nuestra investigación se centra en determinar nuevos biomarcadores que ayuden en la estratificación del paciente para proporcionar el tratamiento adecuado en el momento adecuado. Después de una estancia prolongada en UCI, se postula que los pacientes experimentan cambios en los patrones de metilación en sus células inmunes, propiciando la mayor incidencia en complicaciones futuras.

Se obtuvieron muestras de PBMCs a partir de la sangre periférica de los pacientes sépticos en UCI, clasificándolos posteriormente a su alta en PICS o No PICS. Se obtuvo muestra a diferentes tiempos: en las primeras 24h de ingreso en UCI y después de 14 días ingresados. Mediante el array de metilación EPIC 850K y análisis bioinformáticos, se ha evaluado el patrón de metilación diferencial del ADN, viendo diferencias tras la estancia prolongada del paciente. Además, se observaron diferencias entre pacientes PICS y No PICS al ingreso en UCI, abriendo la posibilidad de una clasificación temprana de los pacientes con mayor probabilidad de largas estancias en UCI.

Estos resultados muestran como la determinación al ingreso y monitorización de los patrones de metilación de los pacientes puede ser una herramienta útil para proporcionar una medicina personalizada para el paciente séptico en UCI, combatiendo la heterogeneidad intrínseca del síndrome.

Palabras clave: sepsis, metilación, PICS, pronóstico

VESÍCULAS EXTRACELULARES DE CÉLULAS MADRE DEL TEJIDO ADIPOSO DE RATONES JÓVENES REDUCEN ALTERACIONES METABÓLICAS HEPÁTICAS ASOCIADAS AL ENVEJECIMIENTO EN RATONES DE EDAD AVANZADA

Huete-Acevedo, Javier^{1,2}; Arnal-Forné, Marta¹; De Santiago-Montesinos, José¹; Más-Bargues, Cristina¹; Sanz-Ros, Jorge²; Borrás Consuelo¹

1 Grupo de Investigación MiniAging, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, CIBERFES, INCLIVA, Avenida Blasco Ibáñez, 15, Valencia, España; 2 Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, 94305, USA

Contact: javier.huete@uv.es

Durante el envejecimiento surgen alteraciones metabólicas que contribuyen al deterioro hepático. Este estudio evaluó el efecto de vesículas extracelulares (VEs) procedentes de células madre del tejido adiposo (CMTAs) de ratones jóvenes sobre marcadores de envejecimiento hepático en un modelo murino.

Se trataron ratones C57BL/6J de edad avanzada (20–22 meses) con dos dosis de VEs aisladas por ultracentrifugación diferencial del sobrenadante de cultivo de CMTAs de ratones jóvenes (3–6 meses). Treinta días después de la primera administración se realizó un test de tolerancia a la glucosa (TTG); los animales fueron sacrificados y se recogieron plasma e hígado de ratones tratados, no tratados y jóvenes. La señalización de la insulina en hígado se analizó por Western blot cuantificando la fosforilación de AKT y GSK3β. Los niveles hepáticos de TNF-α e IL-6 se cuantificaron por ELISA. La acumulación lipídica en secciones hepáticas se visualizó con LipidTOX y las imágenes se adquirieron mediante microscopía confocal (Olympus FV1000). Los parámetros plasmáticos (colesterol y ácidos biliares) se determinaron con el analizador Skyla-VB1.

A los 30 días de la primera dosis, los ratones de edad avanzada tratados mostraron una disminución del área bajo la curva en el TTG frente a los de edad avanzada no tratados. Este resultado se asoció a un aumento de la fosforilación de AKT y GSK3β en el hígado. Se observó una reducción de la inflamación hepática, reflejada en niveles más bajos de IL-6 y TNF-α, y una menor acumulación de lípidos en el hígado. Además, los animales de edad avanzada tratados presentaron mejores parámetros plasmáticos (colesterol, ácidos biliares y globulina).

Las VEs derivadas de CMTAs de ratones jóvenes redujeron los marcadores del envejecimiento hepático en ratones de edad avanzada.

Palabras clave: Envejecimiento, Vesículas extracelulares, Metabolismo, Células madre mesenquimales

IMPACTO DE LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES SOBRE LA CICATRIZACIÓN CUTÁNEA EN UN MODELO IN VITRO DE FIBROBLASTOS SENESCENTES

Arnal-Forné M.¹, Giner-Pérez de Lucia M.¹, Huete-Acevedo J.¹, Mas-Bargues C.¹, Borrás C.¹

¹ Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia

Contact: marta.arnal@uv.es

El envejecimiento es un proceso fisiológico y multifactorial que compromete la funcionalidad de diversos órganos y tejidos, entre ellos la piel. El envejecimiento cutáneo impacta negativamente en la cicatrización de heridas, principalmente por la disfunción de los fibroblastos senescentes, que exhiben menor capacidad de proliferación, migración y síntesis de matriz extracelular. Dado que la alteración de la comunicación intercelular constituye uno de los "hallmarks" del envejecimiento, las vesículas extracelulares (VEs) constituyen una alternativa terapéutica prometedora para la regeneración tisular. Este estudio evaluó el efecto de la senescencia sobre la reparación de heridas y el potencial de las VEs para revertir dicho deterioro en un modelo *in vitro* de fibroblastos humanos envejecidos.

Se cultivaron fibroblastos dérmicos humanos jóvenes, a los cuales se indujo senescencia mediante palbociclib, inhibidor selectivo de CDK4/6. El fenotipo senescente se confirmó por citometría de flujo, evaluando la expresión de β -galactosidasa asociada a senescencia. Paralelamente, se aislaron VEs derivadas de células madre mesenquimales de tejido adiposo de ratones jóvenes (ADSCs) y se aplicaron a fibroblastos senescentes. La cicatrización se estudió mediante un ensayo de raspado en monocapa celular, analizando el cierre de la herida en tres condiciones experimentales: fibroblastos control, fibroblastos tratados con palbociclib y fibroblastos tratados con palbociclib + VEs. La migración celular se monitorizó fotografías a distintos tiempos post-raspado.

Los fibroblastos senescentes presentaron una reducción significativa en proliferación y migración, confirmando la alteración funcional inducida por la senescencia. No obstante, la administración de VEs derivadas de ADSCs mejoró parcialmente dichas funciones, evidenciando un efecto restaurador.

Los resultados sugieren que las VEs tienen potencial terapéutico para modular la senescencia celular y mejorar la cicatrización en piel envejecida. Este hallazgo resalta la necesidad de explorar nuevas estrategias basadas en VEs como alternativa para el tratamiento de heridas crónicas asociadas al envejecimiento.

Palabras clave: envejecimiento cutáneo, cicatrización, senescencia, vesículas extracelulares

LA HIPERFOSFATEMIA ASOCIADA AL ENVEJECIMIENTO COMO MECANISMO DE DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN EL MÚSCULO ESQUELÉTICO.

Martos-Elvira, María¹, Moreno-Piedra, Ariadna², Guerrero-Méndez, Alberto¹, Sanz-Zamora, Javier¹, García-Villoria, Sergio², Vázquez-Duro, Marta¹, Silvestre-Vargas, Alba¹, Alcalde-Estévez, Elena¹, Ruiz-Torres, María Piedad¹, Olmos-Centenera, Gemma¹.

1 Universidad de Alcalá, Dpto. Biología de Sistemas, Alcalá de Henares, Madrid, España; 2 Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS)

Contact: maria.martos@uah.es

Durante el envejecimiento, se producen alteraciones mitocondriales que afectan al estado metabólico del músculo esquelético. Trabajos previos de nuestro grupo de investigación han demostrado que en animales de experimentación la hiperfosfatemia aumenta los signos de sarcopenia, revirtiendo estos con una dieta baja en fósforo. Proponemos este exceso de fósforo sérico, como nuevo mecanismo de alteración mitocondrial en el músculo esquelético.

Ratones macho C57BL/6J se dividieron en cuatro grupos: jóvenes (5 meses) alimentados con dieta estándar; viejos (24 meses) con dieta estándar; viejos alimentados con dieta hipofosfatémica y viejos alimentados con dieta estándar suplementada con un 5 % un quelante de fosforo (Velphoro®). Se analizó, en cuádriceps, la expresión de proteínas de la cadena de fosforilación oxidativa (OXPHOS) y de la enzima superóxido dismutasa 2 (SOD2) mediante Western blot. En ensayos *in vitro*, mioblastos de ratón (C2C12) se diferenciaron a miotubos con suero de caballo al 2% durante 168h. Para inducir hiperfosfatemia, se añadió un donador de fosfato exógeno, beta-glicerofosfato (BGP) a 10mM durante la diferenciación. En estas muestras se estudió la mitocondria, analizando el potencial de membrana y el estrés oxidativo mediante microscopía confocal; la expresión de OXPHOS y la producción de ATP.

Las muestras de cuádriceps de animales envejecidos presentan una disminución en la expresión de proteínas mitocondriales clave como diversos complejos de OXPHOS y de SOD2. Estos datos revirtieron en los grupos de animales alimentados con la dieta hipofosfatémica y los alimentados con Velphoro®. Los resultados *in vitro* muestran alteraciones mitocondriales en células C2C12 diferenciadas tratadas con BGP, como un aumento de las especies reactivas de oxígeno, una disminución del potencial de membrana mitocondrial, reducción la expresión de OXPHOS y una menor producción de ATP.

Concluimos que la hiperfosfatemia asociada con el envejecimiento deteriora la función mitocondrial en el músculo esquelético pudiendo favorecer la progresión de la sarcopenia.

Palabras clave: Hiperfosfatemia, mitocondria, metabolismo, sarcopenia

EFFECTO DE LA HIPERFOSFATEMIA ASOCIADA AL ENVEJECIMIENTO SOBRE LA MIOGLOBINA Y LA GENERACIÓN DEL GRUPO HEMO

Guerrero-Méndez, Alberto¹, Martos-Elvira, María¹, Moreno-Piedra Ariadna³, Sanz-Zamora Javier¹; Alcalde-Estévez Elena¹, Gómez-Maroto, Edurne², López-Ongil Susana², Ruiz-Torres, M^a Piedad¹, Olmos-Centenera Gemma¹.

1 Universidad de Alcalá, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Departamento de Biología de Sistemas, 28871, Alcalá de Henares, Madrid; 2 Unidad de Investigación de la Fundación para la Investigación Biomédica. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid; 3. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRyCIS). Madrid.

Contact: alberto.guerreromend@uah.es

En el envejecimiento se produce una disminución de la función muscular esquelética y un aumento de fósforo sérico. Trabajos previos de nuestro grupo han demostrado que ratones envejecidos, que presentan hiperfosfatemia y sarcopenia, tienen disminución de la expresión proteica de mioglobina. Revirtiendo estos factores con una dieta hipofosfatémica.

El objetivo del presente estudio es analizar, *in vitro* e *in vivo*, el efecto de la hiperfosfatemia asociada al envejecimiento sobre la generación y función de la mioglobina.

Para los estudios *in vitro* se emplearon mioblastos murinos (C2C12) diferenciados a miotubos durante siete días (suplementado con suero de caballo al 2%) en presencia o ausencia de un donador de fosforo exógeno (betaglicerofosfato, 10 mM). *In vivo* se utilizaron ratones C57BL/6J divididos en tres grupos: jóvenes de 5 meses con dieta estándar, viejos de 24 meses con dieta estándar y viejos alimentados con dieta hipofosfatémica durante los tres últimos meses de vida. Se analizó mediante Western Blot y RT-qPCR la expresión de mioglobina celular y mitocondrial, y la subunidad 4 del complejo IV de la cadena respiratoria (COXIV), con la que interactúa la mioglobina. Además, se evaluó la actividad de la enzima citocromo c oxidasa y los niveles de grupo hemo por su relación con la formación de mioglobina, mediante ensayos específicos

En cultivos celulares expuestos a altos niveles de fósforo se observó una disminución en la expresión de mioglobina, en el contenido de grupo hemo y en la actividad del citocromo c oxidasa. En los animales viejos, los resultados mostraron un descenso de mioglobina y COXIV respecto a los jóvenes que se revirtió con la dieta hipofosfatémica.

En conclusión, estos datos indican que la hiperfosfatemia asociada al envejecimiento desempeña un papel crucial en la reducción de la mioglobina, posiblemente relacionada con una alteración en la síntesis de grupo hemo, y en su función mitocondrial.

Palabras clave: Mioglobina, COXIV, Sarcopenia, Hiperfosfatemia



SESIÓN DE POSTERS II



IS VITAMIN C THE SOLUTION TO HONEY BEE DISEASES?

Pérez Blanco, Alicia^{1,2}; Jacek Marciniak², Jana Hurychová², Pavel Dobes², Pavel Hyršl²

1 Francisco de Vitoria University, Madrid, Spain; 2 Masaryk University, Brno, Czech Republic

Contact: peblansan@gmail.com

Bees are one of the most important pollinators of wild plants and crops around the world. In particular, it is estimated that the western honey bee (*Apis mellifera*) contributes to about one-third of the human dietary supply. The extensive annual loss of honey bees due to parasites, pathogens, and pesticides threatens biodiversity and food supply all over the globe. While their immune system is not fully understood yet, we know that their diseases can be caused by different pathogens like *Serratia marcescens*, a widespread opportunistic bacterium that might be contributing to bee decline. We focused on the role of ascorbic acid (vitamin C) as an antioxidant because excessive oxidative stress is the basis or result of many of these conditions and a higher level of antioxidants could help prevent the damage caused by the bacteria. Given the agricultural and ecological importance of honey bees, we are seeking to understand whether ascorbic acid plays a beneficial role in honey bee immunity against bacteria due to its known antimicrobial and antioxidant activity. Three different experiments were performed to test our hypothesis. Adult honey bees previously fed with ascorbic acid were infected with *S. marcescens* to check for any positive effect on their survival, which was not the case. An antimicrobial radial diffusion assay was also performed and higher antibacterial activity was observed in ascorbic acid-fed bees. To validate that result, ascorbic acid concentration in hemolymph was quantified using electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy, but the measurement obtained did not match the previous results. EPR is a very sensitive technique, however, over-manipulation of samples or using bees from different seasons could have led to non-reliable measurements. We concluded that ascorbic acid keeps its antibacterial properties in honey bee hemolymph and it is not immediately consumed inside the bee's body. Nevertheless, more research is needed to fully comprehend the intrinsic mechanisms and processes that the molecule suffers in order to become active or useful for the immune system.

Palabras clave: honeybee, ascorbic acid, *Serratia marcescens*, immunity.

MICROPLÁSTICOS EN PECES: EFECTOS SOBRE RITMOS DIARIOS Y GASTO ENERGÉTICO

Navajas-Jiménez, Nerea; Herrera-Castillo, Lisbeth; Barany Ruiz, André; Isorna Alonso, Esther; de Pedro Ormeño, Nuria

Grupo de investigación Neuroendocrinología de peces, Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Complutense

Contact: nernav01@ucm.es

Los microplásticos son pequeñas partículas de plástico, de entre 1 µm a 5 mm, resultado de la degradación de plásticos más grandes o de productos comerciales. El aumento de su producción y persistencia ambiental ha favorecido su acumulación en ecosistemas acuáticos, representando una amenaza para los organismos que lo habitan. El objetivo de este trabajo fue evaluar los efectos de la exposición a microplásticos sobre la homeostasis temporal de los peces, analizando los ritmos diarios de actividad locomotora y tasa metabólica en el carpín (*Carassius auratus*). Los peces se dividieron en un grupo control, sin exposición a microplásticos, y un grupo expuesto a 0,5 mg/L de microesferas de poliestireno ($\varnothing=15\text{ }\mu\text{m}$) durante 14 días. La actividad locomotora de los peces se registró diariamente durante los seis días previos a la exposición a microplásticos, y durante los 14 días que duró el experimento. Al finalizar el tratamiento, se cuantificó el consumo de oxígeno durante 24 h. Los resultados de la actividad locomotora evidencian la presencia de un ritmo diario, con una mayor actividad durante la fotofase. Asimismo, se observó actividad anticipatoria a la alimentación, lo que indica una correcta aclimatación al horario de alimentación establecido. La exposición a microplásticos no modificó esta ritmicidad, sugiriendo que no provocan una disrupción de la homeostasis temporal; sin embargo, se registró una disminución en la actividad locomotora. En relación con la tasa metabólica, se observó un ritmo diario en el consumo de oxígeno en ambos grupos, con valores mayores durante el día, confirmando el patrón diurno de esta especie. No obstante, los microplásticos incrementaron la tasa metabólica. En conjunto, estos resultados indican que, aunque la exposición a microplásticos no altera significativamente los ritmos diarios, sí reduce la actividad locomotora e incrementa el consumo de oxígeno en carpines, lo que sugiere efectos adversos sobre su fisiología.

Palabras clave: contaminantes, teleósteos, actividad locomotora, tasa metabólica

GRAPE SEED PROANTHICYANIDIN EXTRACT AND CIRCADIAN DISRUPTION: A CHRONONUTRITIONAL APPROACH TO HEPATIC LIPID METABOLISM IN RATS

Urra López de Heredia, Nahia¹; Gomez-Zorita, Saioa¹; Portillo, María Puy¹; Soliz-Rueda, Jorge Ricardo²; Suarez Recio, Manuel²

1: "NUTRICIÓN Y OBESIDAD" research group at Universidad del País Vasco (EHU); 2: "NUTRIGEN" research group at Universitat Rovira i Virgili (URV)

Contact: nahiaulh@gmail.com

Disruption of circadian rhythms is increasingly recognised as a determinant of metabolic dysfunction, including hepatic steatosis, while polyphenol-rich dietary interventions, such as grape seed proanthocyanidin extract (GSPE), have been proposed as potential modulators of lipid metabolism and circadian regulation. The present study aimed to investigate whether chronic circadian disruption induced by a shortened 22-hour light-dark cycle was sufficient to alter hepatic lipid metabolism, and whether GSPE administration could counteract such changes. Male Wistar rats were assigned to four experimental groups: control, control+GSPE, disrupted, and disrupted+GSPE, all maintained under standard diet conditions. Animals were sacrificed at four different zeitgeber times (ZT3, ZT9, ZT15, ZT21), and hepatic triglyceride content together with the expression of proteins involved in fatty acid uptake, synthesis, esterification and oxidation were quantified. Results showed that circadian disruption did not induce hepatic steatosis, and GSPE administration did not significantly modify triglyceride levels or the expression of the proteins analysed. However, several proteins, including CPT1a and FATP5, retained significant diurnal oscillations across time points, suggesting that hepatic circadian rhythmicity was preserved despite disruption and intervention. These findings highlight the resilience of the hepatic clock under moderate circadian misalignment and reinforce the context-dependent nature of GSPE effects, which are more consistently observed in dyslipidaemic rather than normolipidaemic conditions. In conclusion, this study provides evidence that standard diet-fed rats exposed to a 22-hour light-dark cycle maintain stable hepatic lipid homeostasis, and underlines the importance of combining circadian disruption with metabolic challenge models in order to better elucidate the chrononutritional potential of dietary polyphenols.

Palabras clave: Circadian disruption; Chrononutrition; Hepatic lipid metabolism; Grape-seed proanthocyanidins (GSPE)

EFFECT OF GRAPE SEED PROANTHOCYANIDIN EXTRACT (GSPE) ON CIRCADIAN DISRUPTION AND HEPATIC AUTOPHAGY INDUCED BY CAFETERIA DIET

María Zamora-Úbeda* ^{1, 2, 3}, Enrique Calvo ^{1, 2, 3}, Miquel Mulero ^{1, 2, 3}

¹ Universitat Rovira i Virgili, Departament de Bioquímica i Biotecnologia, Nutrigenomics Research Group, Marcel·lí Domingo 1, 43007, Tarragona; ² Nutrigenomics Research Group, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili. C/ Marcel·lí Domingo 1, 43007, Tarragona; ³ Center of Environmental, Food and Toxicological Technology (TecnATox), University Rovira i Virgili, C/ Marcel·lí Domingo s/n, 43007 Tarragona, Spain

Contact: maria.zamora@urv.cat

Obesity disrupts liver homeostasis, leading to autophagic dysfunction and altered expression of key circadian proteins such as BMAL1 and REV-ERBa. Polyphenols—natural compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties—have been proposed to modulate these processes and contribute to the restoration of cellular homeostasis. This study aimed to assess whether supplementation with grape seed proanthocyanidin extract (GSPE) can attenuate circadian and autophagic impairments induced by a cafeteria (CAF) diet. For this purpose, 48 rats were distributed into three groups standard diet (STD), CAF diet, and CAF diet supplemented with GSPE (25 mg/kg), administered at the onset of their active phase. The results showed that the CAF diet disrupted the circadian rhythmicity of BMAL1, and desynchronized hepatic autophagy regulation, as indicated by reduced LC3 protein expression. GSPE supplementation partially restored BMAL1 oscillation and promoted autophagy activation increasing LC3 levels at key circadian time points. These findings suggest that GSPE can mitigate obesity-induced alterations in circadian and autophagic regulation, pointing to BMAL1 as a potential link between the circadian clock and hepatic autophagy.

Palabras clave: autophagy, obesity, circadian rhythms, polyphenols

TERAPIA BASADA EN MIMÉTICOS DE SOCS1: UNA ESTRATEGIA EFICAZ CONTRA LA INFLAMACIÓN, EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA FIBROSIS HEPÁTICA EN LA MASLD EXPERIMENTAL

Kavanagh, María ^{1,2}, Herrero del Real, Isabel¹, Lázaro, Iolanda³, Quiceno, Hernan¹, Mas-Fontao, Sebastián^{1,2}, Sala-Vila, Aleix³, Valverde, Ángela M. ^{4,2}, Egido, Jesús^{1,2} y Gómez-Guerrero, Carmen^{1,2}

¹ Laboratorio de Patología Renal, Vascular y Diabetes. IIS-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid (UAM); ² Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM); ³ Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN); ⁴ Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreal. IIBM (CSIC-UAM).

Contact: maria.kavanagh@estudiante.uam.es

La enfermedad de hígado graso no alcohólica (MASLD) y su forma progresiva, la esteatohepatitis (MASH), son causa principal de daño hepático crónico a nivel mundial y contribuyen de manera importante a la cirrosis, el carcinoma hepatocelular y el trasplante hepático. La MASLD/MASH, estrechamente relacionadas con la obesidad y diabetes tipo 2, se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico y aún carece de terapias efectivas. En su patogenia participan la desregulación del metabolismo lipídico, la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la fibrosis hepática. La activación crónica de la vía intracelular JAK/STAT, debido a un control no suficiente por parte de las proteínas SOCS (reguladoras de la señalización de citoquinas), es un mecanismo clave en la progresión del daño. El objetivo del estudio fue analizar el efecto hepatoprotector de péptidos miméticos derivados de SOCS1, tanto *in vitro* como en modelos experimentales de MASLD. En dos modelos murinos de MASLD/MASH inducidos por dieta, los miméticos de SOCS1 redujeron las transaminasas séricas, la acumulación de lípidos intrahepáticos, el infiltrado de células inflamatorias y los depósitos de colágeno. El tratamiento inhibió la activación de STAT1/3 y suprimió la expresión de citocinas proinflamatorias, marcadores de macrófagos M1, genes lipogénicos y factores profibróticos. Los péptidos también atenuaron la peroxidación lipídica y el daño oxidativo del DNA en el tejido hepático, disminuyeron la expresión de enzimas prooxidantes y aumentaron los genes antioxidantes. *In vitro*, los péptidos no mostraron citotoxicidad en hepatocitos, atenuaron las respuestas inducidas por palmitato (muerte celular, producción de anión superóxido y citocinas) y favorecieron respuestas antiinflamatorias y antioxidantes tanto en hepatocitos como en macrófagos. En conclusión, los miméticos de SOCS1 restauran el equilibrio inmuno-redox y atenúan la lipotoxicidad, la inflamación y la fibrogénesis hepática en modelos experimentales de MASLD/MASH, lo que apoya su potencial como candidatos para el desarrollo preclínico en MASLD.

Palabras clave: enfermedad de hígado graso no alcohólica, SOCS1, nuevas terapias, señales intracelulares

INMUNOTERAPIA PERSONALIZADA EN ADENOCARCINOMA DUCTAL DE PÁNCREAS MEDIANTE IDENTIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE BIOMARCADORES PREDICTIVOS

Sánchez Martín, Nerea^{1*}; Parras Ramallo, Lidia^{2*}; Fatych, Yuliia²; Flores-Sáenz, Manuel³

1. Grado de Biología Sanitaria, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, España; 2. Unidad de Bioquímica y Biología Molecular, Departamento de Biología de Sistemas, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, España; 3. Ciencias Médicas y Sociales, Departamento de Cirugía, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, España.

*Estos autores contribuyeron de manera igualitaria.

Contact: nerea.sanchezmartin@edu.uah.es

El cáncer de páncreas es una neoplasia altamente heterogénea con distintos subtipos histológicos, de naturaleza exocrina y endocrina. Entre los cánceres exocrinos se encuentra el adenocarcinoma ductal de páncreas (PDAC), constituyendo en torno al 95% de los casos. El PDAC es uno de los tipos de cáncer pancreáticos más agresivos y mortales, con una supervivencia cinco años tras la cirugía de apenas un 12,8%. Esta elevada mortalidad se debe a un microambiente tumoral complejo, caracterizado por una intensa reacción desmoplásica, baja carga mutacional, liberación de citoquinas inmunsupresoras, bloqueo de linfocitos T y sobreexpresión de proteínas anti-apoptóticas. Esto confiere al tumor un perfil altamente inmunsupresor y dificulta la eficacia de las terapias convencionales (cirugía, quimioterapia y radioterapia).

En este contexto surge la inmunoterapia como un nuevo abordaje terapéutico, pero su implementación clínica se ha visto dificultada debido a la alta heterogeneidad de respuesta entre pacientes. Es por ello que se pone de manifiesto la necesidad de identificación de biomarcadores predictivos a la inmunoterapia. El objetivo de este estudio es proponer la inmunohistoquímica (IHC) como una técnica rutinaria, accesible y de bajo costo para la detección de biomarcadores predictivos (*Programmed Death-Ligand1* o PD-L1, y los linfocitos infiltrantes de tumor o TILs) descritos anteriormente en PDAC. Esto permitiría la creación de algoritmos de decisión clínica para predecir la respuesta a la inmunoterapia en PDAC, mejorando así el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes.

Palabras clave: PDAC, inmunoterapia, inmunohistoquímica, biomarcadores predictivos.

JQ1 PREVIENE EN DAÑO MITOCONDRIAL PODOCITARIO INDUCIDO POR ADRIAMICINA EN EL CONTEXTO DE LA GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA

Flores-Salguero, Elena^{1,2}; García-Caballero, Cristina³; Battaglia-Vieni Antonio^{1,2}; Ruiz-Ortega Marta^{1,2} y Rayego-Mateos, Sandra^{1,2}.

1; *Molecular and Cellular Biology in Renal and Vascular Pathology Laboratory, Department of Medicine, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Avda. Reyes Católicos, 2, 28040 Madrid, Spain*; 2. *Ricors2040, Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain*; 3. *Inflammation and Immunopathology of Organs and Systems Laboratory, University Hospital La Princesa, C/Diego de León 62, 28006 Madrid, Spain*

Contact: elena.fsalguero@fjd.es

Introducción: La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) es una lesión histopatológica glomerular caracterizada por daño podocitario. El daño mitocondrial juega un papel crucial en esta patología, ya que los podocitos tienen alta demanda energética, afectando la barrera glomerular. Se ha demostrado que la adriamicina induce disfunción mitocondrial en podocitos.

La disfunción mitocondrial, derivada de alteraciones en procesos como biogénesis, dinámica mitocondrial y estrés oxidativo, contribuye significativamente a esta patología al establecerse un bucle entre disfunción mitocondrial y daño podocitario. Los fármacos epigenéticos, como inhibidores de proteínas de bromodomínios y dominio extraterminal (iBETs), han demostrado efectos beneficiosos en modelos experimentales de daño renal, modulando respuestas proliferativas e inflamatorias. No obstante, el impacto de iBETs sobre el daño mitocondrial en podocitos no ha sido estudiado.

Métodos: Los experimentos *in vitro* se realizaron en podocitos humanos preincubados con JQ1 (500 nM; 1 hora) y estimulados con adriamicina (ADR; 0,5 µg/ml) durante 24 horas. Se extrajo RNA y se analizó su expresión mediante PCR en tiempo real.

Resultados: El pretratamiento de podocitos con JQ1 inhibió la sobreexpresión génica inducida por ADR de factores implicados en la activación de la biogénesis mitocondrial, específicamente el factor de transcripción mitocondrial (*TFAM*) y el coactivador transcripcional (*PGC-1α*). Asimismo, JQ1 moduló la dinámica mitocondrial al prevenir la sobreexpresión a nivel transcripcional de la mitofusina 2 (*MFN2*), mediadora de la fusión mitocondrial, y la elevación de la expresión proteica del factor de fisión (*DRP-1*). De manera adicional, JQ1 mitigó el estrés oxidativo inducido por ADR, restaurando la expresión de hemoxigenasa 1 (*HMOX-1*).

Conclusiones: El tratamiento con JQ1 demuestra un efecto protector sobre los podocitos regulando la biogénesis mitocondrial, dinámica mitocondrial y reduciendo el estrés oxidativo. Estos hallazgos sugieren que JQ1 podría ser una estrategia terapéutica prometedora para prevenir el daño mitocondrial asociado a enfermedades renales como la GEFS.

Palabras clave: podocitos, mitocondria, JQ1, glomeruloesclerosis.

SIMPOSIO DE FISIOLOGÍA RENAL



REGULACIÓN DE LA AUTOFAGIA MEDIADA POR LA ACTIVACIÓN DE TLR4 EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Aguado-González, Laura¹; de la Puente-Aldea, Juan¹; Senovilla, Laura^{1,2,3}; Palacios-Ramírez, Roberto^{1,4};

1. *Unidad de Excelencia Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), Universidad de Valladolid-CSIC, 47003 Valladolid, Spain*; 2. *INSERM U1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Equipe Labellisée par la Ligue Contre le Cancer, Sorbonne Université, Institut Universitaire de France, 75006 Paris, France*; 3. *Metabolomics and Cell Biology Platforms, Institut Gustave Roussy, 94805 Villejuif, France*; 4. *CIBER Cardiovascular (CIBERCV), Madrid, Spain*.

Contact: lauraaguado0310@gmail.com

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como un deterioro progresivo de los riñones presente por más de 3 meses, con una alta prevalencia a nivel mundial. Se asocia con una inflamación crónica, en la que TLR4 desempeña un papel clave produciendo mediadores inflamatorios. Además, TLR4 puede regular la autofagia, que se encuentra alterada en la patología, contribuyendo a su progresión. La hipótesis de este trabajo es que TLR4 es partícipe de la desregulación de la autofagia en la ERC, y que tanto autofagia como inflamación se regulan mutuamente. Para comprobarlo, se han hecho estudios en cultivos celulares HEK293 con TLR4 sobreexpresado, estimulados con LPS, su ligando canónico, para medir el nivel de inflamación y autofagia. Además, se utilizaron inhibidores de ambos procesos para estudiar su regulación. Los resultados demostraron que la activación de TLR4 en células HEK-TLR4 producía citoquinas inflamatorias como TNF- α , IL-6, IL-1 β o P-JNK, y un aumento de p62 que se traduce en una disminución de autofagia. Además, en el estudio de la regulación de la inflamación sobre la autofagia, los resultados parecían sugerir una regulación cruzada, en la que la inhibición inflamatoria parecía re establecer la autofagia. Sin embargo, en el estudio de la regulación de la autofagia basal sobre la inflamación no se obtuvieron datos concluyentes. Como conclusión, la activación de TLR4 parece disminuir la autofagia, y ese efecto podría estar regulada por mediadores inflamatorios como las MAPK; mientras que la autofagia basal no tiene efecto sobre la inflamación, siendo necesario continuar investigando los mecanismos de estos procesos.

Palabras clave: Autofagia, ERC, inflamación, TLR4

DIFFERENTIAL EFFECTS OF THE SENOLYTIC COMBINATION OF DASATINIB AND QUERCETIN IN ACUTE VERSUS CHRONIC KIDNEY INJURY: INSIGHTS FROM PRECLINICAL MODELS

Antonio Battaglia-Vieni¹, Cristina Garcia-Caballero³, Sandra Rayego-Mateos^{1,2} and Marta Ruiz-Ortega^{1,2*}

¹Cellular Biology in Renal Diseases Laboratory, IIS-Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. Spain; ²Ricor2040. Spain; ³Inflammation and Immunopathology of Organs and Systems Laboratory, University Hospital La Princesa, C/Diego de León 62, 28006 Madrid, Spain

Contact: antonio.battaglia@estudiante.uam.es

Kidney diseases are projected to become one of the top five causes of death globally. Despite their severity, no pharmacological treatments are currently available to restore lost renal function. While certain therapies can slow the progression of chronic kidney disease (CKD), effective options for acute kidney injury (AKI) remain limited. A common pathogenic mechanism in both AKI and CKD is cellular senescence, characterized by a phenotype change to stable cell-cycle arrest and a characteristic secretoma known as the senescence-associated secretory phenotype (SASP). Targeting senescence through senotherapeutics has therefore emerged as a promising approach. Senotherapeutics include senolytics, which selectively eliminate senescent cells, and senomorphics, which suppress detrimental SASP effects. This study investigated the senolytic effects of the dasatinib and quercetin combination (D&Q; 5 mg/kg and 50 mg/kg, respectively) in murine models of kidney injury, with attention to sex differences in preventive and therapeutic settings. In the AKI model characterized by tubular cell damage induced by folic acid nephrotoxicity (AKI-FAN, 125 mg/kg), preventive treatment with D&Q worsened outcomes compared to untreated mice. These deleterious effects included increased expression of injury markers (*Lcn2*, *Havcr1*), senescence markers (*Cdkn1a/p21*), and SASP components, along with persistent downregulation of *Klotho*. Histology confirmed no beneficial effects in morphological changes and p21, KIM-1, or BCLXL markers expression. Moreover, female mice were particularly sensitive to FA-induced injury, but without differences in response to D&Q treatment. Conversely, in the focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) model induced by Adriamycin (ADR; 10 mg/kg), repeated D&Q therapeutic treatment (three doses after ADR injection) ameliorated glomerular damage, reducing senescence (*Cdkn1a/p21*, *Cdkn2a/p16*), DNA damage (γ H2AX), and inflammatory (*Ccl2*, *Ccl5* and *Ccl8*) markers, while restoring podocyte damage (nephrin) and reducing epithelial parietal activation (CD44) markers. No sex-dependent effects were observed. Cultured human podocytes cells exposed to ADR showed increased gene expression of senescence and SASP markers, which were significantly attenuated by D&Q treatment, confirming the senolytic potential of D&Q. These findings validate the mechanistic link between senescence and kidney injury and support the differential role of senolytics showing that D&Q may be detrimental in AKI but beneficial in CKD, warranting further molecular exploration.

Palabras clave: AKI, CKD, FSGS, p21

INMUNIDAD INNATA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC): UNA CARACTERIZACIÓN TRANSVERSAL

Ortiz-Díaz, M.ª Gabriela^{1,3,a*}; Rodríguez-San Pedro, M.ª del Mar^{1,3,b}; Valera-Arévalo, Gemma^{1,3,c}; Caro-Espada, Paula Jara^{3,4,5,d}; Morales-Ruiz, Enrique^{3,4,5,e}; Carracedo-Añón, Julia^{1,3,5,f}; Guerra-Pérez, Natalia^{1,3,g}; Ramírez-Carracedo, Rafael^{2,h}.

1 Unidad de Fisiología; Dpto. de Genética, Fisiología y Microbiología; Fac. CC. Biológicas; Universidad Complutense de Madrid, 28040, Madrid, España; 2 Área de Anatomía y Embriología Humana; Dpto. de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales; Fac. de Medicina y Ciencias de la Salud; Universidad de Alcalá de Henares, 28871, Alcalá de Henares, Madrid, España; 3 Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12); Hospital Universitario 12 de Octubre, 28041, Madrid, España; 4 Dpto. de Nefrología; Hospital Universitario 12 de Octubre, 28041, Madrid, España; 5 RICORS2040-Renal Network, ISCIII, Madrid, España.

Contact: maorti11@ucm.es

Introducción: La enfermedad renal crónica (ERC) se asocia con cambios en las poblaciones linfocitarias, modificaciones en la proteína C reactiva (PCR) y la albúmina sérica (AS); y variaciones en las fracciones del complemento C3 y C4. Describir estas alteraciones aportaría información relevante para el manejo clínico de los pacientes. **Material y métodos:** Se incluyeron 187 sujetos distribuidos en cinco grupos: controles (CT), ERC avanzada (ERCA), pacientes en diálisis peritoneal (DP), en hemodiálisis (HD) y trasplantados renales (TX). Las muestras sanguíneas se obtuvieron en el Hospital 12 de Octubre. Las subpoblaciones linfocitarias se caracterizaron por citometría de flujo, mientras que PCR, AS y las proteínas C3 y C4 mediante nefelometría. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS. **Resultados:** En comparación con CT, todos los grupos mostraron una reducción de linfocitos B y T, siendo más marcada en DP y HD (CD19⇒ CT=791,04 cél/μl; DP=625,06 cél/μl; HD=430,30 cél/μl; p=0,001) (CD4⇒ CT=193,58 cél/μl; DP=92,82 cél/μl; HD=118,88 cél/μl; p=0,001). Los niveles de PCR se encontraron elevados y la AS disminuida en ERC respecto a CT, con variaciones más intensas en DP y HD (PCR⇒ CT=0,16 mg/l; DP=0,89 mg/l; HD=0,86 mg/l; p=0,01) (AS⇒ CT=4,63 g/dl; DP=3,8 g/dl; HD=4,13 g/dl; p=0,001). C3 presentó valores inferiores en todos los grupos con ERC, alcanzando su mayor descenso en HD (C3⇒ CT=103,42 pg/ml; HD=79,33 pg/ml; p=0,001); mientras que C4 mostró incremento, particularmente en ERCA (C4⇒ CT=22,85 pg/ml; ERCA=28,59 pg/ml; p=0,01). En TX, estas modificaciones inmunológicas fueron más atenuadas en relación con los otros grupos con ERC. **Conclusiones:** La ERC se caracteriza por un perfil inmunológico alterado que involucra linfocitos, proteínas de fase aguda y componentes del complemento. Estas alteraciones son más evidentes en los pacientes en diálisis, mientras que el trasplante renal se asocia a un patrón menos severo. La monitorización de estos parámetros podría ser de utilidad en la práctica clínica.

Palabras clave: Enfermedad Renal Crónica (ERC), Subpoblaciones Linfocitarias, Proteínas de fase aguda (APPs), Sistema del Complemento (SC).

MUTACIONES DE TET2 ALTERAN LA EXPRESIÓN DE CX3CL1 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Rodríguez-San Pedro, María del Mar¹; Ortiz-Díaz, María Gabriela¹; Valera-Arévalo, Gemma¹; Caro-Espada, Jara^{2,4}; González-Sánchez, Mónica³; Rosato, Marcela³; Guerra-Pérez, Natalia^{1,4}; Morales-Ruiz, Enrique^{2,4}; Carracedo-Añón, Julia^{1,4}.

1 Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Doce de Octubre (imas12), 28040, Madrid, España; 2 Departamento de Nefrología del Hospital Universitario Doce de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Doce de Octubre (imas12), 28041, Madrid, España; 3 Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Complutense de Madrid, 28040, Madrid, España; 4 RICORS2040-Renal Networking, ISCIII, Madrid, España.

Contact: mararodr@ucm.es

La enfermedad renal crónica (ERC) se asocia a complicaciones cardiovasculares y un envejecimiento acelerado, ambos vinculados a un estado proinflamatorio. La fractalquina (CX3CL1) es una quimioquina implicada en inflamación crónica y fibrosis. Por otro lado, la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP), caracterizada por la expansión de células mutadas en sangre sin enfermedad hematológica, se relaciona con el envejecimiento. El gen TET2 es uno de los más mutados y codifica para una desmetilasa que convierte 5-metilcitosina (5-mC) en 5-hidroximetilcitosina (5-hmC). El objetivo del estudio fue identificar mutaciones CHIP en el gen TET2 en pacientes con ERC y evaluar su asociación con la expresión de CX3CL1. Se realizó un estudio transversal con 33 pacientes, 14 con ERC avanzada (ERCA) y 19 en hemodiálisis (HD), y 17 controles sanos (CT). Se analizó una región del gen TET2 mediante PCR en ADN leucocitario. Los niveles plasmáticos de CX3CL1 se cuantificaron mediante tecnología Luminex®. La 5-hmC se determinó por colorimetría en ADN de sangre completa. Se realizaron predicciones *in silico* de estabilidad proteica. Se identificaron cuatro variaciones en el gen TET2 (rs34402524, rs146348065, rs2454206, rs62621450). Dos de ellas (rs146348065 y rs62621450) se asociaron con mayor expresión plasmática de CX3CL1. Los pacientes con ERC presentaron niveles de CX3CL1 superiores a CT. En presencia de rs146348065 y rs62621450 se observó una tendencia a menores niveles de 5-hmC. Además, en ERCA y HD se observó un descenso significativo de su peso relativo y porcentaje frente a CT. Los análisis *in silico* predijeron pérdida de estabilidad estructural y disminución de afinidad en las proteínas mutadas. Estos resultados sugieren que las mutaciones CHIP en TET2 se asocian con incremento de CX3CL1 en pacientes con ERC, siendo la alteración funcional de TET2 un posible mecanismo intermedio que vincula mutaciones somáticas con inflamación y progresión de la ERC. Este estudio forma parte de los proyectos PI20/01321 y PI23/01109 financiados por el Instituto de Salud Carlos III y gestionados por la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Doce de Octubre.

Palabras clave: TET2, Enfermedad Renal Crónica, CHIP, 5-hidroximetilcitosina.

POSIBLE VINCULACIÓN DE LA QUINASA LIGADA A INTEGRINAS (ILK) CON EL RECEPTOR DE HIDROCARBUROS AROMÁTICOS (AHR) EN LA SARCOPENIA ASOCIADA A LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

Sergio García-Villoria^{1,2}, Alba Silvestre-Vargas^{1,2}, Marta Vázquez-Duro^{1,2}, Mercedes Grier-Merino^{1,3}, María Martos-Elvira^{1,2}, Ariadna Moreno-Piedra^{1,2}, Patricia Martínez-Miguel⁴, Sergio de Frutos-García^{1,2}, Diego Puyol-Rodríguez^{2,4,5}, Laura Calleros-Basilio^{1,2}

¹ Departamento de Biología de Sistemas, Universidad de Alcalá; Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo (FRIAT), Madrid; ² Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), RICORS2040-RENAL de Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), INNOREN, Madrid; ³ Graphenano Medical Care S.L., Alcalá de Henares; ⁴ Unidad de Nefrología, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares; ⁵ Departamento de Medicina y especialidades médicas, Universidad de Alcalá, Fundación para la investigación biomédica Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo (FRIAT), Madrid.

Contact: sergio.garcia.villori@uah.es

ANTECEDENTES - En las etapas avanzadas de la enfermedad renal crónica (ERC) un 25% de los pacientes padecen pérdida de masa y funcionamiento muscular (sarcopenia). El receptor de hidrocarburos aromáticos (AhR) actúa como un factor transcripcional, activado por toxinas urémicas acumuladas durante ERC, como el indoxil sulfato (IS). AhR está vinculado con la degeneración muscular y podría ser un vínculo entre sarcopenia y ERC, aunque su mecanismo de traslocación al núcleo en condiciones urémicas no está completamente elucidado. La quinasa ligada a integrinas (ILK) es un posible candidato por ser una proteína fundamental para la organización y funcionalidad del citoesqueleto, y la fosforilación de ciertas proteínas.

MATERIALES Y METODOS - In vitro: se cultivaron mioblastos C2C12 tratados con IS (25 y 100 µg/ml), con y sin silenciamiento de ILK mediante siRNA. In vivo: ratones con delección inducible de ILK (cKD-ILK) o sus controles fueron sometidos a dieta rica en adenina (0.2%), durante 2-4 semanas como modelo ERC, y se realizaron pruebas de fuerza muscular. Posteriormente los gastrocnemios fueron recolectados. Se realizaron análisis mediante técnicas de Western blot, RT-qPCR e inmunofluorescencia.

RESULTADOS - In vitro, IS aumentó la traslocación al núcleo y la actividad de AhR (expresión del efecto CyP1A1). Constatamos que al silenciar ILK, se redujo la polimerización de actina e impidió el aumento de CyP1A1. Respecto a las consecuencias funcionales, IS redujo la expresión de factores de diferenciación miogénica (MyOD y MyOG) y aumentó marcadores adipocitarios (FABP4). La delección de ILK revirtió estos marcadores. In vivo, la expresión de ILK y CyP1A1 aumentó en los gastrocnemios y se redujo la fuerza muscular, mientras los cKD-ILK preservaron la fuerza y disminuyó la expresión de CyP1A1.

CONCLUSIONES - Sugerimos un posible eje ILK-AhR involucrado en el daño muscular inducido por toxinas urémicas durante la ERC, susceptible de ser modulado y preventivo.

Palabras clave: ILK, AhR, ERC, sarcopenia

PAPEL DE LAS HISTONAS EXTRACELULARES COMO MEDIADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO, INFLAMACIÓN Y PIROPTOSIS EN MODELOS DE CÉLULAS RENALES.

Nácher-Sendra, Elena^{1,2,3}, Cánovas-Cervera, Irene^{1,2,3}, Mondaray-Muñoz, Gonzalo¹, Tascón, Patricia^{1,2,3}, Ibañez-Cabellos, José Santiago², Dolz-Andrés, Enric^{1,2}, Agundez, Ana Belén⁴, Flores-Chova, Ana⁵, Cortes, Raquel⁵, Pallardó Calatayud, Federico V.^{1,2,3}, García Giménez, José Luis^{1,2,3}

1: Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia, 46010, Valencia, España; 2: Instituto de investigación sanitaria INCLIVA, 46010, Valencia, España; 3: Centro de Investigación Biomédica en Red en enfermedades raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, 46010, Valencia, España; 4: Epidisease S.L., Parc Científic de la Universidad de Valencia, 46980, Paterna, Valencia, España; 5: Grupo de investigación de riesgo Cardiometabólico y Renal, Instituto de Investigación Biomédica del Hospital Clínico de Valencia, INCLIVA, 46010, Valencia, España.

Contact: enacher@incliva.es

La sepsis es un síndrome clínico complejo caracterizado por una respuesta inmune exacerbada frente a una infección, que puede conducir a disfunción orgánica e incluso la muerte. Durante este proceso, las histonas extracelulares se liberan al torrente sanguíneo cuando los neutrófilos estallan para combatir la infección mediante un proceso denominado NETosis. Estas histonas, actúan como patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), generando estrés oxidativo, activación del inflamasoma NLRP3 y la liberación de citocinas proinflamatorias, contribuyendo de manera significativa al daño tisular y a la citotoxicidad asociada a la sepsis. El objetivo de este estudio fue analizar cómo las histonas extracelulares inducen disfunción y muerte celular en tres modelos renales, así como determinar su papel en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), la activación de mecanismos antioxidantes y la subsecuente activación del inflamasoma NLRP3. Para ello, se utilizaron tres líneas celulares renales: HEK293, RPTEC (células epiteliales tubulares proximales) y HRGEC (células endoteliales glomerulares), expuestas a concentraciones crecientes de histonas extracelulares. La muerte celular se evaluó mediante citometría de flujo, y la expresión génica y proteica se analizó a través de RT-qPCR y Western blot, respectivamente. Los resultados muestran que las histonas extracelulares inducen un aumento de ROS y un estado de estrés oxidativo que activa rutas de señalización intracelular responsables de la activación del inflamasoma y obliga a la célula a activar mecanismos antioxidantes para contrarrestar este desequilibrio. Este proceso conlleva la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1 α , IL-1 β e IL-18), y desencadena un tipo de muerte celular programada denominado piroptosis. Finalmente, se está desarrollando un modelo tridimensional (3D) basado en la generación de organoides renales a partir de células madre pluripotentes humanas, cuyo desarrollo, diferenciación y caracterización permitirán evaluar el efecto de las histonas extracelulares en un sistema más fisiológicamente representativo.

Palabras clave: sepsis, histonas extracelulares, estrés oxidativo, modelos renales.

SIMPOSIO DE FISIOLOGÍA ANIMAL II



LACK OF EVIDENCE THAT FREE-LIVING PASSERINES ACT AS RESERVOIRS OF *SALMONELLA* AND *CAMPYLOBACTER* IN AN OAK FOREST IN CENTRAL SPAIN

Barreda Muñoz, Isabel^{1,2,3}; García-Velasco, Javier²; García-del-Río, Marina¹; Ayllón, Tania³; Ugarte- Ruiz, María³; Cantarero, Alejandro² y Merino, Santiago¹

1 Department of Evolutionary Ecology, National Museum of Natural Sciences, CSIC, Madrid, Spain; 2 Department of Physiology, Veterinary School, Complutense University of Madrid, Avenida Puerta de Hierro s/n, 28040 Madrid, Spain; 3 VISAVET-UCM Avenida de Puerta de Hierro s/n, 28040-Madrid, Spain.

Contact: isabel.barreda@mncn.csic.es

Zoonotic diseases are rising globally, with campylobacteriosis and salmonellosis among the most prevalent infections affecting human health. While urban birds are recognized as important reservoirs of *Salmonella enterica* and *Campylobacter jejuni*, less is known about their occurrence in wild, non-urban avifauna. We investigated the presence of these pathogens in three passerine species—the Blue Tit (*Cyanistes caeruleus*), Pied Flycatcher (*Ficedula hypoleuca*), and Rock Sparrow (*Petronia petronia*)—breeding in nest boxes in a montane oak forest in central Spain. During the 2025 breeding season, fecal samples were collected from 366 adult birds and analyzed using standardized microbiological methods: ISO 6579-1:2017 for *Salmonella* and selective culture with PCR confirmation for *Campylobacter*. None of the individuals tested positive for *Salmonella*, while *Campylobacter jejuni* was detected in three samples (0.8%), two from Pied Flycatchers and one from a Blue Tit. These findings indicate a very low prevalence of zoonotic bacteria in this wild bird community, contrasting with the higher infection rates frequently reported in urban populations. Wild passerines in natural habitats therefore appear to represent a limited risk for zoonotic transmission. Nevertheless, given the capacity of migratory species to disperse pathogens across large geographic areas, ongoing monitoring remains essential within a One Health framework.

Palabras clave: zoonosis, feces, bacteria, avian health.

UN NUEVO MODELO MURINO PARA ENTENDER Y TRATAR LA ATAXIA DE FRIEDREICH

Roldán Lázaro, Marta^{1,2}; Baquero Ansón, Lorena^{1,2}; Noverques, Rita^{1,2}; Pallardó Calatayud, Federico^{1,2}; González Cabo, Pilar^{1,2}

1 Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Odontología. Universitat de València-INCLIVA, 46010 Valencia, España; 2 CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), 46010 Valencia, España

Contact: mroldan@incliva.es

La ataxia de Friedreich (FRDA) es una enfermedad neurodegenerativa rara de herencia autosómica recesiva, causada por una expansión homocigótica del triplete guanina-adenina-adenina (GAA) en el intrón 1 del gen *FXN*, el cual codifica la proteína mitocondrial frataxina. La deficiencia de frataxina, además de la neurodegeneración característica, conduce a una disfunción multisistémica, en la cual las alteraciones cardíacas representan la principal causa de muerte. No obstante, los mecanismos fisiopatológicos asociados a la cardiopatía en FRDA permanecen poco estudiados, limitando el entendimiento de estas alteraciones y su posible abordaje terapéutico.

En este trabajo se presenta la caracterización de un nuevo modelo murino humanizado de FRDA, comparado con controles C57Bl6/J. El modelo transgénico YG8JR es un ratón knock-out para la frataxina murina y porta un transgén con el gen humano *FXN* con una expansión superior a 800 repeticiones. Estas características lo convierten en el modelo murino más representativo de la patología humana.

El fenotipo cardíaco ha sido evaluado mediante resonancia magnética in vivo, así como a través de tinciones histológicas e inmunofluorescencia, confirmando alteraciones estructurales y funcionales comparables a las descritas en pacientes con FRDA. Las resonancias mostraron alteraciones en los volúmenes, fases del ciclo cardíaco y segmentos de la pared del ventrículo izquierdo, evidenciando un deterioro en la función y en la dinámica contráctil. Los estudios histológicos del corazón corroboraron un engrosamiento de la pared ventricular izquierda, compatible con la hipertrofia cardíaca típica de la enfermedad. En paralelo, el análisis de la función motora reveló déficits conductuales significativos en pruebas de coordinación y locomoción (Rotarod y Catwalk).

Este estudio aporta una caracterización cardíaca y comportamental detallada del modelo YG8JR, consolidando su valor como modelo experimental relevante para investigar los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y avanzar en el desarrollo y evaluación de nuevas estrategias terapéuticas.

Palabras clave: modelo murino YG8JR, Ataxia de Friedreich, cardiopatía, función motora

EFFECTO DE LOS PARÁSITOS SANGUÍNEOS SOBRE EL CANTO DEL PAPAMOSCAS CERROJILLO (*FICEDULA HYPOLEUCA*): UN CARÁCTER SEXUALMENTE SELECCIONADO

García-Velasco, Javier^{1,2}; Gallego-Abenza, Mario³; Barreda-Muñoz, Isabel^{1,2}; García-del Río, Marina²; Wheatcroft, David³; Merino, Santiago² & Cantarero, Alejandro¹

1 Unidad docente de Zoología, Departamento de Fisiología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid, España; 2 Departamento de Ecología Evolutiva, Museo Nacional de Ciencias Naturales MNCN-CSIC, Madrid, España; 3 Departamento de Zoología, Universidad de Estocolmo, Estocolmo, Suecia.

Contact: jgarci38@ucm.es

La infección por parásitos puede afectar la salud y el desarrollo de las aves de forma directa. En numerosas especies, el desarrollo de caracteres sexuales secundarios de los machos refleja su estado de salud y su capacidad para hacer frente a infecciones parasitarias crónicas, actuando como señales honestas para la elección de pareja. Sin embargo, el canto de los machos, como carácter sexual secundario, no ha sido suficientemente estudiado para determinar si refleja la infección por parásitos sanguíneos y cómo esta se relaciona con la aptitud física general. En este estudio analizamos distintos rasgos del canto de una población de Papamoscas cerrojillo (*Ficedula hypoleuca*) localizada en el centro de Suecia, y evaluamos la infección por parásitos sanguíneos de esos individuos. Se analizaron varios rasgos del canto, incluyendo el número de sílabas distintas por estrofa (versatilidad), la tasa de cambio de sílabas entre estrofas consecutivas, y el repertorio total de sílabas diferentes que produce cada individuo. Encontramos una relación negativa entre la tasa de cambio de sílabas entre estrofas y la infección por el parásito hemospóridio *Haemoproteus*. Este hallazgo refuerza la hipótesis de que ciertos rasgos del canto reflejan la infección parasitaria y motiva continuar investigando, ahora con muestras de una población local de papamoscas en Valsaín, Segovia. Dado que la latitud de esta población es muy distinta a la de la población sueca, se espera complementar los hallazgos previos y detectar posibles diferencias en las infecciones por parásitos sanguíneos.

Palabras clave: Papamoscas cerrojillo, complejidad del canto, parásitos sanguíneos, selección sexual

SIMPOSIO DE FISIOLOGÍA DEL SISTEMA ENDOCRINO Y DEL METABOLISMO



SEX AND PHOTOPERIOD MODULATE HEPATIC LIPID METABOLISM, MITOCHONDRIAL DYNAMICS AND OXIDATIVE STRESS IN DIET-INDUCED OBESE RATS

Aina Gironès-Garreta^{1,2,3}, Gerard Aragonès^{1,2,3}, Miquel Mulero^{1,2,3}

¹*Universitat Rovira i Virgili, Departament de Bioquímica i Biotecnologia, Nutrigenomics Research Group, C/ Marcel·lí Domingo 1, 43007, Tarragona, Spain;* ²*Nutrigenomics Research Group, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili. C/ Marcel·lí Domingo 1 43007 Tarragona, Spain;* ³*Center of Environmental, Food and Toxicological Technology (TecnATox), University Rovira i Virgili, C/ Marcel·lí Domingo 1, 43007 Tarragona, Spain.*

Contact: aina.gironesi@urv.cat

Obesity is closely associated with increased oxidative stress (OS), metabolic dysfunction, and disruptions in circadian rhythms. While sex and photoperiod are known to influence OS, their combined effects under obesogenic conditions remain poorly understood. Therefore, the aim of this study was to determine whether hepatic OS is affected by sex and photoperiod in cafeteria diet (CAF diet) induced obese rats (20 males and 20 females) exposed to a 6-h light (L6) or 18-h light (L18) photoperiod for 9 weeks. Sex- and photoperiod-dependent variations were observed in oxidative stress markers and lipid metabolism. Females typically exhibit higher mitochondrial efficiency and antioxidant defences, largely attributed to estrogenic protection; however, this advantage was lost under obesogenic conditions, as evidenced by increased lipid peroxidation and impaired antioxidant enzyme activity. Males showed significant hepatic lipid accumulation and metabolic dysregulation under long photoperiods, highlighting photoperiodic effects on metabolism. Moreover, sex-specific differences in circadian clock gene expression and Nrf2 pathway activation, modulated by melatonin, indicate intricate regulatory mechanisms linking chronobiology with redox homeostasis. These findings underscore the importance of considering sex and environmental cues in developing therapies targeting oxidative stress and metabolic dysfunction in obesity.

Palabras clave: oxidative stress, seasonal rhythms, obesity, Nrf2 pathway

RONS-MEDIATED SIGNALING AS A POSITIVE MODULATOR OF GLUCOSE UPTAKE IN INSULIN-RESISTANT SKELETAL MUSCLE FIBRES

Martín-Prieto, Eva1,3,4; Catalano-Iniesta, Leonardo A.2,3,4; Fernández-Puente, Escarlata1,3,4; Americo-Da-Silva, Luan5; Montaña-Collao, Paula5,6; Lobos, Pedro7; Llanos, Paola5,6; Palomero, Jesús1,3,4

1 Department of Physiology and Pharmacology, University of Salamanca, Salamanca, Spain; 2 Department of Human Anatomy and Histology, University of Salamanca, Salamanca, Spain; 3 Institute of Neurosciences of Castilla y León (INCYL), Salamanca, Spain; 4 Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain; 5 Muscle Metabolism Lab, Institute for Research in Dental Sciences (ICOD), Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile; 6 Center for Exercise, Metabolism and Cancer Studies (CICA), Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile; 7 Metabolic plasticity and Bioenergetics Lab, Interdisciplinary Nucleus of Pharmacology and Immunology, Institute of Biomedical Sciences (ICBM), Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

Contact: evamarpri@usal.es

Reactive oxygen and nitrogen species (RONS), when maintained within moderate levels of oxidative eustress, are increasingly recognized as regulators of redox signaling rather than exclusively harmful molecules. In skeletal muscle, impaired glucose uptake is a central feature of insulin resistance, contributing to the pathophysiology of obesity, diabetes, and it also emerges during ageing. To investigate how RONS modulate this process, we performed experiments in isolated skeletal muscle fibres from mice with insulin resistance induced by a high-fat diet (HFD). Glucose uptake assays and immunocytochemistry, using a GFP-Myc tagged GLUT4 construct, demonstrated that oxidative eustress promotes GLUT4 translocation to the sarcolemma and enhances glucose internalization. Dynamic monitoring with HyPer7 biosensors confirmed treatment-dependent fluctuations of hydrogen peroxide in cytosolic and mitochondrial compartments, validating its role as a redox signal. In HFD-fed mice, treatments with different concentrations of hydrogen peroxide and insulin showed a trend toward improved glucose handling, suggesting that oxidative eustress can partially restore insulin sensitivity under metabolic stress. Previous experiments in C2C12 myotubes demonstrated that oxidative eustress promotes AMPK and AKT phosphorylation, supporting the mechanistic basis for GLUT4 translocation observed in fibres. Together, these findings indicate that RONS-mediated signaling exerts a beneficial effect on skeletal muscle glucose metabolism and may represent a protective mechanism against insulin resistance. This redox-dependent modulation opens new perspectives for therapeutic strategies aimed at counteracting the metabolic dysfunctions associated with obesity, type 2 diabetes, and ageing.

Palabras clave: Oxidative eustress; RONS; GLUT4; Insulin resistance

LA INGESTA DE NANOPLÁSTICOS PROMUEVE EL DESARROLLO DE RESISTENCIA A INSULINA EN RATONES.

Jiménez-López, Pablo1,2,3; Cuadrado Gómez, Ana4.5.6; López-Rodríguez, María del Mar1; Sánchez-Ferrer, Carlos F.3; Peiró, Concepción3, 4,5; Romacho, Tania1,2,3

1 Departamento de Enfermería, Fisioterapia y Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Almería, España; 2 Chronic Complications Diabetes Lab (ChroCoDiL), Universidad de Almería, España; 3. Grupo PAIDI Biomedicine, Integrative Physiology and Therapeutics "BIT" CTS-1163; 4. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, España; 5. Grupo de Farmacología Vascular y Metabolismo (FARMAVASM), Madrid, España; 6. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España

Contact: pjl955@ual.es

Los micro-nanos plásticos (MNPs) se consideran actualmente como contaminantes emergentes. Una de las principales vías de exposición a estos MNPs es la ingesta, principalmente a través de envases de bebida y alimentos. Estudios preliminares apuntan a que la exposición prolongada por dieta a estas partículas, solas o combinadas con dieta alta en grasa (HFD), puede causar el desarrollo de resistencia a insulina en ratones.

Sin embargo, el impacto de los MNPs en la salud y concretamente en enfermedades metabólicas está por determinar. Es por ello que el objetivo de nuestro trabajo fue establecer si la ingesta de MNPs puede promover la resistencia a insulina. Para ello, se expuso a ratones macho de dos meses de edad a nanopartículas de poliestireno (NP-PS) mediante gavage. Los ratones fueron divididos aleatoriamente en cuatro grupos: Dieta control (Chow), Chow + NP-PS (una semana), Chow + NP-PS (3 semanas), HFD (60% grasa). Los grupos expuestos recibieron una dosis de 30 mg/kg/día de NP-PS. Las NP-PS fueron administradas tres veces a la semana durante el tiempo de exposición.

La exposición a NP-PS no afectó la tolerancia oral a la glucosa tras una semana, pero sí la redujo significativamente a las tres semanas. Los ratones expuestos a NP-PS, tanto una como tres semanas, presentaban un aumento significativo frente a los controles en el tamaño de los adipocitos, parámetro indicativo de resistencia a insulina. Estas diferencias se observaron a nivel de área, diámetro y perímetro equivalente. Además, en ambos tiempos de exposición se observó una tendencia a la acumulación de tejido adiposo visceral. Estos resultados preliminares sugieren que la exposición a NP-PS podría contribuir al desarrollo de resistencia a insulina, posiblemente a través de la hipertrofia del tejido adiposo visceral. Mediante investigaciones futuras determinaremos los mecanismos implicados.

Palabras clave: nanoplásticos, poliestireno, resistencia a insulina, tejido adiposo (Arial 10)

SIMPOSIO DE NEUROFISIOLOGÍA II



EXPLORANDO EL POTENCIAL DE LOS MICROARN CIRCULANTES COMO BIOMARCADORES EN EPILEPSIAS RARAS INFANTILES

Tascón, Patricia^{1,2,3}; Gimeno Fernández, Iván¹; Moreno Estellés, Mireia^{3,4}; Sayas, Débora⁵; Sanz, Pascual^{3,4}; Pallardó, Federico V^{1,2,3}; Villanueva Haba, Vicente Enrique⁵; Romá Mateo, Carlos^{1,2,3}

1. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Odontología, Universitat de València, 46010, València, España; 2. Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, 46010, València, España; 3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, 46010, València, España; 4. Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV), CSIC, 46010, València, España; 5. Servicio de Neurología, Hospital La Fe, 46026, València, España.

Contact: patricia.rodriguez@uv.es

La enfermedad de Lafora (*Lafora Disease*, LD; también llamada epilepsia mioclónica progresiva de tipo Lafora; ORPHA: 501; OMIM: 25478) y el síndrome de Dravet (*Dravet syndrome*, DS; también llamado epilepsia mioclónica progresiva severa de la infancia; ORPHA:33069; OMIM: 607208) son dos tipos de epilepsias mioclónicas especialmente graves en la infancia y adolescencia. Ambas son patologías por el momento incurables, en las que se produce un deterioro progresivo del sistema nervioso central además de las características mioclonías. Actualmente, no existe tratamiento para ninguna de ellas y el abordaje farmacológico efectivo se vuelve refractario, si bien las causas genéticas de ambas patologías son marcadamente diferentes. Por todo ello, la necesidad de desarrollar biomarcadores moleculares específicos cobra una gran importancia de cara a mejorar la calidad de vida de los pacientes con estas epilepsias, constituyendo uno de los frentes más prometedores a nivel terapéutico. En este contexto, el análisis de microARN circulantes fácilmente obtenibles de forma no invasiva mediante extracción de sangre periférica, y detectables mediante técnicas rápidas y extendidas como la PCR cuantitativa en tiempo real, está suponiendo un avance significativo en el abordaje de patologías complejas como la epilepsia. Así, en el presente trabajo, se ha llevado a cabo un estudio del perfil de expresión de microARN circulantes en plasma de pacientes diagnosticados con LD y SD, de cara a sentar las bases de un diseño de un panel de biomarcadores que faciliten tanto el diagnóstico como el pronóstico, así como la monitorización de los tratamientos farmacológicos.

Palabras clave: biomarcadores, epilepsia, microARN, plasma.

mGluR7 MODULA BIDIRECCIONALMENTE LAS AFERENCIAS GABAÉRGICAS DE LAS NEURONAS PIRAMIDALES DE CA1

Alberto Samuel Suárez-Pinilla^{1,2,3,4,5}, Raquel Bajo-Grañeras^{1,2,3,4}, Izaskun Los Arcos-López de Pariza^{1,2,3,4}, José Sánchez-Prieto^{1,2,3,4}, Magdalena Torres^{1,2,3,4} y Ricardo Martín^{1,2,3,4}

1 Departamento de Bioquímica, Facultad de Veterinaria, UCM; 2 Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UCM; 3 Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC); 4 Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica (IUIN), UCM; 5 Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Universidad CEU San Pablo

El mGluR7 es un receptor de glutamato acoplado a proteínas G ubicado en la zona activa presináptica que modula la liberación de neurotransmisores. Activaciones de corta duración con agonistas de este receptor breve estimulan proteínas Gi/o, reduciendo dicha liberación al bloquear canales de calcio dependientes de voltaje. Sin embargo, una activación prolongada, ya sea por estímulos sinápticos o farmacológicos, potencia la transmisión sináptica en las sinapsis entre las colaterales de Schaffer y las neuronas piramidales de CA1 del hipocampo mediante una vía de señalización descrita por nuestro grupo de investigación. Ésta involucra la activación de la fosfolipasa C por una proteína resistente a toxina pertúsica y la activación de la proteína Munc13-2 por diacilglicerol (DAG) que, a su vez, promueve la preparación de vesículas sinápticas para la exocitosis.

Dado que se ha descrito que mGluR7 también se expresa en terminales sinápticos de interneuronas GABAérgicas de CA1, fundamentalmente en interneuronas que expresan parvalbúmina, decidimos estudiar su capacidad para modular bidireccionalmente las aferencias inhibidoras de las piramidales de este área hipocampal. Al registrar IPSCs en células piramidales CA1 inducidas por estimulación del *stratum radiatum*, observamos que una activación prolongada del receptor causa una reducción inicial, seguida de una potenciación en la amplitud de los IPSCs. Como habíamos observado en trabajos previos en las sinapsis excitadoras, la fase de inhibición de la transmisión sináptica fue sensible a la toxina pertúsica, mientras que la fase de potenciación se bloqueó con calfostina C, un inhibidor de la unión al DAG. Dicha respuesta potenciadora coincidió con un aumento en la frecuencia, pero no en la amplitud, de los IPSCs en miniatura, así como con un incremento de las vesículas sinápticas en contacto con la membrana de la zona activa, evidenciado por microscopía electrónica. También hallamos que estimulaciones de alta frecuencia de las colaterales de Schaffer potencian la transmisión GABAérgica, efecto ausente en presencia de antagonistas de mGluRs del Grupo III, calfostina C y en rodajas de ratones *mGluR7KO*.

Este nuevo rol de *mGluR7* en la transmisión inhibidora podría ser clave para comprender la excitabilidad neuronal, la memoria espacial y patologías como la epilepsia.

Palabras clave: mGluR7, transmisión sináptica inhibidora, plasticidad presináptica, neuronas piramidales de CA1

LA DELECIÓN ESPECÍFICA DE mGluR7 EN INTERNEURONAS PV⁺ DEL HIPOCAMPO PROVOCA HIPERSENSIBILIZACIÓN A PROCONVULSIVANTES Y DÉFICITS EN LA MEMORIA ESPACIAL

Izaskun Los Arcos-López de Pariza^{1,2,3}, Laura Madrigal-Martín¹, Raquel García-Martín^{1,2,3}, Magdalena Torres^{1,2,3,4}, Raquel Bajo-Grañeras^{1,2,3}, Ricardo Martín^{1,2,3}.

1 Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UCM; 2 Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC); 3 Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica (IUN), UCM; 4 Departamento de Bioquímica, Facultad de Veterinaria, UCM

Contact: izaslosa@ucm.es

mGluR7 es el único receptor metabotrópico de glutamato del grupo III que se expresa en los axones glutamatérgicos de las colaterales de Schaffer del hipocampo de ratones adultos. Este receptor presenta baja afinidad por glutamato, pero su localización en la zona activa y junto a los canales de calcio dependientes de voltaje, hace que ejerza una fuerte modulación sobre estas sinapsis. Los estudios farmacológicos de este receptor le han atribuido una función exclusivamente de freno de la liberación de glutamato por inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje. Tanto en humanos con alteraciones en la expresión/función de mGluR7, como en el ratón carente de dicho receptor (*mGluR7KO*), se han descrito crisis epilépticas que, tradicionalmente se habían atribuido a la pérdida de inhibición de las sinapsis excitadoras. Sin embargo, esta hipótesis no explicaba el hecho de que la activación fisiológica del receptor por liberación de glutamato inducida por estimulaciones de alta frecuencia de las colaterales de Schaffer producía una potenciación de la transmisión excitadora. Dado que otros estudios del grupo también han demostrado que dicha estimulación por alta frecuencia de mGluR7 también potencia la transmisión de las aferencias GABAérgicas de las piramidales de CA1 y que está descrito que dicho receptor se expresa en interneuronas que expresan parvalbúmina (PV⁺) en este área, en el presente trabajo hemos inhibido selectivamente la expresión de mGluR7 en dichas interneuronas así como en las colaterales de Schaffer mediante la tecnología Cre-loxP en ratones transgénicos PV-Cre y CamKII-Cre, respectivamente.

La deleción específica de mGluR7 en las interneuronas PV⁺ de CA1 impidió la potenciación inducida por estímulos de alta frecuencia de las colaterales de Schaffer, confirmando que dicha plasticidad se debía a receptores mGluR7 localizados en sinapsis PV⁺-CA1. Además, estos ratones presentaron déficits en la memoria espacial y una mayor sensibilidad a las convulsiones inducidas por kainato. Por el contrario, estas alteraciones no se observaron en los ratones donde la deleción específica de mGluR7 había tenido lugar en las neuronas piramidales de CA3. Resultados que ponen de manifiesto el papel clave de la potenciación de las sinapsis inhibidoras por mGluR7 en la regulación de la excitabilidad y plasticidad neuronal así como en la memoria espacial y patologías como la epilepsia.

Palabras clave: mGluR7, interneuronas parvalbúmina positivas, epilepsia, memoria espacial, hipocampo

THE INVOLVEMENT OF THE MT4-MMP/NEUROPILIN-1 (NRP-1) SIGNALING AXIS IN EMBRYONIC BRAIN ANGIOGENESIS.

Emma Muñoz-Sáez¹, Diana Cordón Romero², Sandra Alonso Martín¹, Alberto Jiménez Montiel³, Alicia G. Arroyo³, Cristina Sánchez-Camacho².

1 Department of Biosciences, School of Biomedical Sciences, European University of Madrid, Villaviciosa De Odón, Madrid, España; 2 Department of Genetics, Physiology and Microbiology, Faculty of Biological Sciences. Complutense University of Madrid, Madrid, España; 3 Department of Biomedicine, Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC), Madrid, España.

Angiogenesis is the process of formation of new blood vessels from pre-existing ones. Our laboratory has recently identified the GPI-anchored membrane protease MT4-MMP as a novel regulator of developmental angiogenesis, as global or inducible deletion of MT4-MMP in endothelial cells resulted in a deficient or aberrant vascular plexus in the mouse embryonic hindbrain, respectively. Our previous proteomic data suggested that this angiogenic phenotype might be related to MT4-MMP-mediated processing of neuropilin-1 (NRP-1), a vascular endothelial growth factor (VEGF) co-receptor. In hindbrains from E11.5 wildtype embryos, MT4-MMP was expressed in both vessels penetrating towards the ventricle and in perineural non-vascular cells whereas NRP1 was mostly detected in some endothelial cells of neural tube vessels co-localizing with MT4-MMP. Western blot and immunofluorescence analysis of possible VEGF/NRP1 downstream pathways underlying the vascular phenotype of E11.5 MT4-MMP-null hindbrains suggest that the protease is required for balanced NRP-1 signaling likely involving VEGF/pERK. Therefore, we studied the effect of the molecule EG00229, which inhibits VEGF binding to NRP-1, on the hindbrain vascular phenotype of E11.5 embryos with selective deletion or not of MT4-MMP in endothelial cells. Preliminary results of the vascular density, total vessel length, number of junctions and lacunarity quantitated with Angiotool suggest that lack of MT4-MMP in endothelial cells alters NRP-1/VEGF signaling. These results reveal the role of a novel MT4-MMP/NRP-1 axis in developmental angiogenesis.

Palabras clave: angiogenesis, endothelial cell, MT4-MMP, NRP-1, VEGF, embryonic hindbrain.

DISTINTAS MUTACIONES EN EL GEN MAPT INDUCEN EFECTOS NEUROPATHOLÓGICOS HETEROGÉNEOS EN UN MODELO CELULAR DE TAUOPATÍA

Íñigo-Catalina, Lucía¹

¹ Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España

Contact: luinigo@ucm.es

Las tauopatías engloban un grupo heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la acumulación patológica de proteína tau mal plegada en agregados cerebrales. Se han identificado más de 60 mutaciones en el gen MAPT, que codifica tau, asociadas a diversas manifestaciones de demencia frontotemporal familiar (DFT). Estas mutaciones inducen efectos biológicos distintos en la proteína, ya sea alterando la proporción de isoformas 3R/4R de tau y/o afectando a sus propiedades funcionales.

Establecer si las distintas mutaciones en tau muestran mecanismos neurotóxicos comunes o específicos es fundamental para el desarrollo de terapias dirigidas. Datos previos del grupo revelaron que un aumento en la proporción 4R/3R de tau altera la función mitocondrial, la bioenergética y la homeostasis del calcio, lo que desencadena neurodegeneración. En este trabajo se investigó si otras mutaciones de tau, afectan de igual manera a la homeostasis celular. Con este objetivo, se utilizó un modelo basado en células SH-SY5Y, que sobreexpresan diferentes isoformas y mutaciones de tau. Nuestros resultados indican que algunas isoformas/mutaciones, además de presentar distintos perfiles de expresión/secreción de tau, reducen la actividad metabólica y alteran la defensa antioxidante, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y el potencial de membrana mitocondrial activando mecanismos de muerte celular de manera diferencial. Estos hallazgos sugieren que el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad para las tauopatías debería adaptarse en función de las isoformas o mutaciones específicas de tau alteradas en la enfermedad, con el fin de maximizar la eficacia terapéutica.

Palabras clave: tauopatías, isoformas, mutaciones, neurodegeneración.

LA SOBREEXPRESIÓN DE TAU ALTERA EL METABOLISMO Y LA REGULACIÓN DEL CALCIO EN EL MODELO NEURONAL SH-SY5Y

Jiménez-Galán, David¹; Esteras, Noemí^{1,2}

¹ Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid; ² Universitario de Investigación en Neuroquímica, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. CIBERNED. Instituto de Investigación Hospital Doce de Octubre (imas12), Madrid.

Contact: dajime06@ucm.es

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la pérdida progresiva de neuronas y la afectación de regiones específicas del sistema nervioso, careciendo en la mayoría de los casos de tratamientos efectivos. Entre ellas destacan las tauopatías, un conjunto heterogéneo de patologías definidas por la acumulación anómala de la proteína tau en el cerebro. Dentro de este grupo, la Demencia Frontotemporal (DFT) constituye un modelo relevante, dado que mutaciones en el gen MAPT, que codifica tau, se asocian directamente a su aparición. Estudios previos han señalado un papel determinante del estrés oxidativo y de la desregulación de la señalización del calcio en la neurodegeneración mediada por tau, pero los mecanismos celulares subyacentes permanecen poco claros. En este trabajo se emplearon células SHSY5Y diferenciadas que sobreexpresan diferentes isoformas (3R y 4R) y mutaciones (K257T, N279K) de tau. Se realizaron ensayos de viabilidad celular y excitotoxicidad, así como microscopía in vivo, con el objetivo de evaluar parámetros relacionados con el estrés oxidativo, la bioenergética y la dinámica del calcio. Nuestros resultados muestran que la sobreexpresión de tau reduce la viabilidad celular e incrementa tanto la apoptosis como la necrosis. Asimismo, disminuye los niveles de glutatió (GSH) e incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno mitocondriales (mitoROS), promoviendo un estado de estrés oxidativo. También se observaron alteraciones en la bioenergética celular, reducciones en los niveles de ATP, desregulación en la señalización del calcio y una mayor vulnerabilidad a excitotoxicidad, con efectos dependientes de la isoforma o mutación de tau analizada. En conjunto, estos hallazgos evidencian que la sobreexpresión de tau compromete la homeostasis neuronal al alterar defensas antioxidantes, metabolismo energético y dinámica del calcio. Este modelo aporta información relevante para comprender los mecanismos moleculares de las tauopatías y subraya la necesidad de explorar nuevas estrategias terapéuticas basadas en la modulación de estos procesos celulares.

Palabras clave: Demencia frontotemporal (DFT); tau; mitocondria; calcio

30 Y 31
DE OCTUBRE
DE 2025

MADRID, ESPAÑA



JIF

COMITÉ ORGANIZADOR

Alberto Sánchez-Aguilera López
Elena Nebot Valenzuela
Emma Muñoz-Sáez
Francisco das Chagas Vasconcelos de Souza Silva
José Manuel Bravo San Pedro
María Sancho González
Marina Hernández Martín
Raquel Bajo Grañeras
Raquel Rodrigues Díez
Ricardo Martín Herranz
Sergio Damián Paredes Royano
Teresa Priego Cuadra
Verónica Azcutia Criado
Verónica Hurtado Carneiro

COMITÉ CIENTÍFICO

Ana Sánchez Pina
Cristina Contreras Jiménez
Verónica Azcutia Criado
José Manuel Bravo San Pedro
Mª Ángeles Vicente Torres
Meritxell López Gallardo
Eva Mª Marco López
Profs. Vicente Lahera Juliá
Natalia de las Heras Jiménez
María Dulcenombre Gómez Garre
Alfonso Gómez del Val
Raquel Bajo Grañeras
Natalia Guerra Pérez
Emma Muñoz Sáez
Álvaro C. Ucero Herrería
Teresa Priego Cuadra
Raúl Rodrigues Díez
Mª Dolores Vaticón Herreros
Elena Nebot Valenzuela
Roberto Palacios Ramírez
Alberto Lázaro Fernández
Raquel Rodrigues Díez
Mercedes Muñoz Picos
Dolores Prieto Ocejo
Luz María Suárez González
Miguel Gómez Boronat
André Barany Ruiz
Elvira López-Oliva Muñoz
Rosa Mª García García
Patricia Vázquez Pérez
Miguel Ángel Pozo García
Gregorio Segovia Camargo
José Antonio Rodríguez Navarro



Pastisart

cliniSciences