



## Libro de resúmenes

# I Congreso de Investigadores del PTS

del 13 al 15 de febrero de 2019





# I Congreso de Investigadores del PTS

Parque Tecnológico de la Salud

13, 14 y 15 de febrero de 2019



# Índice general

<b>1. TERAPIAS AVANZADAS</b>	<b>1</b>
A Aguilar González (1)(2), S Greco (1), JE González Correa (1), RM Sánchez Martín (1)(2) and F Martín (1).. GENERATION OF CELLULAR MODELS TO STUDY GENE THERAPY STRATEGIES FOR POMPE DISEASE . . . .	1
Barungi, Shivan (1,3), Elena Lopez Ruiz(1,2,3), Macarena Peran Quesada(1,2,3), Gema Jimenez(2,3), Juan Melchor(4), Juan Antonio Marchal(2,3). A WAY FORWARD IN VASCULAR REGENERATION THERAPY: USING DECELLULARIZED ARTERIES AS A WAY TO CREATE AN EFFECTIVE AUTOLOGOUS MEANS OF THERAPY. . .	3
Chocarro-Wrona C (1,2,3,4), López-Ruiz E (1,2,3,4,5), Jiménez G (1,2,3,4), Antich C (1,2,3,4), Perán M (1,5), Marchal JA (1,2,3,4).. VALIDATION OF A THERMOPLASTIC POLYURETHANE AS A NOVEL 3D BIOPRINTING MATERIAL FOR TISSUE ENGINEERING APPLICATIONS. . .	5
Fernández-Ortiz M(1), Sayed RKA(1,2), Acuña-Castroviejo D(1). INFLAMMAGING AS A CAUSE OF SARCOPENIA; EFFECTS OF MELATONIN TREATMENT . . . . .	7
García-García G Fuerte-Rodríguez S Fernández-Álvarez F Arias JL. HEMOCOMPATIBILIDAD DE NANOPARTÍCULAS DE POLI(ÉPSILON-CAPROLACTONA) DISEÑADAS PARA EL TRANPORTE SELECTIVO Y LIBERACIÓN CONTROLADA DE AGENTES TERAPÉUTICOS . . . . .	9

García-Pinel B, Ortiz R, Cabeza L, Jiménez C (1), Jabalera Y (1), Iglesias G (2), Melguizo C.. PRELIMINARY <i>IN VITRO</i> EVALUATION OF MAGNETITE NANOPARTICLES IN COLON CANCER TREATMENT . . . . .	11
Gonzalez-Rey E, Delgado M.. CORTISTATIN AS A NEW THERAPEUTIC APPROACH FOR THE TREATMENT OF DISEASES WITH A DYSREGULATED IMMUNE RESPONSE . . . . .	13
Guillermo Iglesias Salto (1), Luna Checa Fernández(1), Ylenia Jabalera(2), Concepción Jimenez-Lopez(2), José Luis Arias Mediano (3),Angel V. Delgado(1),. NANOPARTÍCULAS E HIPERtermia Magnética Utilizadas Como Terapias Coadyuvante Contra Cancer. . . . .	15
Hidalgo-Garcia L(1), Rodriguez-Cabezas ME(1), Tijeras, JA(1), Vezza T(1), Diez-Echave P(1), Huertas F(2), Becerra-Massare P(3), Galvez J(1), Anderson P(4).. TNF- $\alpha$ AND IFN- $\gamma$ INDUCE AN ANTIINFLAMMATORY PHENOTYPE IN INTESTINAL MESENCHYMAL STROMAL CELLS . . .	17
Hidalgo-Gutiérrez A1,2, Barriocanal-Casado E1,2, Bakkali M3, Díaz-Casado ME1,2, Sánchez-Maldonado L1,2, Romero M4, Sayed RK2,5, Prehn C6, Escames G1,2,7, Duarte J4, Acuña-Castroviejo D1,2,7, López LC8,2,7.. AN EFFECTIVE THERAPY FOR MITOCHONDRIAL ENCEPHALOPATHY BASED ON $\beta$ -RESORCYLIC ACID ADMINISTRATION . .	19
Julia López de Andrés (1), Gema Jiménez González (2,3,4,5), Daniel Nieto García (6,7), Juan Antonio Marchal Corrales (2,3,4,5).. ORGANOIDs BIOPRINTING AS A TEST MODEL . . . . .	21
Navarro S A (1,2,4), Marchal J A (2,4), Jódar-Reyes A B (1), Peula-García J M (1,3). ANTI-CD44 LIPID IMMUNONANOCAPSULES FOR DIRECTED DRUG DELIVERY. PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERIZATION AND <i>IN VITRO</i> STUDIES IN PANCREATIC CANCER. . . . .	23

Pilar González-García (1,2), Agustín Hidalgo-Gutiérrez (1,2), Cristina Mascaraque (2), Eliana Barriocanal-Casado (1,2), Marcello Ziosi (3), Sabina Sánchez-Hernández (4), Holger Prokisch (5), Markus Schuelke (6), Francisco Martín (4), Catarina M. Quinzii (3) and Luis C. López (1,2). *CONNECTION BETWEEN COENZYME Q10 AND SULFIDE METABOLISM THROUGH SQOR LEVELS*. . . . . 25

Rama AR, Hernández R, Perazzoli G, Burgos M, Prados J, Melguizo C, Vélez C. *SUICIDE GENE THERAPY DIRECTED BY CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN PROMOTER IN COLORECTAL CANCER* . . . . . 27

Ramírez-Elías K, Badillo-García ML, Arias JL. *FORMULACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE HIERRO PARA FINES BIOMÉDICOS* . . . . . 29

González Titos, Aitor(1), Marchal Corrales, Juan Antonio(2,3), Sánchez Martín, Rosario María(1,2,4).. *ANTI-MIRNA CONJUGATED NANOPARTICLES AS THERAPEUTIC STRATEGY AGAINST CANCER STEM CELLS*. . . . . 31

Yaiza Jiménez Martínez (1), Gloria Ruiz Alcalá, María Belén García Ortega, Elena Ruiz, Juan A. Marchal (2), María Ángel García Chaves. (2). *OPTIMIZATION OF A CONDITIONED MEDIUM FOR THE CHARACTERIZATION OF MELANOMA CANCER STEM CELLS*. . . . . 33

**2. ONCOLOGÍA 35**

\* Sanjuán Hidalgo J (1); Rodríguez Lara MI (1,3); Álvarez Pérez JC (1,2); Medina PP (1,2). *UNVEILING THE ROLE OF ARID1A AND ARID1B IN CANCER DEVELOPMENT* . 35

\*García DJ (1-2), Andrades A (1-2), Coira IF (1-2), Rodríguez MI (1-2), Carmona-Sáez P (1), Cuadros M (1-3), Medina PP (1-2).. *BIOINFORMATIC ANALYSIS OF MUTATIONS AND CHANGES IN GENE EXPRESSION OF SWI/SNF COMPLEX IN LUNG ADENOCARCINOMA* . . . . . 37

A. Aguilera-Garrido (1)(2), F. Galisteo-González (1)(2), M. J. Gálvez-Ruiz (1)(2), J.A. Marchal (2)(3)(4)(5).. *LIPIDS NANOPARTICLES AS HYDROPHOBIC DRUG CARRIERS* 39

Abel Garcia-Diaz (1), Ylenia Jabalera (1), Guillermo Iglesias (2), María Antonia Fernández Vivas (1), Concepcion Jimenez- Lopez (1).. TOWARDS THE PRODUCTION OF BIOMI- METIC MAGNETOLIPOSOMES AND THEIR USE IN HYPERTHERMIA. . . . .	41
Amate-Marchal Rocío <sup>3</sup> , Seral-Gajón Antonio Luis <sup>1</sup> , Carreras- Sospedra Ana <sup>2</sup> , López-Jimeno Carla <sup>2</sup> , Hijano- Berberia Vanessa <sup>3</sup> , Viedma-Pastor Mariano <sup>3</sup> , Russo Gabriella <sup>3</sup> , Mayayo-Falo Teo <sup>3</sup> , Martínez-Martínez Fernando <sup>4</sup> ,Fernández-Rodríguez María <sup>5</sup> . TRATAMIENTO DE LA TOXICIDAD CUTÁ- NEA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO RADIOTERÁ- PICO CON UNA CREMA BASADA EN SH OLIGOPEPTIDE- 1 (EPIDERMAL GROWTH FACTOR-EGF): UN ESTU- DIO PILOTO . . . . .	43
Becerra Rodriguez MA, Peinado Fernandez P (1), Rodriguez La- ra MI (1), Medina Vico PP(1).. DESCRIPTION OF <i>RBM10</i> AS A TUMOR SUPPRESSOR GENE AND ITS INFLUEN- CE IN REGULATING TUMORIGENIC CIRCRNAS IN LUNG ADENOCARCINOMA . . . . .	45
Cabeza L, Lorente C (1), Clares B (1), Ortiz R, Halbaut L (2), Delgado ÁV (3), Perazzoli G, Prados J, Arias JL (1), Mel- guizo C.. MAGNETOLIPOSOMES: BIOLOGICAL EVA- LUATION TO IMPROVE COLON CANCER THERAPY . . . . .	47
Carrillo ME (1), Barrientos A (2), Berenguel MM (1), Cejudo MA (1), Rodríguez MT (1), Aguilera MC (1), Blázquez AM (1).. RECLUTAMIENTO DE DONANTES PARA INVE- STIGACIÓN A TRAVÉS DEL CIRCUITO ASISTENCIAL ESTABLECIDO PARA EL CRIBADO DE CÁNCER CO- LORRECTAL . . . . .	49
Doello K, Mesas C (1), Artime F (2), García-Collado C (2), Ca- beza L (1), Perazzoli G (1), Luque R. BEVACIZUMAB IN RELAPSED GLIOBLASTOMA AND THE IMPORTAN- CE OF MESENCHYMAL PHENOTYPE: EXPERIENCE IN OUR CENTER. . . . .	51



Fernández-Álvarez F, García-García G, Fuerte-Rodríguez S, Arias JL. LA ELECTROFORESIS COMO TÉCNICA POTENCIALMENTE ÚTIL EN LA DETERMINACIÓN DE LA INCORPORACIÓN DE AGENTES TERAPÉUTICOS EN NANOTRANSPORTADORES BIOCOMPATIBLES . . . . .	53
Florido J, Fernández-Gil BI, Guerra-Librero A, Martínez-Ruiz L, Rodríguez-Santana C, García-Checa J, Escames G.. MELATONIN ENHANCES CISPLATIN CYTOTOXICITY BY STIMULATING MITOCHONDRIAL FUNCTION IN HEAD AND NECK CANCER . . . . .	55
Gallardo-Ruiz E., Blancas I., Mut-Salud N., Rodríguez-Serrano F.. APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS EXOSOMAS EN CÁNCER DE MAMA: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.	57
García-Costela M (1), Escudero-Feliu J (1), Ríos-Arrabal S (1), Núñez MI (2), León-López J (1,3*).. PAPEL DE LA HEMOOXIGENASA-1 EN LA MANIFESTACIÓN DE LAS PROPIEDADES SIMILARES A LAS CÉLULAS MADRE DEL CÁNCER COLORRECTAL. . . . .	59
García-Costela M (1*), Escudero-Feliu J (1*), Ríos-Arrabal S (1), Núñez MI (2), León-López J (1,3).. PAPEL DE LA HEMOOXIGENASA-1 EN LA MANIFESTACIÓN DE LAS PROPIEDADES SIMILARES A LAS CÉLULAS MADRE DEL CÁNCER COLORRECTAL. . . . .	61
Griñan-Lison C(1), Pisano A (2), Farace C (2), Garcia MA (3), Maddedu R (2), Marchal JA (1).. DETERMINATION OF CHARACTERISTIC CANCER STEM CELLS MIRNAS WITH PROGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER . . . . .	63
Guerra-Librero A, Fernandez-Gil BI, Florido J, Shen YQ, Martinez-Ruiz L, Rodriguez-Santana C, Garcia-Checa J, Escames G.. METABOLIC SWITCH PRODUCED BY MELATONIN AT HIGH CONCENTRATION INDUCES APOPTOSIS IN CANCER. . . . .	65
Gómez JM (1), Rodríguez MI (1) (2), Medina PP (1) (3).. ROLE OF ARID1B IN EMBRYONIC DEVELOPMENT. . . . .	67

- Hernández P (1), Jimenez G (2,3,4,5), López E (2,3,4,5), Barungi S (1), Marchal JA (2,3,4,5), Perán M (1,2,3).. CANCER OR CANCER STEM CELLS, WHAT IS FIRST ? . . . . . 69
- Ibáñez Aljarilla A (1,2), Martín-Morales N(1,4), Padial Molina M (2,4), Sainz-Urruela R (2), Aguilar Peña M (2), Abril D (4), de Araujo Farias V (3), Hernández Cortés P (5), Galindo Moreno P (4), O'Valle Ravassa F (1,2,3).. RELATIONSHIP BETWEEN IMP-3 IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION WITH PROGRESSION AND METASTASIS IN XENOGRAFTED MELANOMAS TREATED WITH RADIOTHERAPY AND MESENCHYMAL STEM CELLS. 71
- Jimenez-Luna C, Caba O, Benavides M (1), Gallego J (2), Ortuño FM (3), Guillen-Ponce C (4), Rojas I (3), Aranda E (5), Torres C (6), Prados J.. INTEGRATIVE MULTI-PLATFORM META-ANALYSIS: APPLICATION IN THE DETERMINATION OF NEW MARKERS FOR PANCREATIC CANCER . . . . . 73
- Jiménez G (1,2,3), Griñán-Lisón C (1,2,3), López-Ruiz E (1,3,4), Boulaiz H (1,2,3,5), García MA (1,2,3,6), Perán M (1,3,4), Marchal JA (1,2,3,5). MESENCHYMAL STEM CELL'S SECRETOME PROMOTES SELECTIVE ENRICHMENT OF CANCER STEM-LIKE CELLS . . . . . 75
- Jiménez-López J, El-Hammadi MM (1), Ortiz R, Cayero-Otero MD (1), Cabeza L, Perazzoli G, Martin-Banderas L (1), Baeyens JM (2), Prados J, Melguizo C. IMPROVING PACLITAXEL ACTIVITY AGAINST LUNG CANCER: A NOVEL NANOFORMULATION OF PLGA . . . . . 77
- José Antonio Laz-Ruiz (1,2), Anabel Sánchez-Martín(1), María Victoria Cano-Cortés (1,2), María Paz Ruiz-Blas (1,2), Juan José Díaz-Mochón (1,2), and Rosario María Sánchez-Martín (1,2). DEVELOPMENT OF A NANODEVICE FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS APPLIED TO MASS CYTOMETRY . . . . . 79

José Luis Palacios Ferrer (1), María Belén García Ortega (1),  
 María Gallardo Gómez (1), Caridad Díaz Navarro (2), Ma-  
 ría Ángeles García (1), José Pérez del Palacio (2), Francis-  
 ca Vicente (2), Juan Antonio Marchal Corrales (1).. ME-  
 TABOLOMICS CHARACTERIZATION OF EXOSOMES  
 DERIVED FROM MELANOMA CANCER STEM CELLS 81

Juan Rodrigo Patiño Mercau (3), Juan Carlos Álvarez Pérez  
 (1,3), Joel Martín Padrón (2,3), Irene Roldán (3), Bárbara  
 Cañizares (3), Carlos Baliñas (1,3), Maria Isabel Rodrí-  
 guez (1,3), Álvaro Andrades (1,3), Isabel Coira (1,3), Marta  
 Cuadros (2,3), Esther Farez-Vidal (2), and Pedro P. Medina  
 (1,3).. DEVELOPMENT OF INNOVATIVE LUNG CAN-  
 CER THERAPIES BASED ON GENE-EDITING TECH-  
 NOLOGIES. . . . . 83

Lozano-Lozano M (1), Postigo-Martín P (1), Ortiz-Comino L  
 (2), Artacho-Cordón F (3), Álvarez-Salvago F (1), Arroyo-  
 Morales M (1).. EFICACIA DE UN PROGRAMA MIX-  
 TO DE TERAPIA OCUPACIONAL Y MHEALTH EN LA  
 MEJORA DE LA CALIDAD DE VIDA DE MUJERES  
 SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA: ENSAYO  
 CLÍNICO CONTROLADO Y ALEATORIZADO. . . . . 85

López-Ruiz E (1) (2), García MA (2), Hernández-Camarero P  
 (1), Griñán-Lisón C (2), Jiménez G (2), Barungi S (1),  
 González-Titos A (1), Kenyon J (3), Marchal JA (2), Perán  
 M (1).. A FORMULATION OF PANCREATIC PROENZY-  
 MES PROVIDES POTENT ANTITUMOUR EFFICACY:  
 A PILOT STUDY FOCUSED ON PANCREATIC AND  
 OVARIAN CANCER. . . . . 87

M. Carmen Garrido Navas(1), Sonia Perales Romero(1)(2), Lau-  
 ra Casado Medina(1), Inmaculada Robles Fernández(1), Al-  
 ba Rodríguez Martínez(1)(5), Ignacio Puche Sanz(3), Clara  
 Ramos Alaminos(4), Pedro Real Luna(1)(2), Jose Antonio  
 Lorente Acosta(1)(5), Maria José Serrano Fernández(1)(6).  
 ANDROGEN RECEPTOR SPLICING VARIANTS IN PLA-  
 TELETS AS NEW BIOMARKERS FOR TREATMENT  
 RESPONSE IN PROSTATE CANCER . . . . . 89

Martín Blázquez A, Franco D, Díaz Navarro C, Jiménez Luna C (1), Prados J (1), Melguizo C (1), Genilloud O, Vicente F, Caba O (1), González E (2), González B (2), Martínez Galán J (2), Pérez del Palacio J.. POTENTIAL BIOMARKERS OF PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA USING AN UNTARGETED LC-HRMS-BASED METABOLOMICS . . . . .	91
Martínez-Arribas B, Ruíz-Pérez LM, Vidal AE, González-Pacanowska D. A ROLE FOR THE HUMAN NUCLEOTIDOHYDROLASE DCTPP1 IN PYRIMIDINE NUCLEOTIDE HOMEOSTASIS AND GENETIC INTEGRITY . . . . .	93
Martínez-Ruiz L, Guerra-Librero A, Fernández-Gil BI, Florido J, Rodríguez-Santana C, García-Checa J, Adán C, Escames G.. ESTUDIO PRECLÍNICO DE DIFERENTES FORMULACIONES DE MELATONINA PARA POTENCIAR LA CITOTOXICIDAD DE LA IRRADIACIÓN Y DEL CISPLATINO EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO. . . . .	95
María Angélica Luque-González (1,2), Agustín Robles-Remacho (1,2), Mavys Tabraue-Chávez (3), Rosario María Sánchez-Martín (1,2), Salvatore Pernagallo (3, 4), and Juan José Díaz-Mochón (1,2,4). FLOWCHEMNAT TECHNOLOGY: A NOVEL APPROACH TOWARDS THE DETECTION SINGLE NUCLEOTIDE DIFFERENCES . . . . .	97
María Belén García (1,2), Beatriz Rueda (4), Elisa L. Moya (1), Rocio López (1,2), Teresa Vallejo (2), Javier Angel García (4), Verónica Conde (4), María Eugenia Rubiño (1,2), Gabriel López (4), Eduardo Redondo (4), Javier López Hidalgo (4), Juan A. Marchal (1,2,3), María Ángel García Chaves (1,2,4). PREDICTIVE VALUE OF PKR KINASE AND ITS PRE-MICRORNA-NC886 REGULATOR IN METASTATIC COLON CANCER PATIENTS IN RESPONSE TO 5-FU BASED CHEMOTHERAPY . . . . .	99
Mesas C*, Doello K* (1), Fúel M, Ortiz R, Rama AR, Quiñonero FJ, Prados J, Melguizo C.. SODIUM SELENITE: A POTENTIAL CHEMOTHERAPEUTIC AGENT TO IMPROVE PANCREATIC CANCER TREATMENT . . . . .	101

Natividad Martín-Morales<sup>1,4</sup>, Isabel Tovar<sup>7</sup>, Miguel Padial Molina<sup>2,4</sup>, Raquel Sainz-Urruela<sup>2</sup>, Antonio Ibañez Aljarilla<sup>1,2</sup>, Mariano Aguilar Peña<sup>1</sup>, Virginea de Araújo Farias<sup>2</sup>, Cynthia Morata tarifa<sup>6</sup>, Rosario Sánchez Pernaute<sup>6</sup>, Cristina Antúnez<sup>9</sup>, Mariano Ruiz de Almodovar<sup>2</sup>, Javier Oliver Pozo<sup>8</sup>, F. O'Valle Ravassa<sup>1,2,3</sup>. BIODISTRIBUTION STUDY OF IRRADIATED UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STROMAL CELLS IN A MOUSE MODEL AS A PRELIMINARY PHASE STUDY OF A NEW STRATEGY IN ADYUVANT COLON CANCER THERAPY. . . . . 103

Navarro Ocón A (1), Cabo Zabala L (1)(2), López Sánchez JA (1), Perea F (2), Bernal M (2), Sánchez Palencia A (3), Cabrera T (1), Brinkman B (4), Paschen A (4), Garrido F (1)(2), Ruiz Cabello F (1)(2), Aptsiauri N (1)(2).. DETECTION OF HLA-I ALTERATIONS IN TUMOR DERIVED EXOSOMES . . . . . 105

Ortigosa-Palomo, A.(1), Rodríguez Martínez, A.(1)(2), de Miguel-Pérez, D.(1)(2), Garrido-Navas, M.C.(1), Lorente, J.A.(1)(2), Serrano, M.J(1)(3).. EVALUACIÓN DE MIRNAS EXOSOMALES Y CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES COMO MARCADORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO . . . . . 107

Ortiz Comino Lucía, Martín Martín Lydia, Postigo Martín Elisa Paula, Lozano Lozano Mario, Tovar Martín Isabel (1), Fernández Lao Carolina. ESTUDIO DEL DOLOR Y LAS ALTERACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS EN EL HOMBRO EN PACIENTES DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO . . . . . 109

Picon-Ruiz M (1,2,3), Quereshi R (1), Dammico M (1), Slingerland J (1,4,5,6). MAMMARY ADIPOCYTES MEDIATE CYTOKINE PRODUCTION AND MALIGNANT PROGRESSION OF ER+ BREAST CANCER CELLS THROUGH NF-KB ACTIVATION . . . . . 111

- Postigo-Martin P, López-Garzón M, Lozano-Lozano M, Ortiz-Comino L, Cantarero-Villanueva I, Galiano-Castillo N. PERFIL CLÍNICO DE SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA Y COLON CON NEUROPATÍA PERIFÉRICA POR QUIMIOTERAPIA: DISEÑO DESCRIPTIVO . . . . 113
- Quiñonero FJ, Ortiz R, Muñoz JA (1), Melguizo C, Prados J.. CORRELATION BETWEEN PARP1 AND DRUG RESISTANCE IN PANCREATIC CANCER CELLS . . . . . 115
- Ramirez A (1,2), Conejo-Garcia A (3), Carrillo E (1,2,4), Griñán-Lisón C (1,2,4), López-Cara L (3), Jimenez G (1,2,4), Campos J (3), Marchal J (1,2,4), Boulaiz H (1,2,4).. COMBINED GENE THERAPY AND NEW 1,4-BENZOXAZEPIN-2,6-DICHLOROPURINE DERIVATIVES AS NEW STRATEGY FOR ENHANCEMENT OF TUMOR CELL DEATH. 117
- Rodríguez Torres J, López López L, Prados Román E, Muñoz Viguera N, Cabrera Martos I, Valenza MC. ALTERACIONES FUNCIONALES Y MUSCULOESQUELÉTICAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE TIROIDES SOMETIDOS A TIROIDECTOMÍA. . . . . 119
- Rodríguez-Santana C, Fernández-Gil BI, Guerra-Librero A, Florido J, Martínez-Ruiz L, García-Checa J, Escames G.. HIGH CONCENTRATION OF MELATONIN POTENTIATES THE TOXICITY OF IRRADIATION IN HEAD AND NECK CANCER CELLS . . . . . 121
- Ruiz Magaña MJ, Pedrosa M, Álvarez Rodríguez P, Praena J, Porras I, Ruiz Ruiz MC. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS DE LA TERAPIA MEDIANTE LA CAPTURA DE NEUTRONES POR BORO (BNCT) ENTRE CÉLULAS TUMORALES Y CÉLULAS SANAS . . . . . 123
- Tornero Divieso ML., Aguilar Jaldo MP., Guillén Zafra L. (1). PERFIL Y FRECUENCIA DE LOS PACIENTES CON PRESCRIPCIÓN DE FENTANILO INGRESADOS EN UNA PLANTA DE MEDICINA INTERNA. . . . . 125

Vargas-Román K, Fernández-Ruiz J, Sánchez-Martín M, García-Marín P, De la Fuente-Solana E.I, Díaz-Rodríguez L.. DES-EQUILIBRIO VEGETATIVO EN SUPERVIVIENTES DE LINFOMA. . . . . 127

**3. PRESENTACIÓN DE CENTROS 129**

Cabeza Barrera J (1), Belda Rustarazo S (1), Cuadros Rodríguez (2), Dávila Fajardo CL (1), García Lirola MA (1), Gómez Peña C (1), Hermosilla J (2), Hernández j (2), Morales A (2), Morón Romero R (1), Navas Iglesias N (2), Pérez Robles R (2), Salmerón García A (1), Vallejo Rodríguez MI (1), Díaz Villamarín (1), Antúnez Rodríguez A (1).. GRUPO IBS-TEC-01: ESTUDIO DE PRÁCTICA SEGURA EN EL USO DE MEDICAMENTOS IBS.GRANADA . . . . . 129

Sánchez Castillo, P. (1), Pula Moreno, H. (1), Plaza Montoya, L. (2) y Banqueri Ozáez, J. (2). EL AULA DEL MAR DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA EN EL ENTORNO DEL PTS. . . . . 131

**4. MEDICINA GENÓMICA 133**

Desiré Casares-Marfil\* (1), Marialbert Acosta-Herrera\* (1), Luis Eduardo Echevarría(2), Clara Isabel González (3), Javier Martín (1).. GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY IN CHAGAS'S DISEASE AND CHRONIC CHAGAS CARDIOMYOPATHY TO IDENTIFY NOVEL SUSCEPTIBILITY *LOCI*. . . . . 133

Fuencisla Matesanz (1), María Fedetz (1), Isabel García Sanchez (2), Guillermo Izquierdo Ayuso (3), Antonio Alcina (1). DETERMINACIÓN DEL EFECTO FUNCIONAL DE LA VARIANTE DEL GEN *SP140* ASOCIADA CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y OTRAS ENFERMEDADES HUMANAS . . . . . 135

Gallego-Martinez A (1,2), Requena T (2), Roman-Naranjo P (2), May P (1), Lopez-Escamez JA (2). EXCESS OF POTENTIAL PATHOGENIC VARIANTS IN AXONAL GUIDANCE SIGNALING-RELATED GENES IN SPORADIC MENIERE DISEASE . . . . . 137

González-Serna D(1), Ochoa E(2), López-Isac E(1), Julià A(3), Degenhardt F(4), van Beelen Granlund A(5), Carreira PE(6), Simeon CP(7), Ortego-Centeno N(8), González-Gay MA(9), Vicente E(10), Beltran E(11), Alegre-Sancho JJ(12), Spanish Scleroderma Group, Beretta L(13), Santaniello A(13), Lunardi C(14), Hunzelmann N(15), Riemekasten G(16), Witte T(17), Distler JHW(18), Kreuter A(19), Airó P(20), Koeleman BPC(21), Voskuyl AE(22), de Vries-Bouwstra JK(23), Radstake TRDJ(24), Wijmenga C(25), Assassi S(26), Franke A(4), Marsal S(3), Mayes MD(26), Martin J(1), Márquez A(1)(27).. A CROSS-DISEASE META-GWAS IDENTIFIES *IRF1*, *STAT3* AND *ZBTB9-BAK1* AS NEW SHARED SUSCEPTIBILITY LOCI IN SYSTEMIC SCLEROSIS AND CROHN'S DISEASE . . . . . 139

Guillermo Barturen (1), Sepideh Babaei (2), Francesc Catala-Moll (3), Zuzanna Makowska (2), Antonio García-Gómez (3), Anne Buttgereit (4), Elena Carnero-Montoro (1), Sikander Hayat (4), Martin Kerick (5), Thomas Charlon (6), David C Gemperline (7), Lucas Le Lann (8), Rosa Quirantes-Piné (9), Isabel Borrás-Linares (10), Jorge Kageyama (4), Javier Rodríguez-Ubreva (3), Alvaro Fernández-Ochoa (9), Pedro Carmona Sanz (11), Christophe Jamin (8), Ralf Lesche (2), Robert J. Benschop (7), Chris Chamberlain (12), Ernst R. Dow (7), Tania Gomes (1), Maria Juárez (13), Laurence Laigle (14), Jacqueline Marovac (12), Fiona MacDonald (15), Jerome Wojcik (6), Esteban Ballestar (16), Lorenzo Beretta (17), Maria Orietta Borghi (18), Johan Frostegård (19), Maria Luisa Garcia (20), Javier Martín (5), Jacques-Olivier Pers (8), Yves Renadineau (21), Antonio Segura Carretero (9) and Marta Alarcón-Riquelme (1,19). TRANSCRIPTOME AND METHYLOME INTEGRATIVE MOLECULAR ANALYSIS UNCOVERS A NEW SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASE CLASSIFICATION . . 142



Iryna Rusanova, María E. Diaz-Casado, Marisol Fernández-Ortiz, Paula Aranda-Martínez, Ana Guerra-Librero, Francisco J. García-García, Germaine Escames, Leocadio Mañas, and Darío Acuña-Castroviejo. ANALYSIS OF PLASMA MICRORNAS AS PREDICTORS AND BIOMARKERS OF AGING AND FRAILITY IN HUMANS . . . . . 145

Jordá S (1), García C (2), López R (2), Sánchez P (1), Cózar JM (3), García R (2), Ortega E (1), Torres J (1).. A MS-HRM APPROACH FOR METHYLATION ANALYSIS OF THE PROMOTER REGION OF *SRD5A* GENES IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER . . . . . 147

Lucas González-Herrera (1), Ana Belén Márquez-Ruiz (1), María José Serrano (2), Valentín Ramos (3), José Antonio Lorente (1) and Aurora Valenzuela (1). PATRONES DE EXPRESIÓN EN TEJIDO MIOCÁRDICO, SANGRE Y LÍQUIDO PERICÁRDICO Y SU UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE LA CAUSA DE MUERTE. . . . . 149

Mar Lamolda (1,2), Lourdes Lopez-Onieva (1,2), Oscar Navarro-Montero (1), Veronica Ayllon (1), Rosi Montes (1), Xiomara Guerrero-Carreño (1), Veronica Ramos-Mejia (1), Pedro J. Real (1,2).. HYPOXIA REGULATES MEGAKARYOPOIETIC DIFFERENTIATION OF HUMAN PLURIPOTENT STEM CELLS . . . . . 151

Martin Kerick(1), David Gonzalez Serna(1), Maria Teruel(2), Sepideh Babaei(3), Marialbert Acosta-Herrera(1), Elena Carnero-Montoro(2), Zuzanna Makowska(3), Anne Buttgerit(3), Guillermo Barturen(2), Sikander Hayat(3), Jorge Kageyama(3), Manuel Martínez-Bueno(2), PRECISESADS Clinical Consortium, Ralf Lesche(3), Marta Alarcón-Riquelme(2) and Javier Martin(1). EXPRESSION QUANTITATIVE TRAIT LOCI -EQTL- ANALYSIS IN SYSTEMIC SCLEROSIS . . 153

- Miriam Cerván Martín(1), Rocío Rivera Egea(2), Nicolás Garrido Puchalt(3), Saturnino Lujan Marco(4), Gema Romeu Magraner(5), IVIRMA group, J. Antonio Castilla Alcalá(5), M. Carmen Gonzalvo López(5), Ana Clavero Gilabert(5), F. Javier Vicente Prados(6), Vicente Maldonado Ezequiel(7), Sara Larriba Bartolomé(8), Lluís Bassas Arnau(9), Alexandra Lopes(10), Francisco J. Barrionuevo Jiménez(11), Rafael Jiménez Medina(11), Miguel Burgos Poyatos(11), Rogelio J. Palomino Morales(12)\*, F. David Carmona López(11)\*.. IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS MECANISMOS MOLECULARES DE LA AZOOSPERMIA NO OBSTRUCTIVA MEDIANTE LA INTEGRACIÓN DE DATOS GENÓMICOS Y TRANSCRIPTÓMICOS. . . . . 155
- Moreno-Castro C (1), Prieto-Sánchez S (1), Sánchez-Hernández N (1), El Yousfi Y (1), Boyero-Corral S (1), Hernández-Munain C (2) and Suñé C (1).. EFFECT OF TCERG1 ON CAJAL BODY ASSEMBLY AND SNRNP BIOGENESIS . 158
- Márquez-Ruiz AB, González-Herrera L, Luna JD<sup>(1)</sup>, Valenzuela A.. NUEVOS MARCADORES MOLECULARES PARA LA ESTIMACIÓN DE LA EDAD. . . . . 160
- Roman-Naranjo P (1), Jimenez-Ruiz CA (1), Moleon MC (2), Gallego-Martinez A (1), Lopez-Escamez JA (1) (2). A BURDEN OF RARE MISSENSE VARIANTS ASSOCIATED WITH COMMON VARIANTS IN CERTAIN SENSORINEURAL HEARING LOSS GENES MAY DRIVE PHENOTYPE IN FAMILIAL MENIERE DISEASE . . . . . 162
- Teruel M (1), Kerick M (2), Barturen G (1), Gonzalez-Serna D (2), Acosta-Herrera M (2), Barroso M (1), Povedano E (1), Martinez-Bueno M (1), Català-Moll F (3), Pallarés A (2), PRECISESADS Clinical Consortium, Ballestar E (3), Martin J (2), Carnero-Montoro E (1) and Alarcón-Riquelme ME (1).. INTEGRATIVE EPIGENOME-WIDE ANALYSIS IDENTIFIES DNA METHYLATION LEVELS AT INTERFERON-RELATED GENES AS AN INTERMEDIARY OF GENETIC RISK IN PATIENTS WITH SJÖGREN SYNDROME. 164

V.A. Aparicio (1,2), A. Varela-Lopez (1), P. Acosta-Manzano (2-3), L.M. De la Flor-Alemaný (1,2), I. Coll-Risco (1,2), L. Baena-Garcia (4), L. Romero-Gallardo (2-3), C. Sanchez-González (1,2), P. Aranda (1,2), J.L. Quiles (1).. ASSOCIATION OF WEIGHT GAINS DURING PREGNANCY WITH PLACENTA MITOCHONDRIAL DNA INTEGRITY. THE GESTAFIT PROJECT. . . . . 166

**5. SALUD PÚBLICA 169**

Aguilar-Cordero MJ1,2,3, Leon-Rios XA2 , Rivero-Blanco T2, Sanchez-Garcia JC2, Perez- Castillo I2, Sanchez-Hernandez S4, Rodríguez-Blanque R2,3. COMPORTAMIENTO DE LOS BIOMARCADORES DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA. MODELO PREDICTIVO. ESTUDIO BECOME . . . . . 169

Anabel Torrente 1, Gabriella Russo 1, Ana Leticia Jiménez 1, Almudena Gómez 1, Adolfiná Ruiz 2. INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE FORMULACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE AFTAS BUCALES (PERIDENT) . . . . 171

Andrea Rodríguez(1), Gabriella Russo(1), Mariano Viedma(1), Teo Mayayo(1), Jairo Victoria(2). EFICACIA DE REPAIR PLUS® Y WIOTECH ACNÉ® EN EL TRATAMIENTO DEL ACNÉ INFLAMATORIO . . . . . 173

Andrea Rodríguez-Carrillo, Vicente Mustieles, Rocío Pérez-Lobato, Iris Reina-Pérez, Fernando Vela-Soria, Francisco Peinado, Irene Calvente, Nicolás Olea, Mariana F. Fernández. BISPHENOL A IS NOT ASSOCIATED WITH COGNITIVE FUNCTION OR IQ IN SCHOOL-AGE BOYS FROM SPAIN: IS BPA PREDOMINANTLY RELATED TO BEHAVIOR PROBLEMS? . . . . . 175

Artacho-Cordon F, Jimenez-Diaz I, Reina-Perez I, Mustieles V, Peinado F, Arrebola JP, Olea N, Fernandez MF. ASSOCIATIONS BETWEEN METABOLIC SYNDROME AND CHRONIC EXPOSURE TO ORGANOCHLORINE PESTICIDES AND POLYCHLORINATED BIPHENYLS . . . 177

Autores: Gabriella Russo 1, Mariano Viedma1, Anabel Torrente 1, Rocio Amate 1, Almudena Gómez 1 , Pablo Gómez 2. BIORREFINERÍA DE MICRO- NANOCELULOSAS A PARTIR DE ALPEORUJO . . . . .	179
Catterina Ferreccio (1), Sandra Cortés (1,2), Andrea Huidobro (3), Claudia Bambs (1), Pablo Toro (1), Vanessa Van de Wyngard(1), Marco Arrese (1), Paz Cook (1), Juan P. Arrebola (4).. COHORTE DEL MAULE: MODELO PARA EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES CRÓNICA EN CHILE .	181
Cristina González-Callejas, BSc(1), María Sol Zurita, BSc(1), Paola De Castro, BSc(1), Virginia A. Aparicio, PhD 2, Carlos De Teresa, PhD, MD 3 and Teresa Nestares, PhD2. MORE WEIGHT, MORE PAIN? ASSOCIATION OF BODY MASS INDEX AND SOME TISSUE DAMAGE-RELATED MARKERS WITH POSTOPERATIVE PAIN. THE ROLE OF LACTATE DEHYDROGENASE FOR POSTOPERATIVE PAIN PREDICTION . . . . .	183
Cuenca-Barrales C(1), Ruiz-Villaverde R(1), Molina-Leyva A(2). DISFUNCIÓN SEXUAL Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON HIDROSADENITIS SUPURATIVA . .	185
De Castro Monedero , Paola,Zurita Saavedra Maria sol. Gonzalez Callejas Cristina,Cabrerizo Fernandez Mariajose, Gutierrez Sainz Javier, Garde Lecumberris Carlos, Puga Fernandez Cristina, Miron Pozo Benito. SINDROME COMPARTIMENTAL ABDOMINAL. CUANDO REALIZAR UNA LAPAROTOMÍA DESCOMPRESIVA. LAPAROTOMÍA DE URGENCIAS EN PACIENTES CON PIA ELEVADO . . .	187
Esteban-Burgos AA, Montoya-Juárez R, López-Morales M, García-Caro MP. IDENTIFICACIÓN DE NECESIDADES PALIATIVAS, FRAGILIDAD, COMPLEJIDAD Y SUPERVIVENCIA PREVISTA EN PACIENTES CRÓNICOS COMPLEJOS . . . . .	189
Fernández Fernández Rosario, Yuste Ossorio María Eugenia.. RESULTADOS DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA NEUMONÍA ZERO. . . . .	191

Gabriella Russo 1, Javier Sánchez Sánchez 2, Gloria González Pérez 2, Ramón Gutiérrez Sánchez 3, Rocio Amate Marchal 4, Adolfinia Ruiz Martínez 1, Elena Sánchez Fernández 2. EFICACIA DE UNA FORMULACIÓN DE ÁCIDO HIALURÓNICO (HA) Y EGF EN DEFECTOS PERIODONTALES BLACK HOLES: ESTUDIO PILOTO CONTROLADO . . . . . 193

González-Gil EM (1,2,3,4), Nappo A (5), Javier Santabárbara J(1), Wolters M (6), Russo P (5), Aguilera CM (7) y Moreno Aznar L (1,2,3,4). ASOCIACIONES ENTRE LA INFLAMACIÓN Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS EUROPEOS . . . . . 195

Granados Santiago M, Romero Fernández R, Rodríguez Torres J, López López L, Ortiz Rubio A, Valenza MC.. PROGRAMAS PREOPERATORIOS EN LA INFANCIA PARA LA REDUCCIÓN DE LA ANSIEDAD: UN META-ANÁLISIS 197

Iribarne-Durán LM (1,2,3,4), Ocón-Hernández O (2,5), Fernández MF (1,2,3,4), Barranco E (2,5), Domingo-Piñar S (2,5), Olea N (1,2,3,4), Artacho-Cordón F (1,2,3,4). MENSTRUAL BLOOD AS BIOMARKER OF EXPOSURE TO PARABENS AND BENZOPHENONES IN SPANISH WOMEN ON REPRODUCTIVE AGE . . . . . 199

Iribarne-Durán LM(1,2,3,4), Fernández MF (1,2,3,4), Freire C (1,2,3,4), Serrano L (2,5), Peña-Caballero M (2,5), Velasoria F (1,2,3,4), Olea N (1,2,3,4), Artacho-Cordón F (1,2,3,4). FUENTES DE EXPOSICIÓN A DISRUPTORES ENDOCRINOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES . . . . . 201

Isabel Montosa(1) y Mercedes Vernetta(1).. IMAGEN CORPORAL CON EL TEST DE SILUETAS DE STRUNKARD Y SU RELACIÓN CON EL ESTADO NUTRICIONAL EN ESTUDIANTES DE EDUCACIÓN SECUNDARIA OBLIGATORIA. . . . . 203

- Ledezma-Villanueva A (1), Lafeix L (1), Rosa-Masegosa A (1), Benavides A (1), Herrero M (1), Calvo C (1), Aranda E (1), Manzanera M (1).. BIOSAFETY TEST FOR ISOLATED STRAINS OF FUNGI: FUNGAL ENVIRONMENTAL AND HUMAN SAFETY INDEX (FEHSI). . . . . 205
- Luque-Fernandez MA (1,2,3), Redondo-Sánchez D (1,3), Rodríguez-Barranco M (1,3,4), Carmona-García MC (5,6,7), Marcos-Gragera R (3,5,6,8), Sánchez MJ (1,3,4). PATRÓN DE COMORBILIDADES Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL EN ESPAÑA. ESTUDIO COMCOR . . . . . 206
- López López L, Granados Santiago M, Romero Fernández R, Ariza Mateos MJ, Cabrera Martos I, Valenza MC. EFECTOS DE UN PROGRAMA INDIVIDUALIZADO DE AUTOMANEJO SOBRE LA DISCAPACIDAD Y EL ESTADO PERCIBIDO DE SALUD EN PACIENTES CON DOLOR CERVICAL CRÓNICO . . . . . 208
- María José Aguilar Cordero<sup>1,2</sup>, Íñigo M<sup>a</sup> Pérez Castillo<sup>2</sup>, Agustín Lasserrot Cuadrado<sup>2</sup>, Ximena León Ríos<sup>2</sup>, Jessica Noack Segovia<sup>2,3</sup>.. SEGURIDAD EN COSMÉTICA. NANOMATERIALES EMPLEADOS. . . . . 210
- Massó P (1,2), Rus G (1,2,3), Molina FS (1,2), Padilla C (1), Carretero P (1), González O (1), Benítez-Cano E (1), Torres J (3), Muñoz R (3), Melchor JM (2,3), Molina R (3), Callejas A (3), Carvajal MA (3), Riveiro M (3).. TORSIONAL ULTRASOUND ELASTOGRAPHY TO ASSESS PRETERM BIRTH RISK: A CLINICAL PILOT TRIAL . . . . . 212
- Miguel Rodríguez-Barranco (1,2,3), Elena Salamanca-Fernández (1,2,3), Juan Pedro Arrebola (3,4), Fernando Vela (3), Luz M<sup>a</sup> Iribarne-Durán (3,5), Sandra Colorado-Yohar (2,6), Ana Jiménez-Zabala (7,8), Eva Ardanaz (2,9), Nicolás Olea (2,3,5), M<sup>a</sup> José Sánchez (1,2,3). NIVELES DE BISFENOL-A Y FACTORES DETERMINANTES DE LA EXPOSICIÓN EN LA COHORTE EPIC-ESPAÑA. . . . . 214

Molina-Molina JM, Jiménez-Díaz I, Fernández MF, Rodríguez-Carrillo A, Peinado FM, Mustieles V, Reina-Pérez I, Vela-Soria F, Olea N, Freire C.. DETERMINATION OF BISPHENOL A AND BISPHENOL S CONCENTRATIONS AND ASSESSMENT OF ESTROGEN- AND ANTI-ANDROGEN-LIKE ACTIVITIES IN THERMAL PAPER RECEIPTS FROM BRAZIL, FRANCE, AND SPAIN . . . . . 216

Muñoz-Vigueras N, Prados E, López-López L, Granados-Santiago M, Torres-Sánchez I, Valenza MC.. INTERVENCIÓN LOGOPÉDICA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA. . . . . 218

Noack Segovia J1,2, Sepulveda Obrequé C3, Valenzuela Calderara D3, Villar Mendonza L3, Levet Hernandez C1,2. VALIDACIÓN EN CHILE DE LA ESCALA DE AUTOEFICACIA EN LACTANCIA MATERNA, ADAPTADA AL CONTEXTO HAITIANO . . . . . 220

Petrova D (1,2,3), Okan Y (4), Salamanca-Fernández E (1,2,3), Rodríguez-Barranco M (1,2,3), Redondo-Sánchez D (1,2,3), López-López D (1,4), Luque-Fernández MA (1,2,3), Sánchez M-J (1,2,3). OPORTUNIDADES PARA REDUCIR DEMORAS EN EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER: FACTORES PSICOLÓGICOS ASOCIADOS A LA BÚSQUEDA DE ATENCIÓN MÉDICA . . . . . 222

Plaza-Florido A1\*, Alcantara JMA1\*, Amaro-Gahete FJ1,2, Acosta FM1, Migueles JH1, Mora-Gonzalez J1, Ruiz JR1, Ortega FB1,3.. INTER- AND INTRA-EVALUATOR RELIABILITY OF HEART RATE VARIABILITY DATA PROCESSING BASED ON SHORT-TERM RECORDINGS IN THREE DIFFERENT COHORTS. . . . . 224

Romero Fernández R, Rodríguez Torres J, Muñoz Vigueras N, Prados Román E, Valenza Demet G, Valenza MC. EFECTOS DE UN PROGRAMA DE TERAPIA ACUÁTICA VS PROGRAMA DE EJERCICIOS EN SUELO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LAS MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON ARTROSIS DE RODILLA . . . . . 226

- Ruth Echeverría(1), Petra Vrhovnik(2), Inmaculada Salcedo-Bellido(1,3,4), Luz María Iribarne-Durán(1), Željka Fiket(5), Francisco Miguel Pérez-Carrascosa(1), Celia Rodríguez-Pérez(6), Sandra Cortés(7), Juan Pedro Arrebola(1,3,4). CONCENTRACIONES DE CADMIO EN TEJIDO ADIPOSO DE UNA COHORTE DE ADULTOS Y SUS FACTORES DETERMINANTES . . . . . 227
- Salagre D, Torices A, Agil A.. MELATONINA INDUCE DIFERENCIACIÓN *IN VITRO* E *IN VIVO* DE CÉLULAS MESENQUIMALES DE GRASA INGUINAL DE RATA . . . 229
- Santos R (1), Piccoli C (2), Arrebola JP (3,4,5,6), Cremonese C (1), Freire C (3,4,5). REPRODUCTIVE AND THYROID HORMONES IN RELATION TO PESTICIDE USE IN AN AGRICULTURAL POPULATION IN SOUTHERN BRAZIL 231
- Sheila González-Salvatierra (1,2), Cristina García-Fontana (1), Francisco Andújar-Vera (1), Manuel Muñoz Torres (1,2,3), Beatriz García-Fontana (1,3).. NIVELES DE ESCLEROTINA EN SUERO Y TEJIDO VASCULAR FEMORAL Y RELACION DE LA CALCIFICACION VASCULAR EN PACIENTES CON Y SIN DIABETES TIPO 2 . . . . . 233
- Vela-Soria F; Artacho F; Iribarne-Duran LM; Molina-Molina JM; Peinado FM; Freire C; Fernández MF; Olea N.. CONCENTRATIONS OF BISPHENOL A AND PARABENS AND ASSESSMENT OF ESTROGEN- AND ANTI-ANDROGEN-LIKE ACTIVITIES IN SOCKS FOR INFANTS AND YOUNG CHILDREN COLLECTED FROM SPAIN . . . . . 235
- Vicente Mustieles (1,2,3), Olga Ocón-Hernández (2), Iris Reina-Pérez (1,2), Andrea Rodríguez-Carrillo (1,2), Alicia Olivas-Martínez (1,2), Jose Manuel Molina-Molina (2,3), Carmen Freire (1,2,3), Nicolás Olea (1,2,3), Mariana F. Fernández (1,2,3).. BISPHENOL A AND ADIPOSITTY MEASURES AMONG PERIPUBERTAL BOYS FROM THE INMAGRANADA COHORT . . . . . 237
- Yaiza Cano-González, Ana Mária Núñez-Negrillo, Carmen Portillo-Sotelo, Maria Paz García-Caro, Carmen Herrera-Espiñeira.. LA FELICIDAD EN PERSONAS SIN HOGAR . . . . . 239



Zurita Saavedra MS, González Callejas C, de Castro Monedero P, Cabrerizo Fernández MJ, González Puga C, Garde Lecumberri C, Gutierrez Sainz J, Mirón Pozo J. PROCTALGIA AGUDA EN PACIENTES CON PATOLOGÍA DÉRMICA. 241

**6. DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS 243**

Annang F (1), Pérez-Moreno G (2), El Aouad N (1), Pérez-Victoria I (1), Martín J (1), Crespo G (1), Domingo E (1), Cantizani J (1), Sánchez-Carrasco P (1), González I (1), González-Menéndez V (1), Tormo JR (1), Ruiz-Pérez LM (1), González-Pacanowska D (1), Vicente F (1), Genilloud O (1), Reyes F (1). HIGH THROUGHPUT SCREENING (HTS) OF A COLLECTION OF MICROBIAL EXTRACTS AS SOURCE OF NEW ANTIPLASMODIAL NATURAL PRODUCTS . . . . . 243

Cabello-Donayre M (1), Cabello-Donayre I (1), Orrego LM (1), Campos-Salinas J (1), Martínez-García M (1), Cautain B (2), Vicente F (2) y Pérez-Victoria JM (1). LOS TRANSPORTADORES TRYPHRG DE PARÁSITOS TRIPANOSOMÁTIDOS RESCATAN EL HEMO PROCEDENTE DE LA HEMOGLOBINA ENDOCITADA Y SIRVEN DE DIANA PARA IDENTIFICAR COMPUESTOS TRIPANOCIDAS MEDIANTE UN CRIBADO HTS BASADO EN LEVADURA . . . . . 245

Cano-Muñoz Mario (1), Jurado Samuel (1), Cámara-Artigas Ana (2), Morel Bertrand (1), Conejero-Lara Francisco (1).. INVESTIGATION OF THE POTENTIAL OF 8-ANILINONAPHTHALENE-1-SULFONIC ACID AS LEAD COMPOUND FOR THE DEVELOPMENT OF HIV-1 FUSION INHIBITORS DIRECTED TO GP41. . . . . 247

Daniel Carretero-Molina, Francisco Javier Ortiz-López, Caridad Díaz, Mercedes de la Cruz, Ignacio González, Fernando Reyes, Francisca Vicente, Olga Genilloud.. NEW ANALOGUES OF NOSOKOMYCIN AND POLYCYCLIC XANTHONES WITH ANTIBACTERIAL PROPERTIES FROM MEDINA'S ACTINOMYCETES COLLECTION . . . . . 249

- Elena Ortega, Sebastián Peralta, Herminia Castán, M Encarnación Morales.. SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ENCAPSULACIÓN DE NANOPARTÍCULAS MESOPOROSAS DE SÍLICE CON IBUPROFENO . . . . . 251
- Espejo JM (1, 2), Cano V (2), Conejo A (1), Sánchez RM (1, 2).. OPTIMIZATION OF A FLUORESCENCE ASSAY AS A TOOL TO EVALUATE A NEW SERIES OF CD44 INHIBITORS AS ANTITUMORAL COMPOUNDS . . . . . 253
- F Annang (1), G Pérez-Moreno (2) , I Pérez-Victoria (1), J Martín (1), C Bosch-Navarrete (2), L Ruiz-Pérez (2), O Genilloud (1), F Reyes (1), F Vicente (1) , D González-Pacanowska (2).. DRUG DISCOVERY IN TROPICAL DISEASES: MICROBIAL EXTRACTS COLLECTIONS AS A READY SOURCE OF NEW POTENT ANTIPARASITIC NATURAL COMPOUNDS . . . . . 255
- Francisca Vicente, Fernando Reyes, Olga Genilloud. FUNDACION MEDINA AN OFFICIAL PARTNER SITE OF EU-OPENSCREEN . . . . . 257
- Francisco Javier Ortiz-López(1), Daniel Carretero-Molina(1), Jesús Martín(1), Mercedes de la Cruz(1), Marina Sánchez(1), Caridad Díaz(1), Ignacio González(1), Maria-Isabel Morosini(2), Francisca Vicente(1), Fernando Reyes(1), Julia Deisinger(3), Anna Müller(3,4) Tanja Schneider(3,4), Olga Genilloud(1).. DISCOVERY OF MDN-0207, A NOVEL GLYCOSYLATED LANTHIPEPTIDE WITH UNUSUAL CELL WALL MODE OF ACTION . . . . . 259
- Franciskovic M, Ramos C, Genilloud O and Vicente F. MULTICELULAR TUMOR SPHEROIDS (MCTS) - A POWERFUL TOOL IN DRUG DISCOVERY SCREENING PROCESS . . . . . 261

GONZÁLEZ I, RUIZ S, ESTÉVEZ MM, SÁNCHEZ I, MEL-  
 GUIZO MA, SÁNCHEZ P, DE LA CRUZ M, DÍAZ C,  
 TORMO J, GENILLOUD O.. ANTIMICROBIAL ACTI-  
 VITIES OF ACTINOMYCETES ISOLATED FROM *SON-  
 CHUS CRASSIFOLIUS* AND *LIMONIUM MAJUS* CO-  
 LLECTED FROM SOUTH-EASTERN SPAIN (GRANA-  
 DA) . . . . . 263

García Fernández J (1,3), Bettmer J (1), Jakubowski N (2), Pan-  
 ne U (2,3), Rivas L (4), Llopis J (4), Sánchez González C (4)  
 and Montes-Bayón M (1). PRELIMINARY STUDIES ON  
 THE UPTAKE AND DISTRIBUTION OF IRON OXIDE  
 NANOPARTICLES USED FOR THE TREATMENT OF  
 ANAEMIA: ANIMAL MODELS . . . . . 265

García Fernández J (1,3), Bettmer J (1), Jakubowski N (2), Pan-  
 ne U (2,3), Rivas L (4), Llopis J (4), Sánchez González C (4)  
 and Montes-Bayón M (1). PRELIMINARY STUDIES ON  
 THE UPTAKE AND DISTRIBUTION OF IRON OXIDE  
 NANOPARTICLES USED FOR THE TREATMENT OF  
 ANAEMIA: ANIMAL MODELS . . . . . 267

Georgousaki K (1), Tsafantakis N (1), Oves-Costales D (2), Gon-  
 zález I (2), Genilloud O (2), Cautain B (2), Lambert C  
 (3), Fokialakis N (1). SCALE UP FERMENTATION OF  
*STREPTOMYCES HYGROSCOPICUS* IN SUBMERGED  
 BIOREACTOR - A POTENTIAL SOURCE OF BIOAC-  
 TIVE COMPOUNDS WITH SKIN-WHITENING ACTI-  
 VITY . . . . . 269

Hermosilla J (1), Casares S (2), Cabeza J (3), Salmerón A (3),  
 Navas N (4).. DYNAMIC LIGHT SCATTERING (DLS)  
 AS AN ANALYTICAL TECHNIQUE FOR ASSESSING  
 STABILITY OF FUSION PROTEINS: AFLIBERCEPT  
 (ZALTRAP®) AS A CASE OF STUDY. . . . . 271

Hermosilla J (1), Salmerón A (2), Casares S (3), Cabeza J (2),  
 Navas N (4).. INTRINSIC TRYPTOPHAN FLUORESCEN-  
 CE SPECTROSCOPY TO TRACK CONFORMATIONAL  
 CHANGES IN MONOCLONAL ANTIBODIES. . . . . 273

- Hernández-Jiménez J (1), Martínez-Ortega A (1), Salmerón-García A (2), Cabeza J (2), Prados JC (3), Navas N (4). PROCESO DE AGREGACIÓN EN ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS COMERCIALES BAJO CONDICIONES DE ESTRÉS . . . . . 275
- Iñaki Robles-Vera<sup>1</sup>, Marta Toral<sup>1</sup>, Néstor de la Visitación<sup>1</sup>, Miguel Romero<sup>1,2</sup>, Manuel Sanchez<sup>2</sup>, Rosario Jimenez<sup>2,3</sup>, Manuel Gomez-Guzman<sup>2</sup>, Juan Duarte<sup>2,3</sup>. PROTECTIVE EFFECTS OF INTESTINAL DYSBIOSIS INDUCED BY LOSARTAN ARE INVOLVED IN THEIR ANTIHYPERTENSIVE EFFECTS IN SHR. . . . . 277
- J. Valverde-Pozo (1)(2), C. Sances (2), J.M. Paredes (1), G. Ruíz-Alcalá (4), E.M. Talavera (1), J.A. Marchal (2)(3)(4), M.E. García-Rubiño (1)(2). SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y FÍSICOQUÍMICA DE ANÁLOGOS DE LA CURCUMINA CON ACTIVIDAD ANTITUMORAL. . . . . 279
- Margarita Barriga GM <sup>(1)</sup>, Raquel Benítez <sup>(1)</sup>, Jenny Campos-Salinas <sup>(1)</sup>, Marta Caro <sup>(1)</sup>, Gema Robledo <sup>(1)</sup>, Francisco O'Valle <sup>(2)</sup>, Mario Delgado <sup>(1)</sup>. BUSCANDO NUEVOS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE FIBROSIS CRÓNICA: POTENCIAL EFECTO TERAPÉUTICO DE CORTISTATINA . . . . . 281
- Morales Ocaña A (1), Hermosilla J (1), Cabeza J (2), Salmeron A (2), Cuadros L (1), Navas N (1).. CIRCULAR DICHROISM TO STUDY SECONDARY STRUCTURE IN THERAPEUTICS MONOCLONAL ANTIBODY RITUXIMAB . . . . . 283
- Ortiz-González M(1-2-3), Unciti-Broceta JD (1), Covac A (4), Soriano M (3), García-Salcedo J.A (2). DESIGN OF NANOSYSTEMS CONJUGATED WITH ANTIBODY FRAGMENTS TO TREAT THE NEUROLOGICAL STAGE OF AFRICAN TRYPANOSOMIASIS. . . . . 285

Oves-Costales D, Sánchez-Hidalgo M, Pérez-Victoria I, Lacret R, Reyes F, Genilloud O.. IDENTIFICATION AND IN SILICO ANALYSIS OF A BGC ENCODING THE BIOSYNTHESIS OF THREE NEW 36-MEMBERED BIOACTIVE MACROLACTONES . . . . . 287

Peralta Galisteo Sebastián, Ortega Martínez Elena, Morales Hernández M<sup>a</sup> Encarnación, Castán Urbano Herminia.. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF DIFFERENT SODIUM HYALURONATE NANOPARTICLES TO TRANSPORT OF DRUGS . . . . . 289

Pérez-Bonilla M, González I, de la Cruz M, Martín J, Vicente F, Genilloud O, Reyes F. KRISYNOMYCIN AND KRISYNOMYCINS B AND C AS IMPENEM POTENTIATORS AGAINST METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) PRODUCED BY *STREPTOMYCES* SP. . . . . 290

Pérez-Robles R (1), Cuadros-Rodriguez L (1), Salmerón-García A (2), cabeza J (2), Navas N (1). CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL DE AGREGADOS EN ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS POR CROMATOGRFÍA EXCLUSIÓN MOLECULAR ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN EN MODO NATIVO (SEC)UHPLC-(NATIVE)HRMS: ADALIMUMAB COMO CASO DE ESTUDIO . . . . . 292

Pérez-Robles R \*(1), Cuadros-Rodriguez L (1), Salmerón-García A (2), cabeza J (2), Navas N (1).. CARACTERIZACIÓN DE LA HETEROGENEIDAD EN ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS POR CROMATOGRFÍA DE INTERCAMBIO IONICO FUERTE ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN EN MODO NATIVO (SCX)UHPLC-(NATIVE)HRMS: ADALIMUMAB COMO CASO DE ESTUDIO. . . . . 294

Ramos C., Cautain B., Genilloud O. and Vicente, F.. HIGH CONTENT BIOIMAGING PLATFORM AT MEDINA . . 296

- Ruiz-Cantero MC (1), Montilla-García Á (1), Perazzoli G (2), Baeyens JM (1), Cobos EJ (1, 3).. SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA Y NOCICEPTORES C: MODULACIÓN POR LOS RECEPTORES SIGMA 1 . . . . . 297
- Sánchez P (1), Melguizo A (1), Romero C (1), Martín J (1), Genilloud O (1), Vicente F (1), de la Cruz M (1). DEVELOPMENT OF AN ASSAY FOR SEARCHING NEW ANTIBIOTICS FROM MICROBIAL NATURAL PRODUCTS AGAINST *NEISSERIA GONORRHOEAE* . . . . . 299
- Sánchez-Hidalgo M, Díaz-Muñoz C, González I, Tormo JR, Martín J, Genilloud O.. GENOME MINING OF THE LICHEN-ISOLATED STRAIN *AMYCOLATOPSIS PRETORIENSIS* CA-128772 . . . . . 301
- Thomas A. Mackenzie<sup>1</sup>, Bastien Cautain<sup>1</sup>, Victor González Menéndez<sup>1</sup>, Wolfgang Link<sup>2</sup>, Francisca Vicente<sup>1</sup>, Olga Genilloud<sup>1</sup>. NATURAL PRODUCTS AS NEW SOURCES OF NUCLEAR TRANSLOCATION INHIBITORS USING HIGH CONTENT BIO-IMAGING . . . . . 303
- Victor Gonzalez-Menéndez, Rachel Serrano Bacallao, Jesus Martin, Jose R Tormo and Olga Genilloud.. FUNGAL GRASS ENDOPHYTES AS BIOCONTROL AGENTS AGAINST FUNGAL PHYTOPATHOGENS. . . . . 304
- Cano-Muñoz Mario (1), Jurado Samuel (1), Cámara-Artigas Ana (2), Morel Bertrand (1), Conejero-Lara Francisco (1).. INVESTIGATION OF THE POTENTIAL OF 8-ANILINONAPHTHALENE-1-SULFONIC ACID AS LEAD COMPOUND FOR THE DEVELOPMENT OF HIV-1 FUSION INHIBITORS DIRECTED TO GP41. . . . . 306
- de la Cruz M (1), Lacret R (1), Oves D (1), Sánchez P (1), Melguizo A (1), Rodríguez L (1), Tormo J (1), Moreno C (1), Muñoz F (1), Vicente F (1), Genilloud O (1), Reyes F (1).. FUNDACIÓN MEDINA'S MARINE NATURAL PRODUCTS COLLECTION FOR ANTI-TUBERCULOSIS DRUG DISCOVERY . . . . . 308

Alcantud JL (1), Bandres-Ciga S (2), Ruz C (1), Barrero FJ (3), Escamilla F (4), Vives F (1), Duran R (1).. CONTRIBUTION OF [VPS35] P.R32S GENETIC VARIANT TO PARKINSON' DISEASE . . . . . 309

Aranda-Martínez P (1), Díaz-Casado ME (1), Rusanova I (1), Fernández-Ortiz M (1), Fernández-Martínez J (1), Acuña-Castroviejo D (1).. DETERMINACIÓN DE LA RESPIRACIÓN MITOCONDRIAL IN VIVO EN EL MODELO DE PARKINSON EN EL PEZ CEBRA REVELA LA EFICACIA DE LA MELATONINA EN EL RESTABLECIMIENTO DE LA NORMALIDAD MITOCONDRIAL . . . . . 311

Bravo-Caparrós I (1,2,3) , Perazzoli G(3,4), Yeste S(5), Baeyens JM(1,2,3), Cobos EJ(1,2,3) and Nieto FR(1,2,3).. ROLE OF THE ENDOGENOUS OPIOID SYSTEM IN THE ANTINEUROPATHIC EFFECTS INDUCED BY SIGMA-1 RECEPTOR INHIBITION IN THE SPARED NERVE INJURY MODEL . . . . . 313

Bravo-Caparrós I(1,2,3), Jiménez-López J(4), Cañizares FJ(2,3,5), Nieto FR(1,2,3), Fernández-Segura E(2,3,5), Cabeza L(3,4,6), Prados J(3,4,6), Melguizo C(3,4,6), Baeyens JM(1,2,3).. PACLITAXEL (PTX) VEHICULIZATION WITH SPECIFIC NANOFORMULATIONS PREVENTED PTX-INDUCED PAINFUL NEUROPATHY: ROLE OF DRG ENDOTHELIAL FENESTRATION SIZE. . . . . 315

Castillo-González J, Falo CP, Forte-Lago I, Caro M , González-Rey E.. ROLE OF THE NEUROPEPTIDE CORTISTATIN IN THE INTEGRITY AND PERMEABILITY OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER AFTER DAMAGE . . . 317

Chhoud R (1, 2), Durán R (2), Majdoub H (1), Vives F (2). . EVALUATION OF THE ANTIOXIDANT CAPACITY OF POLYPHENOLS FROM POLLEN OF THREE TUNISIAN OASIS TREES IN HUMAN PLASMA OF PARKINSON'S DISEASE PATIENTS . . . . . 319

- Eliana Barriocanal Casado (1,2), Agustín Hidalgo Gutiérrez (1,2), Nuno Raimundo (4), Pilar González García (1,2), Darío Acuña Castroviejo (1,2,3), Germaine Escames (1,2,3), Luis C. López (1,2,3). RAPAMYCIN ADMINISTRATION IS NOT A VALID THERAPEUTIC STRATEGY FOR EVERY CASE OF MITOCHONDRIAL DISEASE . . . . . 320
- Expósito A N, Menchén-Márquez S, Valero M, Gallo M.. RETRASO EN LA ATENUACIÓN DE LA RESPUESTA NEOFÓBICA AL SABOR DURANTE LA ADOLESCENCIA EN RATAS . . . . . 322
- Grau-Perales AB, Levy ERJ, Fenton AA, Gallo M.. THE CONTEXT DEPENDENCY OF ATTENUATION OF TASTE NEOPHOBIA DEPENDS ON D1 DOPAMINE RECEPTOR ACTIVITY IN THE HIPPOCAMPUS. . . . . 324
- Gámiz F (1) y Gonzalez-Gronow M (2). EFECTOS CONDUCTUALES DE LA ADMINISTRACIÓN DURANTE LA GESTACIÓN DE INMUNOGLOBULINA G DE MADRES DE NIÑOS CON TEA EN RATAS SPRAGUE-DAWLEY . . . 326
- Hernández R\*, García M\*, Berdasco M<sup>1</sup>, Jiménez-Luna C, Ortiz R, Vélez C, Rama AR, Melguizo C.. HUMAN ADIPOSE-DERIVED STEM CELLS: INDUCTION TOWARDS NEURONAL LINEAGE . . . . . 328
- Irene Esteban-Cornejo(1,2), Maria Rodriguez-Ayllon (2), Juan Verdejo-Roman (3), Cristina Cadenas-Sanchez (2), Jose Mora-Gonzalez (2), Laura Chaddock-Heyman (4), Lauren B. Raine (1), Chelsea M. Stillman (5), Arthur F. Kramer (1,4) , Kirk I.Erickson (6), Andrés Catena (3), Francisco B Ortega (2) †, Charles H. Hillman<sup>1,7</sup>†.. PHYSICAL FITNESS COMPONENTS, WHITE MATTER VOLUME AND ACADEMIC ACHIEVEMENT IN CHILDREN: FINDINGS FROM THE ACTIVEBRAINS AND FITKIDS2 PROJECTS . . . 330
- Jesús Sánchez, Ana González, Beatriz Juan, Isabel de Brugada. COMPARISON PROCESS DECREASES THE EFFECTIVE SALIENCE OF UNIQUE ELEMENTS IN RATS PERCEPTUAL LEARNING . . . . . 332



Jiménez-García A (1, 2), Fernández MS (3, 4), Vázquez A (1, 2), Pautassi RM (3, 4).. LA SELECCIÓN A CORTO PLAZO PARA EL CONSUMO ALTO Y BAJO DE ALCOHOL DURANTE LA ADOLESCENCIA PRODUCE NIVELES DIFERENCIALES DE CONSUMO DE ALCOHOL Y RESPUESTAS ALTERADAS EN EL TEST CONCÉNTRICO MULTIVARIADO EN LA ADULTEZ . . . . . 334

Lara Ordóñez AJ (1), Fernández B (1), Madero-Pérez J (1), Fdez E (1), Romo-Lozano M (1), Lobbestael E (2), Baekelandt V (2), Hilfiker S (1). RAB8 AND RAB10 PHOSPHORYLATION CONTRIBUTE TO LRRK2-MEDIATED CENTROSOMAL COHESION AND CILIOGENESIS DEFECTS 336

López-Giménez JF (1)(5), Martín-Guerrero S (2), Iglesias A (3), Casado P (4), Martín-Oliva D (2), Loza MI (3), Rodríguez-Cutillas P (4), González-Maeso J (5).. A MOLECULAR PHARMACOLOGY INSIGHT OF 5-HT<sub>2A</sub> RECEPTOR PHARMACOGENOMICS BASED ON THE H452Y SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM . . . . . 338

Martín-Guerrero SM(1), Casado P(2), Carrasco MC(1), Cuadros MA(1), Navascués J(1), Sepúlveda MR(1), Cutillas PR(2), Martín-Oliva D(1). POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASE-1 (PARP-1) INHIBITION SENSITIZES CONE PHOTORECEPTORS TO DNA DAMAGE INDUCED BY OXIDATIVE STRESS. . . . . 340

Mora-Gonzalez J (1), Esteban-Cornejo I (2), Cadenas-Sanchez C (1), Migueles JH (1), Catena A (1), Pontifex MB (4), Ortega FB (1). LA ASOCIACIÓN ENTRE LOS COMPONENTES DE LA CONDICIÓN FÍSICA Y LA ACTIVIDAD NEUROELÉCTRICA SUBYACENTE A UNA TAREA DE MEMORIA DE TRABAJO EN NIÑOS CON SOBREPESO-OBESIDAD: PROYECTO ACTIVEBRAINS 342

Moñiz-Díez AM (1), Molina E (2), Gutierrez B (1,3), Cervilla J (1,3), Rivera M (1,4). ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE EL MALTRATO INFANTIL, LA OBESIDAD Y LA DEPRESIÓN EN UNA MUESTRA REPRESENTATIVA DE LA POBLACIÓN GENERAL ANDALUZA. . . . . 344

- Neubrand VE (1) (2), Forte-Lago I (1), Caro M (1), Delgado M (1). THE ATYPICAL RHO GTPASE RHOE/RND3 IS A KEY MOLECULE TO ACQUIRE A NEUROPROTECTIVE PHENOTYPE IN MICROGLIA . . . . . 346
- Otero J, Arias L, Lupiañez, M, Sánchez-Barrera, MB. THE RELATION BETWEEN RESILIENCE, PSYCHOLOGICAL WELL-BEING AND LOW ANXIETY IN YOUNG PEOPLE 348
- Prados Román E, Muñoz Viguera N, Granados Santiago M, Romero Fernández R, Rodríguez Torres J, Valenza MC .. CAPACIDAD FUNCIONAL, MOTORA Y RESPUESTA PERCIBIDA AL EJERCICIO EN MIEMBROS SUPERIORES EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE. . . . . 350
- Rivera M (1,2), Porrás-Segovia A (3), López-Chavez D (4), Molina E (5), Gutiérrez B (2,6), Cervilla J (2,6).. PHYSICAL EXERCISE DECREASES THE RISK OF DEPRESSION IN THE GENERAL POPULATION: EVIDENCE FROM THE SPANISH PISMA-EP STUDY. . . . . 352
- Ruiz-Leyva L (1, 3), Vázquez-Ágredos A (1, 3), Jiménez-García AM (1,3), Cendán CM (1, 2) y Morón I (3). PARADIGMA DE CONSUMO VOLUNTARIO DE ALCOHOL ASOCIADO A EXPERIENCIAS REFORZANTES EN RATA. . . . 354
- Ruz C (1), Bandrés-Ciga S (2), Barrero FJ (3), Gutiérrez J (3), Mínguez A (4), Duran R (1), Vives F (1).. ROLE OF THE LYSOSOMAL DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF PARKINSON'S DISEASE . . . . . 356
- Solis-Urra P (1)(2), Rodríguez-Ayllon M (1), I. Esteban-Cornejo I (1), Migueles J H (1), Plaza-Florido A (1), Mora-Gonzalez J (1), Verdejo-Román J (3)(4), Ubago-Guisado E(5), Catená A (3), Ortega F B(1)(6). FACTORES PERINATALES E INTEGRIDAD DE LA SUSTANCIA BLANCA CEREBRAL EN NIÑOS CON SOBREPESO/OBESIDAD: PROYECTO ACTIVEBRAINS . . . . . 358

Torres-Lopez L (1), Cadenas-Sanchez C (1), Migueles JH (1), Esteban-Cornejo I (1), Adelantado-Renau M (2), Solis-Urra P (1,3), Molina-Garcia P (1), Gracia-Marco L (1,4), Catena A (5,6), Ortega FB (1,7).. ASOCIACIÓN ENTRE TRASTORNOS RESPIRATORIOS RELACIONADOS CON EL SUEÑO Y RENDIMIENTO ACADÉMICO, FUNCIÓN EJECUTIVA Y VOLUMEN CEREBRAL EN NIÑOS CON SOBREPESO/OBESIDAD: PROYECTO ACTIVEBRAINS . 360

Valero M, Gomez-Chacon B, Gallo M.. C-FOS EXPRESSION IN THE INSULAR CORTEX SUBREGIONS DURING TASTE PROCESSING IN RATS. . . . . 362

Verdejo-Garcia A (1), Albein-Urios N (1), Lorenzetti V (1), Arnatkevičiūtė A (1), Molina E, Gutiérrez B.. GENETIC RISK SCORE FOR AFFECTIVE DYSREGULATION ASSOCIATED WITH COCAINE SEVERITY, IMPULSIVITY, EMOTION RECOGNITION DEFICITS AND VENTRAL STRIATAL VOLUMES . . . . . 364

Vázquez-Ágredos A(1,3), Ruiz-Leyva L(1,3), Jiménez-García A(1,3), Cendán CM(1,2), Morón I(3). INCREMENTO DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA TRAS EL CONSUMO VOLUNTARIO DE ALCOHOL EN RATAS WISTAR. . . . . 366

Younes El Yousfi (1), Sofía Boyero-Corral (1), Silvia Prieto-Sánchez (1), Cristina Moreno-Castro (1), Marc Suñé (1), Cristina Hernández-Munain (2), and Carlos Suñé (1).. ROLE OF PRE-MRNA PROCESSING FACTOR 40 HOMOLOG B (PRPF40B) AS A TRANSCRIPTION FACTOR IN NEUROBLASTOMA CELLS . . . . . 368

**8. NUTRICIÓN Y TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS 371**

- Alejandra Vazquez<sup>1</sup>, Pablo Vargas Tendero<sup>1</sup>, Sebastián Montoro Molina<sup>1</sup>, Juan A. Espejo-Calvo<sup>2</sup>, José Jiménez-Valladares<sup>3</sup>, José J. Jiménez-López<sup>4</sup>, Juan D. Cuberos-Urbano<sup>5</sup>, Montserrat Fito<sup>6</sup>, María-Isabel Covas<sup>7</sup>, Pedro Vilchez<sup>8</sup>, Emilio Martínez de Victoria<sup>1</sup> and María D Mesa<sup>1</sup>. CARDIOPROTECTIVE OF A VIRGIN OLIVE OIL ENRICHED WITH BIOACTIVE COMPONENTS IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF HYPERTENSIVE RATS. . . . . 371
- Ana González<sup>1</sup>, Sergio A. Recio, Jesús Sánchez Plaza<sup>1</sup>, Marta Gil<sup>2</sup> and Isabel de Brugada<sup>1</sup>. EFFECT OF EXPOSURE TO SIMILAR FLAVOURS IN SENSORY SPECIFIC SATIETY: IMPLICATIONS FOR EATING BEHAVIOUR . . 374
- Anguita-Ruiz A <sup>1</sup>, Méndez-Gutiérrez A <sup>1</sup>, Rupérez AI <sup>2</sup>, Leis R <sup>3</sup>, Bueno G <sup>2</sup>, Gil M <sup>4</sup>, Gil A <sup>1</sup>, Aguilera CM <sup>1</sup>. ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LA PROTEÍNA S100A4 Y LA INSULINORRESISTENCIA DERIVADA DE LA OBESIDAD DURANTE EL DESARROLLO PUBERAL EN NIÑAS: ESTUDIO PUBMEP. . . . . 375
- Bonavita A (1), De la Flor-Alemaný M (1), Maldonado J (2), Martín-Masot R (2), López-Frías M (1), Nestares T (1). CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESADOS Y SU RELACIÓN CON EL PERFIL LIPÍDICO EN SUJETOS CELÍACOS Y NO CELÍACOS DE 4 A 16 AÑOS . . . 377
- Bonillo R, Martín-Masot R, Maldonado J, Nozal RA, Nestares T. ¿LA DIETA SIN GLUTEN PROMUEVE LA NORMALIZACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN NIÑOS CELÍACOS? . . . . . 379
- Cerdó T(1,2), Ruiz A (2,3), Acuña I (3), Jáuregui R (4), Jehmlich N (5), Haange SB (5), von Bergen M (5), Suárez A (3), Campoy C (1,2,6). GUT MICROBIAL FUNCTIONAL MATURATION AND SUCCESSION DURING HUMAN EARLY LIFE . . . . . 382
- Fernández-Aparicio Á (1), Correa-Rodríguez M (1), Schmidt-RioValle J (1), Perona JS (2), González-Jiménez E (1). ÁCIDO OLEANÓLICO Y SU POTENCIAL TERAPÉUTICO EN EL SÍNDROME METABÓLICO . . . . . 384

Fernández-Ochoa Á (1,2), Borrás-Linares I (2), Quirantes-Piné R (2), Pimentel-Moral S (1,2), Baños A (3), Guillamón E (3), Segura-Carretero A (1,2).. APLICACIÓN METABOLÓMICA PARA LA DETECCIÓN DE LAS RUTAS METABÓLICAS AFECTADAS EN UN ESTUDIO DE INTERVENCIÓN NUTRICIONAL DE UN SUPLEMENTO DE AJO. . . . . 386

Francisco J Osuna-Prieto (1,2,4), Borja Martínez-Tellez (1,5), Guillermo Sanchez-Delgado (1), Concepción M Aguilera (3,6) Jesús Lozano-Sánchez (2,4), David Arráez-Román (2,4), Antonio Segura-Carretero (2,4), Jonatan R Ruiz (1).. CAN HUMAN BROWN ADIPOSE TISSUE BE ACTIVATED BY DIETARY COMPONENTS? A SYSTEMATIC REVIEW 388

Francisco Javier Leyva Jimenez (1), Jesús Lozano Sánchez (1,2), M<sup>a</sup> Luz Cádiz Gurrea(1,3), David Arráez Román (1,3), Antonio Segura Carretero (1,3). COMPARATIVA ENTRE SISTEMAS DE EXTRACCIÓN CONVENCIONALES Y NO CONVENCIONALES PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS BIOACTIVOS PARA EL DESARROLLO DE INGREDIENTES FUNCIONALES. . . . . 390

Fuel M, Mesas C, Marcos M, Prados J, Melguizo C, Martínez R (1), López- Jurado M (1), Porres J (1). ANTIOXIDANT AND ANTIPROLIFERATIVE POTENTIAL OF NATURAL FUNCTIONAL EXTRACTS: EVALUATION IN COLON CANCER CELLS . . . . . 392

García-Burgos M, Moreno-Fernández J, Alférez MJM, Díaz-Castro J, López-Aliaga I. EFECTO MODULADOR DEL CONSUMO DE FERMENTADOS LÁCTEOS DE CABRA O VACA SOBRE LA ADIPOSIDAD DURANTE LA RECUPERACIÓN DE LA ANEMIA FERROPÉNICA . . . . . 394

Gálvez-Ontiveros Y, Heras-González L, Páez S, Robles-Aguilera V, Mariscal-Arcas M, Rivas A, Monteagudo C.. ALIMENTOS MÁS REPRESENTATIVOS DEL APORTE DE ENERGÍA Y NUTRIENTES DE UNA POBLACIÓN ESCOLAR PARA SU USO EN LA ESTIMACIÓN DE LA INGESTA DE BISFENOLES . . . . . 396

- Hinojosa-Nogueira D (1), Molino S, Navajas B, Pastoriza S, Pérez-Burillo S, Rufián-Henares J.A.. COMPARACIÓN A NIVEL EUROPEO DE DISTINTAS BASES DE DATOS DE COMPOSICIÓN DE ALIMENTOS . . . . . 398
- Lara Crespo Antolín(1,2), Lorenzo Rivas García(1,2), Pedro Acosta Manzano(2,3), Irene Coll-Risco(1,2), Pilar Aranda (1,2), Juan Llopis González(1,2), Cristina Sánchez González(1,2), Virginia A. Aparicio(1,2).. ASSOCIATION BETWEEN NUTRITIONAL HABITS AND THE CONCENTRATION OF TRACE AND ULTRA-TRACE MINERALS WITH METABOLIC OR TOXIC IMPORTANCE IN BREAST MILK. THE GESTAFIT PROJECT. . . . . 400
- Lorenzo Rivas García(1,2,3), Cristina Sánchez González(1,2,3), María Montes Bayón(4), Pilar Aranda(1,2,3), Juan Llopis(1,2,3).. EFFECT OF VANADIUM AND MANGANESE EXPOSURE ON NUCLEAR DNA INTEGRITY IN HEPG2 CELLS. . . . . 402
- Lozano-Sanchez A (1), Rodríguez-Ruiz A (2), Salmeron -López LE (3), Olmedo-Alguacil M (4), Gómez-Crespo MI (5), Lopez-Morales M(4,6), Herrera-Espiñeira C(4).. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y DE CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON SOBREPESO EN CUATRO HOSPITALES . . . . . 404
- López Trinidad LM (1), Donaire A (1), Kapravelou G (1), López-Chaves C (1), Aranda P (1), López-Jurado M (1), Galisteo M (2), Porres JM (1), Martínez R (1).. COMBINACIÓN DE RESTRICCIÓN CALÓRICA, EJERCICIO FÍSICO Y AM251 COMO ESTRATEGIA EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD . . . . . 406
- Martínez Burgos MA (1,2), Moreno Martínez A (1), Martínez de Victoria Carazo I (1), Yago Torregrosa MD (1,2), Mañas Almendros M (1,2), Martínez de Victoria Muñoz E (1,2). ACTUALIZACIÓN DE LA BASE ESPAÑOLA DE DATOS DE COMPOSICIÓN DE ALIMENTOS (BEDCA): VERSIÓN 2019. . . . . 408

Martínez R (1), Donaire A (1), Constantino J (1), López-Chaves C (1), Aranda P (1), López-Jurado M (1), Galisteo M (2), Porres JM (1). EFECTO COMBINADO DE UN HIDROLIZADO PROTEICO DE LENTEJA Y EJERCICIO FÍSICO MIXTO PARA LA MEJORA DE PARÁMETROS CARDIOVASCULARES EN UN MODELO EXPERIMENTAL ANIMAL DE SÍNDROME METABÓLICO . . . . . 410

Molina-Tijeras JA (1), Hidalgo-García L (1), Diez-Echave P (1), Ruiz-Malagon A (1), Vezza T (1), Muñoz-Almagro N (2), Sabater C (2), Rodríguez-Cabezas ME (1), Gálvez J (1), Utrilla MP (1).. ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF OLIGOSACCHARIDES DERIVED FROM CYNARA SCOLYMUS IN DSS-INDUCED COLITIS IN MICE . . . . 412

Moreno-Fernandez J, Garcia-Burgos M, Diaz-Castro J, Alferez MJM, Lopez-Aliaga I. LA LECHE DE CABRA FERMENTADA MEJORA EL ESTADO OXIDATIVO/ANTIOXIDANTE DURANTE LA RECUPERACIÓN DE LA ANEMIA FERROPÉNICA NUTRICIONAL. . . . . 414

Méndez-Gutiérrez A (1), Anguita-Ruiz A (1), I Rupérez AI (2), Leis R (3), Bueno G (2), Gil M (4), Gil A (1), Aguilera CM (1).. PROTEÍNA S100A4: UN NUEVO MARCADOR DE INSULINO RESISTENCIA? . . . . . 416

Navarro-Hortal MD (1), Soria-Castellano A (1), Romero-Marquez JM (1), Varela-Lopez A (1), Forbes-Hernández TY (2), Giampieri F (3), Battino M (4), Quiles JL (1).. EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS PREVENTIVOS DE UN EXTRACTO FENÓLICO DE FRESA (*FRAGARIA X ANANASSA*) SOBRE ALTERACIONES ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN *CAENORHABDITIS ELEGANS*. . . . . 418

- Navarro-Hortal MD (1), Varela-López A (1), Soria-Castellano A (1), Ramírez-Tortosa CL (2), Ramírez-Tortosa MC (3), Ochoa-Herrera JJ (1), Battino M (4), Quiles JL (1). EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON COENZIMA Q10 EN EL PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA ASOCIADO AL ENVEJECIMIENTO EN HÍGADO DE RATAS ALIMENTADAS DURANTE TODA SU VIDA CON UNA DIETA RICA EN ACEITE DE GIRASOL . . . . . 420
- Néstor de la Visitación (1), Iñaki Robles-Vera (1), Marta Torral (1), Miguel Romero (1,2), Nazaret Aguilera (1), Manuel Sánchez (1,2), Rosario Jiménez (1,2,3), Manuel Gómez-Guzman (1,2), Juan Duarte (1,2,3).. *LACTOBACILLUS FERMENTUM* AND *BIFIDOBACTERIUM BREVE* PREVENT HYPERTENSION IN SLE TLR7-DEPENDENT MICE MODEL. . . . . 422
- P Diez-Echave (1), T Vezza (1), L Hidalgo-García (1), J Garrido-Mesa (1), S Pimentel-Moral (2), A Segura-Carretero (2), ME Rodriguez-Cabezas (1), J Gálvez (1).. EFFECT OF A HIBISCUS SABDARIFFA EXTRACT IN LIVER INFLAMMATION AND INTESTINAL EPITHELIAL PERMEABILITY IN OBESE MICE . . . . . 424
- Pascual-Geler M (1), Gálvez-Ontiveros Y (2), Robles-Fernández I (3), Monteagudo C (2), Rivas A (2), Álvarez-Cubero MJ (3,4). INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRANEA SOBRE LA INCIDENCIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA . . . . . 426
- Perazzoli G (1), Mesas C (1), Martínez R (2), Cabeza L (1), Ortíz R (1), Prados J (1), Melguizo C (1), López-Jurado M (2), Porres JM (2).. ACTIVITY OF LEGUMINOUS SEED EXTRACTS IN COLON TUMOR CELLS: PRELIMINARY STUDIES . . . . . 428
- Pimentel-Moral S (1,2), Borrás-Linares I(2), Fernández-Ochoa A(1,2), Segura-Carretero A(1,2).. EL USO DE PLANTAS PARA EL DESARROLLO DE ALIMENTOS FUNCIONALES Y NUTRACÉUTICOS . . . . . 430



Pocovi Gerardino G (1,2), Correa-Rodríguez M (1,2), Callejas Rubio J (1,3), Ríos Fernández R (1,3), Martín Amada M (4), Cruz Caparros M (5), Ortego Centeno N (1,3) and Rueda Medina B (1,2).. DIETARY INFLAMMATORY INDEX (DII) IS ASSOCIATED WITH BLOOD LIPID PROFILE IN WOMAN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. . . . . 431

Pérez Burillo S, Molino S, Navajas Porras B, Pastoriza de la Cueva S, Rufián Henares JA.. EFECTO DE DIFERENTES PLANTAS MEDICINALES SOBRE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LA PRODUCCIÓN DE ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA. . . . 433

Rodríguez-Sojo MJ, Vezza T, Diez-Echave P, Hidalgo-García L, Garrido-Mesa J, Gálvez J.. BENEFICIAL EFFECTS OF AGLOMELATINE ON OBESITY ASSOCIATED LIVER INFLMMATION IN MICE . . . . . 435

Romero-Marquez JM (1), Navarro-Hortal MD (1), Soria-Castellano A (1), Varela-Lopez A (1), Forbes-Hernandez TY (2), Giamperri F (3), Battino M (4), Orantes-Bermejo J (5), Torres Fernandez-Piñar C (5), Quiles JL (1).. SUBPRODUCTOS DEL RECICLADO DE LA CERA PREVIENEN ALTERACIONES ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD DE ALZEHIMER EN CAENORHABDITIS ELEGANS . . . . . 437

Rufián Henares JA, Pérez Burillo S, Hinojosa Nogueira D, Molino S, Navajas Porras B, Pastoriza S.. STANCE4HEALTH: SMART TECHNOLOGIES FOR PERSONALIZED NUTRITION AND CONSUMER ENGAGEMENT . . . . . 439

Ruiz-Malagón AJ (1), Molina-Tijeras JA (1), Diez-Echave P (1), Hidalgo-García L (1), Vezza T (1), Rodríguez-Cabezas ME (1), Lozano-Pérez A (2), Cenis JL (2), Gálvez J (1).. EFFECT OF A *MORUS ALBA* LEAF EXTRACT IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF OBESITY: IMPACT ON LIVER STEATOSIS AND INFLAMMATION. . . . . 441

- Saad Al Fazazi, Rafael A. Casuso, Jerónimo Aragón-Vela, Jesús R. Huertas. HYDROXYTYROSOL SUPPLEMENTATION IMPAIRS SKELETAL MUSCLE GLUCOSE TRANSPORT IN TRAINED RATS: AN ANALYSIS OF THE GLUT4/AKT/AKTP AXIS . . . . . 443
- Soriano-Lerma A (1,2), Moreno-Fernández J (1,2), Soriano M (3,4), Díaz-Castro J (1,2), García-Burgos M (1,2), Alférez MJM (1,2), García-Salcedo JA (4,5), López-Aliaga MI (1,2). ANALYSIS OF THE GUT MICROBIOME DURING THE RECOVERY OF IRON DEFICIENCY ANAEMIA WITH FERMENTED GOAT'S MILK-BASED DIET . . . 445
- Ussipbek Botagoz (1,3), Eliana Barriocanal-Casado (1,2), Pilar González-García (1,2), Agustín Hidalgo-Gutiérrez (1,2), Murzakhmetova Maira (3) and Luis C. López (1,2). PERTURBATION OF SULFIDE METABOLISM UNDER COQ DEFICIENCY IS MAINTAINED AFTER MODIFICATION OF SULFUR AMINOACIDS AVAILABILITY IN THE DIET. 447
- Varela-López A (1), Bullón P (2), Ramírez-Tortosa CL (3), Román-Malo L (2), Cordero MD (2), Maurizio Battino M (4), Quiles JL (1).. LA PERIODONTITIS INDUCIDA POR LIPOPOLISACÁRIDO SE VE AGRAVADA EN CONEJOS CON ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA Y ATROSCLEROSIS PROVOCADAS POR LA INGESTA DE GRASA SATURADA Y COLESTEROL: MODELO EXPERIMENTAL COMBINADO DE TRES ENFERMEDADES DE ORIGEN METABÓLICO . . . . . 449
- Veza T (1), Rodríguez-Nogales A (1), Algieri A (1), Garrido-Mesa J (1), Martín-García B (2), Segura-Carretero A (2), Micol V (3), Utrilla MP (1), Rodríguez-Cabezas ME (1), Gálvez J (1). IMPACT OF AN OLIVE LEAF EXTRACT ON INTESTINAL PERMEABILITY AND LIVER INFLAMMATION IN A MOUSE MODEL OF DIET-INDUCED OBESITY . . . . . 451
- Zafra C, Gázquez-López M, Carrión-Pantoja S, García-García I, Prados G.. DIETA MEDITERRÁNEA Y CALIDAD DEL SUEÑO EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS . . . . . 453

**9. PRESENTACIÓN DE EMPRESAS 455**

Dra. Namaa Audi Alamiry, Nutraceutical Translations. NUTRACEUTICAL TRANSLATIONS (TRADUCCIÓN ESPECIALIZADA: INGLÉS, ESPAÑOL Y ÁRABE) . . . . . 455

Manuel Figueruela. <B>REGEMAT3D</B>-TECNOLOGÍAS DE BIOIMPRESIÓN 3D DE TEJIDOS APLICADAS A LA MEDICINA REGENERATIVA Y TERAPIAS AVANZADAS . . . . . 457

Miguel Ángel López Montellano. <B>FIDESOL-MOBEEZE</B>-SISTEMA DE INTERACCIÓN NATURAL PARA ANÁLISIS Y REHABILITACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE LA MARCHA O "FREEZING.<sup>EN</sup> LA ENFERMEDAD DEL PARKINSON . . . . . 458

Pablo Caballero. <B>GLOBIN</B>-MEJORANDO LA CALIDAD DE LA VIDA DEL PACIENTE ONCOLÓGICO . 459

**10. DEPORTE Y SALUD 461**

Aragon-Vela J (1), Casuso R (1), Martinez-Albo J (1), Hidalgo-Gutierrez A (2), López LC (2), Rueda A (1), Rodriguez-Carrillo A (3), Rodriguez-Lara A (1), Gonzalez-Acevedo O (1); Huertas JR (1). TWENTY FOUR HOURS OF EXPOSURE TO MODERATE HYPOXIA DOES NOT INCREASE THE ASSEMBLY OF MITOCHONDRIAL SUPERCOMPLEXES . . . . . 461

Arteaga M (1), Girela MJ (2), Soto V (3).. MANTENIMIENTO Y RECUPERACIÓN SOBRE EL ESTADO DE SALUD: CONTROL EPIGENÉTICO. . . . . 463

Cadenas-Sanchez C (1), Migueles JH (1), Esteban-Cornejo I (1), Catena A (2,3), Ortega FB (1,4). IS CARDIORESPIRATORY FITNESS A POWERFUL MARKER OF BRAIN HEALTH? . . . . . 465

Delgado G, Ruiz E, Molina A, Molina P, Limones J, Soto V. ANÁLISIS DEL GOLPEO DE PADEL REMATE POR TRES METROS MEDIANTE EL USO DE GIRÓSCOPOS 467

- L Gracia-Marco(1), I Esteban-Cornejo(1), E Ubago-Guisado(2), A Catena(3), FB Ortega(1). DISENTANGLING THE ASSOCIATIONS BETWEEN OBESITY AND GRAY AND WHITE MATTER VOLUMES IN OVERWEIGHT/OBESE CHILDREN. THE ACTIVEBRAINS PROJECT . . . . . 469
- Migueles J.H. (1), Cadenas-Sanchez C. (1), Esteban-Cornejo I. (1), Catena A. (2,3), Ortega F.B. (1,4). IS PHYSICAL ACTIVITY ASSOCIATED WITH GRAY MATTER VOLUME IN CHILDREN WITH OVERWEIGHT/OBESITY? . . 471
- Mochón-Benguigui S, Amaro-Gahete FA, De-la-O A, Jurado-Fasoli L, Gutiérrez A, Castillo MJ.. ASSOCIATION BETWEEN PHYSICAL FITNESS AND SLEEP QUALITY IN MIDDLE-AGED SEDENTARY ADULTS . . . . . 473
- Mundo-López A (1), Galiano-Castillo N (2,3,4), Salinas-Asensio MM (2,3,4), Rodríguez O (4), Cantarero-Villanueva I (2,3,4), Fernández-Lao C (2,3,4), Arroyo-Morales M (2,3,4), Lendínez I (5), Martín-Leyva A (1), Ocón-Hernández O (2,6), Artacho-Cordón F (1,2,7). IMPACTO DEL DOLOR CRÓNICO EN LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS . . . . . 475
- N. Marín-Jiménez (1,2), M. Borges-Cóscic (1,2), P. Acosta-Manzano (1,2), P.J. Ruiz-Montero (3), M. De la Flor-Alemaný (4), I. Coll-Risco (2,4), L. Baena-García (5), P. Aranda (2,4), V.A. Aparicio (2,4).. ASSOCIATION OF OBJECTIVELY MEASURED SEDENTARY TIME AND PHYSICAL ACTIVITY WITH HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PERIMENOPAUSAL WOMEN. THE FLAMENCO PROJECT. . . . . 477
- Olivares J, Navarro I, Delgado G, Ruiz E, Soto V. ANÁLISIS DE 3 METODOLOGÍAS PARA LA DETECCIÓN DE ASIMETRÍAS EN ATERRIZAJES DE SALTOS . . . . . 479
- P. Molina-Garcia (1,2), J.H. Migueles (1), C. Cadenas-Sanchez (1), I. Esteban-Cornejo (1), J. Mora-Gonzalez (1), M. Rodriguez-Ayllon (1), A. Plaza-Florido (1), P. Solis-Urra (1,3) y F.B. Ortega (1,4).. EFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE LA PISADA EN NIÑOS CON SOBREPESO/OBESIDAD481

Peláez EM (1), Montosa, I (1), Vernetta M (1). CALIDAD DE LA DIETA MEDITERRÁNEA EN GIMNASTAS FEMENINAS DE RÍTMICA Y ACROBÁTICA DE LA PROVINCIA DE GRANADA. . . . . 483

Quílez A, Courel J (1), Delgado G, Rojas FJ.. IMPLEMENTACIÓN DE UNA HERRAMIENTA DE EVALUACIÓN MULTIFACTORIAL DEL PASE EN BALONCESTO A TRAVÉS DE SENSORES INERCIALES. . . . . 485

R. Casuso (1,2), F. Ruiz-Ojeda (2,3,4), J. Plaza-Díaz (2,3,4), N. Nordsborg (5), J. Martín-Albo (2), A. Rueda-Robles (2), J. Aragón (2), J.R. Huertas (1,2). HUMAN MUSCULAR MITOCHONDRIAL FUSION DURING EXERCISE . . . . 487

Rodriguez-Ayllon M (1), Esteban-Cornejo I (1) (2), Mora-Gonzalez J (1), Verdejo-Roman J (3), Cadenas-Sanchez C (1), Solis-Urra P (1) (4), Catena A (5), Ortega FB (1) (6). ACTIVIDAD FÍSICA, COMPORTAMIENTO SEDENTARIO E INTEGRIDAD DE LA SUSTANCIA BLANCA DEL CEREBRO EN NIÑOS CON SOBREPESO/OBESIDAD: RESULTADOS PRELIMINARES DEL PROYECTO ACTIVEBRAINS. . . . . 489

Salinas-Asensio MM (1,2), Sierra-Luque MS (1), San Sebastián AP (1), Mundo-López A (3), Pérez-Cabrera B (4,5), Padilla C (4,6), Sotelo R (4,6), Lara A (7), Ocón-Hernández O (4,6), Artacho-Cordón F (3,4,8). PREVALENCIA DE DIFICULTADES EN LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA EN MUJERES CON ENDOMETRIOSIS. . . . . 491

**11. INMUNOLOGÍA E INFECCIOSAS 493**

Adriana Egui, Paola Lasso, M. Carmen Thomas. Manuel Carlos López. EVALUACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES INHIBITORIOS Y DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL DE LINFOCITOS T COMO FACTORES DE RIESGO DE LA TRANSMISIÓN CONGÉNITA DE *T. CRUZI*. . . . . 493

- Afonso-Lehmann RN (1), Macías F (1), Gómez I (1), Andrés-León E (2), López MC (1), Thomas MC (1).. *DISTRIBUCIÓN DE LA HUELLA PR77 EN EL GENOMA DE TRYPANOSOMA CRUZI Y SU ASOCIACIÓN A TRANSCRIPCIÓN GÉNICA* . . . . . 495
- Andrés Ruiz-Sancho (1), María Núñez-Núñez (1,2), David Vinuesa-García (1), Francisco Anguita-Santos (1), Leopoldo Muñoz Medina (1), Inmaculada Vallejo (2), Alejandro Peña Monje (3), José Cabeza (2), José Hernández-Quero (1).. *DALBAVANCIN: CLINICAL EXPERIENCE BEYOND SKIN AND SKIN STRUCTURE INFECTIONS* . . . . . 497
- Anguita Santos F (1), Guirao Arrabal E (1), Vinuesa Garcia D (1), Nuñez M (2), Peña Monje A (3), Ruiz Sancho A (1), Muñoz Medina L (1), Garcia Fojeda JL (1), García García F (3), Hernandez Quero J (1). *GLOBAL POINT PREVALENCE SURVEY OF ANTIMICROBIAL CONSUMPTION IN A TERTIARY HOSPITAL IN SOUTH SPAIN* . 499
- Arturo Osuna-Sánchez (1), Miguel Padiál-Molina (1), Lucía López-Chaichío (1), Francisco O'Valle (2), Andrés Catena (3), Pablo Galindo-Moreno (1). *PÉRDIDA ÓSEA ALREDEDOR DE IMPLANTES EN PACIENTES CON PERIODONTITIS PREVIA* . . . . . 501
- Burlock B, Richardson G, García-Rodríguez S, Guerrero S (1), Zubiaur M, and Sancho J.. *THE ROLE OF CD38 ON THE FUNCTION OF REGULATORY B CELLS IN A MURINE MODEL OF LUPUS* . . . . . 503
- Candido Robles-Sanchez (1), Miguel Navarro-Oliveros (1), Sofía Toribio-Castelló (2), Virginia Morón-Calvente (3), Julio Plaza-Díaz (1), María José Sáez-Lara (1), Luis Fontana (1) and Francisco Abadía-Molina (1).. *NEURONAL APOPTOSIS INHIBITORY PROTEIN (NAIP) EXPRESSION IN RAT LIVER REGENERATION.* . . . . . 505

Carlos Guerrero-Beltran (1), Adolfo de Salazar (1), Ana Fuentes (1), Marta Álvarez (1), Natalia Chueca (1), Carmen Rodríguez (2), Arkaitz Imaz (3), Nuria Espinosa (4), Silvia García-Bujalance (5), María Jesús Pérez-Elías (6), Mónica García-Alvarez (7), Josean Iribarren (8), Jesús Santos (9), David Dalmau (10), Antonio Aguilera (11), David Vinuesa (12), Félix Gutiérrez (13), Beatriz Piérola (14), José Miguel Molina (15), Joaquim Peraire (16), Irene Portilla (17), Juan Luis Gómez-Sirvent (18), Julián Olalla (19), Carlos Galera (20), José Ramón Blanco (21), Melchor Riera (22), Lucio García-Fraile (23), Gemma Navarro (24), Adrián Curran (25), Eva Poveda (26), Federico García (1)\* on behalf of CoRIS†. TRANSMITTED DRUG RESISTANCE TO FIRST LINE HIV ANTIRETROVIRAL TREATMENT IN SPAIN: NEW MESSAGES FOR CLINICAL PRACTICE . 506

Cruz Valero I, Carranza Pinel A, Tejero Aranguren J, Cruces Moreno T, Pérez Bailón A, Colmenero Ruíz M. SEPTIFAST EN UCI PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ EN PACIENTES CON SOSPECHA DE SEPSIS. . . . . 509

Daniel Toro Domínguez (1,3), Jordi Martorell Marugán (1), Daniel Goldman (2), Michelle Petri (2), Pedro Carmona Sáez (1), Marta Eugenia Alarcón Riquelme (3). STRATIFICATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS INTO THREE GROUPS OF DISEASE ACTIVITY PROGRESSION ACCORDING TO LONGITUDINAL GENE EXPRESSION . . . . . 510

Falo CP (1), Ferraz-de-Paula V (1), Forte-Lago I (1), Caro M (1), O'Valle F (2), Gonzalez-Rey E (1). THE NEUROPEPTIDE CORTISTATIN MODULATES GLIAL DYNAMICS AND CENTRAL IMMUNE RESPONSE IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF MULTIPLE SCLEROSIS . . . . . 512

- Flook M (1,2), Frejo L (3), Gallego-Martinez A (1,2), Martin-Sanz E (4), Soto-Varela A(5), Santos-Perez S (5), Espinosa-Sanchez JM(1,2); Batuecas-Caletrio A(6), Aran I (7); Rossi-Izquierdo M (8); Perez-Carpena P (2,9), Requena T (1,2), Martinez-Martinez M (9), Lopez-Escamez JA (1,2). DIAGNOSTIC VALUE OF CYTOKINES AND CHEMOKINES IN EPISODIC VESTIBULAR SYNDROME . . . . . 514
- Fuentes A (1), Chueca N (1), de Salazar A (1), Alvarez M (1), Peña A (1), Yuste E (2), Anguita F (3), Garcia F (1). DETERMINACIÓN DE LA SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA EN PACIENTES CRÍTICOS: ¿ES ACCELERATE PHENOTEST UNA SOLUCIÓN? . . . . . 516
- García Fogeda JL(1), Vinuesa García D (1), Peña Monje A (2), Guirao Arrabal E (1), Tornero Divieso ML (1), Anguita Santos F (1), Muñoz Medina L (1), Ruiz Sancho A (1), García F (2), Hernandez Quero J (1).. UTILIDAD DE LA PCR EN LA MENINGITIS. ¿APORTA DE VERDAD? . . 518
- Garza Enriquez DA (1), García Serrano JL(1) , Mesones Ruíz LC (1), de Salazar González A (2).. TOMOGRAFÍA POR COHERENCIA ÓPTICA ANTERIOR EN LA VALORACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN EL TRACOMA. . . . . 520
- Guillen Zafra L, Faro Míguez N, Anguita Santos F, Vinuesa García D, Ruiz Sancho A, Muñoz Medina L, Guirado Arrabal E, Hernández Quero J.. TIEMPO DE POSITIVIZACIÓN DE LOS HEMOCULTIVOS EN LAS BACTERIEMIAS POR S. AUREUS Y OTROS FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD. . . . . 522
- Guirao Arrabal E, Vinuesa García D, Ruíz Sancho A, Anguita Santos F, Muñoz Medina L, Garcia-Fogeda Romero JL, Hernández Quero J.. ESPONDILODISCITIS INFECCIOSAS EN NUESTRO MEDIO: DIFERENCIAS ENTRE LA INFECCIÓN COMUNITARIA Y NOSOCOMIAL . . . . . 524



Gómez G, Varela N, Alarcón Riquelme ME, Morell M.. PATEAMINE A. INHIBITION OF TRANSLATION PROCESS AS A TREATMENT FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. . . . . 526

Gómez I (1), Egui A (1), Pérez-Antón E (1), López-Ruz MA (2), Segovia M (3), López MC (1), Thomas MC (1).. DESARROLLO DE BIOMARCADORES SEROLÓGICOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA DEL TRATAMIENTO CON BENZNIDAZOL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CHAGAS. . . . . 528

José Pérez del Palacio, Caridad Díaz, Mercedes de la Cruz, Ariadna Martín, Ignacio Gonzalez, Marina Sánchez, Francisca Vicente, Fernando Reyes, Olga Genilloud.. GUT MICROBIOTA PROFILING: A METABOLOMICS-METAGENOMICS BASED APPROACH TO IDENTIFY AND ISOLATE COMPOUNDS AFFECTING HUMAN HEALTH. . . . . 530

Llorca Colomina T, Ruiz Magaña MJ, Martínez Aguilar R, García Sarrió I, García López JM, Ruiz Ruiz MC, Abadía Molina AC, Olivares EG.. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD QUIMIOTÁCTICA DE CÉLULAS ENDOMETRIALES ESTROMALES HUMANAS SANAS Y DE FOCOS DE ENDOMETRIOSIS SOBRE LEUCOCITOS . . . . . 532

Manuel Ruiz, Ana Fuentes, Adolfo de Salazar, Manuel Ruiz-Maldonado, Fernando Garcia, Pablo Ryan, Federico García.. HACIA LA MICRO-ELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS C: USO DE DRIED BLOOD SPOTS PARA DIAGNÓSTICO EN UN PASO EN UN CENTRO DE ADICCIONES . . . . . 534

Martínez-Aguilar R<sup>1</sup>, Romero-Pinedo S<sup>1</sup>, Ruiz-Magaña MJ<sup>1</sup>, Olivares EG<sup>1,2</sup>, Ruiz-Ruiz C<sup>1,2</sup>, Abadía-Molina AC<sup>1,2</sup>.. EFECTO INMUNOMODULADOR DE LAS CÉLULAS ENDOMETRIALES ESTROMALES PROCEDENTES DE SANGRE MENSTRUAL (MENS-CS) EN DISTINTOS MODELOS DE INFLAMACIÓN . . . . . 536

- Moro Bulnes A, Pérez Moreno G, Castillo Acosta VM, Valente M, Ruiz Pérez LM, González Pacanowska D. CYTIDINE DEAMINASE IN *TRYPANOSOMA BRUCEI*: A MITOCHONDRIAL ENZYME INVOLVED IN *DE NOVO* BIOSYNTHESIS OF PYRIMIDINES . . . . . 538
- Núñez-Núñez, M. (1,2), Vinuesa-García, D. (1), Peña-Monje A. (3), Anguita-Santos, F. (1), Yuste, ME. (4), Muñoz-Medina, L. (1), Vallejo, I. (2), Cabeza-Barrera, J (2), Hernández-Quero, J (1).. MULTIDRUG RESISTANT PSEUDOMONAS AERUGINOSA RESPIRATORY TRACT INFECTIONS TREATED WITH CEFTOLOZANE / TAZOBACTAM . . 540
- Orrego LM (1), Cabello-Donayre M (1), Vargas P (1), Martínez-García M (1), Sanchez C (1), Jimenez M (2), Molina R (2), Pérez-Victoria JM (1).. PAPEL DE LA SÍNTESIS DE HEMO EN EL CICLO DE VIDA DE *LEISHMANIA*, UN PARÁSITO AUXÓTROFO PARA ESTE METABOLITO ESENCIAL . . . . . 542
- Pérez Bailón A.M., Fernández Fernández R., Ramírez Puerta R., Yuste Ossorio M.E.. CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM PARA MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS EN PACIENTES CRÍTICOS DE UNA UCI POLIVALENTE . . . . . 544
- Pérez-Antón E (1), Egui A (1), Gómez I (1), López-Ruz MA (2), Segovia M (3), Thomas MC (1), López MC (1).. RESPUESTA FUNCIONAL DE LAS CÉLULAS T CD8+ ANTÍGENO ESPECÍFICA ASOCIADA AL CRITERIO DE EFICACIA TERAPÉUTICA DETERMINADO MEDIANTE UN SET DE BIOMARCADORES SÉRICOS. . . . . 546
- Raquel Benítez (1), Irene Forte-Lago (1), Francisco O'Valle (2), Mario Delgado (1). IDENTIFICACIÓN DEL NEUROPEPTIDO ANTI-INFLAMATORIO CORTISTATINA COMO UN NUEVO FACTOR DE PROTECCIÓN EN EL DESARROLLO DE ATEROSCLEROSIS SEVERA . . . . . 548

Romero-Pinedo S<sup>1,2</sup>, Moreno de Lara L<sup>1,2</sup>, Calvache-Gil L<sup>1,2</sup>,  
 Abadía-Molina AC<sup>1,2</sup>. LA DESENSIBILIZACIÓN RÁPI-  
 DA IMPIDE LA FORMACIÓN DE BALSAS LIPÍDICAS,  
 Y BLOQUEA LA SEÑAL DE ACTIVACIÓN EN MAS-  
 TOCITOS INHIBIENDO EL PROCESO DE DEGRANU-  
 LACIÓN. . . . . 550

Rubio-Gómez JM (1), Tena-Garitaonaindia M (2), Sánchez de  
 Medina F (1), Martínez-Augustin O (2), Daddaoua A (2)..  
 A GENOMIC ISLAND WIDELY REPRESSED BY THE  
 PREBIOTIC FRUCTOOLIGOSACCHARIDE CARRIES  
 THE DETERMINANTS OF MOTILITY AND VIRULEN-  
 CE IN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*. . . . . 552

Sainz-Urruela R (1), Abril D (1), Martín-Morales N (2), Blanca-  
 Benito V (1), O'Valle F (2), Galindo-Moreno P (1), Padial-  
 Molina M (1).. INFLAMMASOME ACTIVATION BY OU-  
 TER MEMBRANE VESICLES (OMVS) FROM BACTE-  
 RIA. . . . . 554

Salvador Romero-Pinedo<sup>1</sup>, Laura Moreno de Lara<sup>1</sup>, Miguel Mar-  
 tínez García<sup>1</sup>, Ana C. Abadía-Molina<sup>1,2</sup>. SLAMF8 MODU-  
 LA MECANISMOS MICROBICIDAS EN MACRÓFAGOS  
 INFECTADOS CON *SALMONELLA ENTERICA* . . . . . 556

Tena-Garitaonaindia M (1), Rubio-Gómez JM (2), Sanchez de  
 Medina F (2), Martínez-Augustin O (1), Daddaoua A (1).  
 ACTIVE HEXOSE CORRELATED COMPOUND (AHCC)  
 AS A USEFUL COMPONENT WITH ANTIBACTERIAL  
 ACTIVITY AGAINST *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*  
 INFECTION . . . . . 558

Yagüe Capilla M, Castillo Acosta VM, Valente M, Bosch Na-  
 varrete C, Ruiz Pérez LM, González Pacanowska D. ES-  
 SENTIALITY AND ROLE OF NOVEL NUCLEOTIDA-  
 SES INVOLVED IN *TRYPANOSOMA BRUCEI* PYRIMI-  
 DINE HOMEOSTASIS . . . . . 560

Badillo-García ML, Ramírez-Elías K, Arias JL.. APROXIMA-  
 CIÓN AL DISEÑO DE FORMULACIONES FARMACÉU-  
 TICAS LÍQUIDAS ORALES PARA EL TRATAMIENTO  
 DE LA SCHISTOSOMIASIS . . . . . 562

- de Salazar A, Fuentes A, Chueca N, Sánchez A, Mérida MD, Espigares MA, García F.. RESISTENCIA A MACRÓLIDOS EN *MYCOPLASMA GENITALIUM*. ¿ESTAMOS ANTE UNA NUEVA SUPERBACTERIA? . . . . . 564

**12.PRESTACIÓN DE SERVICIOS CIENTÍFICOS EN CENTROS DEL PTS 567**

- Barberán C (1), Robles M (2),, López RM (1), Ramírez CL (4), Solórzano R (3), Gentil M.A 3. Cantero C (3), Martín MD (3),, Márquez Lobo B (3), Ramos FM (4),, Luque R (1, 3). PRESENTACIÓN DE CIRCUITOS HOSPITALARIOS ACTIVOS DEL NODO PROVINCIAL DE JAÉN DEL BIOBANCO DEL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA . . . . . 567
- Canet LM, Moreno-Suárez C, Fernández-Caro J, Barroso-delJesus A. UNIDAD DE GENÓMICA IPBLN: IMPULSANDO LA SECUENCIACIÓN EN EL PTS . . . . . 569
- Caridad Díaz, José Pérez del Palacio, Patricia Mena, Mercedes de la Cruz, Bastien Cautain, Carmen Ramos, Fernando Reyes, Olga Genilloud, Francisca Vicente.. PRECLINICAL SAFETY ANALYTICAL PLATFORM AT FUNDACIÓN MEDINA . . . . . 571
- Catalina P.(1), Ligeró G.(1), Navarro H.(1), Carrillo-Ávila JA.(1), Rejón JD.(1), Lucena G.(1), Aguilar R.(1), Valdivieso V.(1), Aran B.(2), Veiga A.(2), Erceg S.(3), Rodríguez -Maresca MA.(1). BANCO NACIONAL DE LÍNEAS CELULARES (BNLC), UNA OPORTUNIDAD DE GARANTÍA PARA EL TRABAJO CON CÉLULAS PLURIPOTENTES. . . . 572
- Eduardo Andrés-León.. UNIDAD DE BIOINFORMÁTICA DEL IPBLN: CIENCIA DE VANGUARDIA EN EL PTS. . . . 574
- Lario A(1), Longobardo MV(1), Sancho J(2). UNIDAD DE PROTEÓMICA IPBLN: TECNOLOGÍA Y APLICACIONES . 576
- Muñoz de Rueda P (1), Carazo Gallego A (1), Comino AM (2), Molina Molina J (1), Morales Santana S (1), Moreno S (1), Quiles R (2). PLATAFORMAS DE SOPORTE CIENTÍFICO-TÉCNICAS DEL IBS.GRANADA . . . . . 578

Nieto A, Santos A, Fernández A, Ibañez S, Peñalver JJ, Tassi M, Ortiz G, Entrena JM.. UNIDADES DE APOYO A LA DOCENCIA E INVESTIGACIÓN DEL CENTRO DE INSTRUMENTACIÓN CIENTÍFICA EN EL PTS. . . . . 579

Ortiz-Ferron, Gustavo. CITOMETRÍA DE FLUJO DE ÚLTIMA GENERACIÓN AL SERVICIO DEL INVESTIGADOR . . 581

Rejón JD1, Berenguel MM1, De Alava E1, Fernández-Herrera MD1, García-Lora A1, García-Rojo M1, Hortas-Nieto ML1, Luque-Barona R1, Medina M1, Rodríguez-Maresca M1.. CARTERA DE SERVICIOS DEL BIOBANCO EN RED DEL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA (SSPA) . . . . . 583

Robles Almazán M, Barberán Aceituno C2, Ligeró Martín G6, López García RM2, Peláez Pleguezuelos I3, Vílchez Pérez JS3, Ramírez Tortosa CL5, Solórzano Mariscal R4, Gentil Jiménez MA4, Cantero González C4, Martín Salvago MD4, Luque Barona R2, 4.. PRESENTACIÓN DE UNA COLECCIÓN DE MUESTRAS ONCOHEMATOLÓGICAS PEDIÁTRICAS DEL NODO PROVINCIAL DE JAÉN DEL BIOBANCO DEL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA . . . . . 585

Saiz M (1), Gálvez X (1), Lorente JA (1,2), Álvarez JA (1). IDENTIFICACIÓN DE CADÁVERES EN EL TERRITORIO DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA PERTENECIENTES A PERSONAS DESAPARECIDAS DURANTE LA GUERRA CIVIL Y LA POSGUERRA 587

Tormo JR, Vicente F, Reyes F and Genilloud O.. FUNDACION MEDINA NATURAL PRODUCTS LIBRARIES AND FOLLOW-UP SERVICES FOR DRUG DISCOVERY AND BIOTECHNOLOGY . . . . . 589

E de Santiago, J F Díaz-Cuéllar, L J Martínez-González, P Carmona-Sáez, O Santiago, R Marrero-Díaz, M Muñoz-Escalona.. PLATAFORMAS CIENTÍFICO-TECNOLÓGICAS DE GENYO: APOSTANDO POR LA INVESTIGACIÓN DE EXCELENCIA . . . . . 591

**13.MEDICINA TRASLACIONAL 593**

- Delgado M, Gonzalez-Rey E. CONVIRTIENDO CÉLULAS MADRE EN UN MEDICAMENTO: ALOFISEL COMO EJEMPLO DE ÉXITO TRASLACIONAL EN AUTOINMUNIDAD 593
- Dieguez C, Martín JL, Jimenez- Luna C (1), Gonzalez-Ramirez AR (2), Dieguez E (3), Prados J (1), Caba O (1). EVALUATION OF THE ALKALINE PHOSPHATASE IN EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY AS A PREDICTIVE SERUM MARKER . . . . . 595
- Escames G; Acuña-Castroviejo D. PHARMAMEL SL.: EMPRESA SPIN OFF DE LA UGR CON PROYECCIÓN INTERNACIONAL . . . . . 597
- Garcia-Burgos, D.. LA RESPUESTA DE REACTIVIDAD AL SABOR COMO MARCADOR PSICOBIOLOGICO EN TRASTORNOS ALIMENTARIOS. . . . . 599
- González-Cano R (1,2), Boivin B (2), Fattori V (2), Costigan M (2), Woolf C (2).. IMPLEMENTACIÓN DE HERRAMIENTAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA EVALUACIÓN PRECLÍNICA ANIMAL DE FÁRMACOS ANALGÉSICOS. 601
- Maire C (1), Muñoz ML (2), Ríos S (3), Gálvez R (4), Del Pozo E (5).. EFECTOS DE LA APLICACIÓN DE SEÑALES ELECTROMAGNÉTICAS TRANSCUTÁNEAS EN PACIENTES CON DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO . . . . . 603
- Melchor J (1,2,3), Rus G (1,2,3), Molina F (4), Massó P (5), Callejas A (1,2), Faris I (1,2), Torres J (1,2).. MECHANICAL BIOMARKERS BY TORSIONAL WAVES FOR MEDICAL DIAGNOSIS . . . . . 605

**14.TICS Y SUS APLICACIONES EN CIENCIAS DE LA VIDA 607**

- Blanca Luna Checa Fernández, Felisa Reyes-Ortega, Ángel V. Delgado, Guillermo R. Iglesias. LIBERACIÓN CONTROLADA DE GEMCITABINA MEDIANTE HIPERTERMIA MAGNÉTICA . . . . . 607

Martorell-Marugan J (1), Toro-Dominguez D (1), López-Dominguez R (1), García-Moreno A (1), Carmona-Saez P (1). HERRAMIENTAS BIOINFORMÁTICAS PARA INTEGRACIÓN DE DATOS -OMICOS: HACIA LA COMPRENSIÓN DE SISTEMAS BIOLÓGICOS Y MEDICINA DE PRECISIÓN 609

Salinas-Castillo A (1), Ortiz-Gómez I (1), Ortega-Muñoz M (2), Castillo-Morales E (3), de Orbe-Payá I (1), Santoyo-Gonzalez F (2) and Capitán-Vallvey L F (1). HIGHLY SENSITIVE AND SELECTIVE FLUORIMETRIC DETECTION OF GLUTATHIONE IN URINE BASED ON FUNCTIONALIZED CELLULOSE PAPER . . . . . 611





# 1. TERAPIAS AVANZADAS

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## GENERATION OF CELLULAR MODELS TO STUDY GENE THERAPY STRATEGIES FOR POMPE DISEASE

**A Aguilar González (1)(2), S Greco (1), JE González Correa (1), RM Sánchez Martín (1)(2) and F Martín (1).**

1: GENyO- Centro de Genómica e Investigación Oncológica: Pfizer Universidad de Granada/Junta de Andalucía 2: Universidad de Granada

*Correspondencia: araceli.aguilar@genyo.es*

*Modalidad: Oral*

Pompe disease is a rare disorder caused by mutations in the lysosomal acid alpha-glucosidase enzyme (GAA) gene. The absence of GAA produces the accumulation of glycogen in multiple tissues, mainly affecting skeletal muscle, heart and diaphragm. At present, the replacement enzyme therapy (ERT) is the only therapeutic option for these patients. In spite of the highly cost, ERT is effective only for a subset of Pompe patients and it is not a curative treatment. As an alternative, gene therapy could offer a definitive cure by restoring the expression of the GAA gene either by genome addition or by genome edition. Genome addition aim to introduce a new DNA fragment into the patient cells to express the GAA gene, while genome editing aim to correct the normal expression of the endogenous GAA locus. The purpose of this project was to generate different murine

cell lines that resemble the phenotype present in Pompe patients' cells. These cell lines will be used to investigate the efficacy and safety of the different gene therapy strategies. To generate the GAA deficient cell lines, we designed a strategy based on the CRISPR/Cas9 system to disrupt the "ATG" in exon 2. We generated LVs expressing Cas9 and gRNAs targeted near the ATG and transduced Sol8 cells (a murine, muscle cell line). After checking cutting efficacy of the system in the GAA locus by T7 assay, we generated clones from the bulk population. We obtained several clones lacking the ATG; however, these clones still expressed the murine GAA protein (mGAA), although at lower levels. Interestingly, we detected a second "ATG" in exon 2 that is present in frame and that could potentially be used to start the expression of a shorter version of the mGAA.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## A WAY FORWARD IN VASCULAR REGENERATION THERAPY: USING DECELLULARIZED ARTERIES AS A WAY TO CREATE AN EFFECTIVE AUTOLOGOUS MEANS OF THERAPY.

**Barungi, Shivan (1,3), Elena Lopez Ruiz(1,2,3), Macarena Peran Quesada(1,2,3), Gema Jimenez(2,3), Juan Melchor(4), Juan Antonio Marchal(2,3)**

(1) University of Jaen, Department of Health Sciences. (2) University of Granada, Faculty of Medicine, Department of Human Anatomy and Embryology (3) University of Granada, Center for Biomedical Research, Biopathology and Regenerative Medicine Institute (IBIMER) (4) Department of Structural Mechanics, University of Granada, Politécnico de Fuentenueva, Granada, Spain.

*Correspondencia: barungi24@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introduction:** Over the past decades, vascular disease has become one of the commonest diseases in the world population. Vascular disease is a result of mainly the inflammation of and the buildup of fatty deposits in the blood vessels. The current therapy being used is vascular replacement that involves autologous implants or synthetic vascular grafts. These however still pose a great challenge in regards to their effectiveness because of the adverse reactions such as restenosis, thrombogenicity or tissue scarring and lack of suitable autologous substitutes in some cases. To prevent this inflammation and to restore normal vascular function, rapid re-endothelialization of the vessel could be one of the ways forward.

**Objectives:** to create a therapeutic model for vascular regeneration using decellularized arteries and then with new biocompatible polymers, ensure the correct formation of the endothelium layer and in turn prevent the binding of other cell such as smooth muscle cells, fibroblasts and/or platelets

**Results and discussion:** After the process of decellularization of the arteries using detergent and enzymes, a synthetic polymer was used to enhance the rapid growth of endothelial cells and then using a bioreactor, the arteries were recellularized with endothelial cells. Histological assays using fluorescent and electronic microscopy were then used and it was observed that the arteries maintained their structure after the decellularization and once the endothelial cells were seeded into the arteries, they were able to grow homogeneously. In conclusion, results from this study indicate the vast possibilities we have in using new biocompatible polymers to ensure the steady and fast development of endothelial cells and the prevention of other cell types formation in a decellularized artery to create a recellularized artery that could be used for vascular disease treatment.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## VALIDATION OF A THERMOPLASTIC POLYURETHANE AS A NOVEL 3D BIOPRINTING MATERIAL FOR TISSUE ENGINEERING APPLICATIONS.

**Chocarro-Wrona C (1,2,3,4), López-Ruiz E (1,2,3,4,5), Jiménez G (1,2,3,4), Antich C (1,2,3,4), Perán M (1,5), Marchal JA (1,2,3,4).**

- (1) Biosanitary Research Institute of Granada (ibs.GRANADA), University Hospitals of Granada-University of Granada, Granada, Spain.
- (2) Biopathology and Regenerative Medicine Institute (IBIMER), Centre for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain.
- (3) Department of Human Anatomy and Embryology, Faculty of Medicine, University of Granada, Granada, Spain.
- (4) Excellence Research Unit “Modeling Nature” (MNat), University of Granada, Granada, Spain.
- (5) Department of Health Sciences, University of Jaén, Jaén, Spain.

*Correspondencia: ccw92@correo.ugr.es*

*Modalidad: Póster*

The three-dimensional (3D) bioprinting of hybrid scaffolds is a promising tool for Tissue Engineering (TE) field. Combination of synthetic polymers that aim to recreate the structure and properties of native tissues together with the favorable microenvironment for cell growth may represent an excellent option for the design of artificial tissues. This study addresses the evaluation of a thermoplastic polyurethane (TPU) 3D printing filament as a novel 3D bioprinting material. We tested the *in vitro* biocompatibility of this 3D printing TPU by 3D bioprinting adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells (MSCs) from infrapatellar fat pad of osteoarthritis (OA) patients in TPU scaffolds. Poly- $\epsilon$ -caprolactone (PCL) filament was used as a control material to compare with TPU, since it is considered a *gold standard* synthetic biomaterial used in 3D bioprinting. TPU scaffolds showed both a compression and shear behavior much closer to that of natural cartilage, and enhanced tribological properties. The

proliferative potential and cell viability were analyzed, showing that TPU scaffolds were able to maintain proper proliferative potential and cell viability of MSCs. Finally, no *in vivo* toxic effects were apparently observed after 21 days after scaffold implantation in mice. We believe that this material can be exploited for the automated biofabrication of artificial tissues with tailorable mechanical properties.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## INFLAMMAGING AS A CAUSE OF SARCOPENIA; EFFECTS OF MELATONIN TREATMENT

**Fernández-Ortiz M(1), Sayed RKA(1,2),  
Acuña-Castroviejo D(1)**

(1) Instituto de Biotecnología, Centro de Investigación Biomédica, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, Spain. (2)

Department of Anatomy and Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, Sohag University, Egypt.

*Correspondencia: msolfernandez@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

Background: Inflammaging is a chronic, asymptomatic, systemic inflammation in aging, in the absence of overt infection (1). The large variety of the stimuli fuelling inflammaging apparently converges on few basic mechanisms and pathways based on innate immunity, such as activation of NF- $\kappa$ B and NLRP3 inflammasome, which are responsible for the production of inflammatory molecules (2). Inflammaging is a highly significant risk factor for both morbidity and mortality in the elderly people and increasing evidences support that this subclinical inflammation during aging is associated with chronic diseases and sarcopenia, which is characterized by loss of strength and muscle mass. On the other hand, extrapineal melatonin is known for its antioxidant activity, its immunomodulating properties and its physiological role on mitochondria (3, 4, 5). Due to its anti-inflammatory and antioxidant properties, we hypothesized that melatonin could be used to improve the symptoms of sarcopenia.

Methodology: To assess the age-related role of innate immunity on the development of sarcopenia and to study the effects of melatonin on this immunosenescent process, 3 and 12 months-old wild type (WT) and NLRP3 deficient (NLRP3<sup>-/-</sup>) mice were studied. The latter were treated with 10 mg/kg melatonin in the diet for two months, from 10 to 12 months of age. Locomotor activity (total distance, resting time, mean speed, and maximal

speed) was studied using a Smart Video Tracking System, and speed and fatigue were tested with a treadmill system (running distance and time of exhaustion). All experiments were conducted in accordance with the University of Granada's Ethical Committee; the Spanish Protection Guide for Animal Experimentation (R.D. 53/2013), and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (CETS #123).

Results: Results showed that NLRP3<sup>-/-</sup> mice behaved better than WT mice at the same age in terms of resting time, maximal speed, running distance, and time to exhaustion. In both animal models, administration of melatonin significantly improved all parameters of muscle efficiency, even above the performances measured in 3 months old mice.

Conclusions: It is concluded that NLRP3 exerts a type of brake in the motor activity of mice, which may have important consequences when it is activated during inflammaging. Moreover, we also concluded the high efficacy of melatonin to improve skeletal muscle performance. Both findings can have clinical interest in preventing sarcopenia associated to frailty in aged people.

References:

- (1) Schroder K., et al. *Science* 2010; 327: 296-300
- (2) Salminen A., et al. *Ageing Res Rev* 2008; 7:83-105
- (3) Reiter R.J., et al. *Cell Biochem Biophys* 2001; 34:237-256
- (4) Leon J., et al. *Life Sci* 2004; 75:765-790
- (5) Sayed RKA., et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018; 73 (10):1330-1338

Supported in part by grants no. PI16-00519 and CB16-10-00238



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## HEMOCOMPATIBILIDAD DE NANOPARTÍCULAS DE POLI(ÉPSILON-CAPROLACTONA) DISEÑADAS PARA EL TRANSPORTE SELECTIVO Y LIBERACIÓN CONTROLADA DE AGENTES TERAPÉUTICOS

**García-García G Fuerte-Rodríguez S Fernández-Álvarez F  
Arias JL**

Grupo de Investigación “Medicina Regenerativa”, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada; y, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Granada

*Correspondencia: graciagg3@gmail.com*

*Modalidad: Oral*

### Introducción

Uno de los materiales más empleados en el diseño de nanopartículas para la vehiculización y guiado de fármacos hasta el lugar de acción son los polímeros biocompatibles. Dentro de este grupo, destaca la poli(épsilon-caprolactona) (PCL) por su excelente capacidad de carga y liberación sostenida de principios activos, y por la versatilidad para su funcionalización y control del destino biológico. Cada vez gana más relevancia la predicción y evaluación del comportamiento in vivo de los nanotransportadores de agentes terapéuticos (fármacos y material genético). Los estudios de hemocompatibilidad constituyen una herramienta muy relevante para este fin.

### Objetivo

Desarrollo de una formulación de nanopartículas hemocompatibles de PCL para la liberación sostenida de fármacos en células y tejidos diana.

### Metodología

La preparación de las nanopartículas de PCL se basó en el método de disposición interfacial del polímero. Se emplearon las técnicas de espectroscopia de correlación de fotones y de electroforesis para la evaluación del

tamaño y carga eléctrica superficial, respectivamente. En el estudio de la hemocompatibilidad de la nanoplataforma se determinó por triplicado la hemólisis, la activación de plaquetas, la activación del sistema del complemento, y el tiempo de recalcificación plasmática. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

#### Resultados y conclusión

La metodología de formulación permitió la obtención reproducible y con elevado rendimiento ( $\approx 90\%$ ) de nanopartículas con un tamaño  $\approx 150$  nm, adecuado por ejemplo para la vía de administración parenteral. Las partículas presentaron carga eléctrica superficial negativa en agua ( $\approx -9$  mV, pH 6). Las nanopartículas de PCL resultaron ser hemocompatibles, pues no se registraron diferencias significativas con los datos del grupo control. Se están desarrollando más estudios para evaluar la biocompatibilidad y biodegradabilidad de este coloide.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## PRELIMINARY *IN VITRO* EVALUATION OF MAGNETITE NANOPARTICLES IN COLON CANCER TREATMENT

**García-Pinel B, Ortiz R, Cabeza L, Jiménez C (1), Jabalera Y  
(1), Iglesias G (2), Melguizo C.**

Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Biomedical Research Centre (CIBM), University of Granada, Spain. Biosanitary Institute of Granada (ibs.GRANADA), Andalusian Health Service (SAS) – University of Granada, Spain. Department of Human Anatomy and Embryology, University of Granada, Spain. (1) Department of Microbiology. Science Faculty. University of Granada. Granada, Spain. (2) Department of Applied Physics, School of Sciences, University of Granada, Spain.

*Correspondencia: beatrizgarnel@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

### ***Background and aims:***

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in the world whose main treatments are surgical resection with or without adjuvant chemotherapy for less advanced stages. The advanced stages of the disease are essentially treated with chemotherapy. The chemotherapeutic agents currently used for the treatment of CRC are 5-fluorouracil (5-FU), Oxaliplatin (OXA) and irinotecan (IRI), being used more commonly in combination (eg: FOLFOX, FOLFIRI).

However, conventional chemotherapy involves a series of important side effects such as the generation of multiple drug resistance (MDR) or delivering drugs off-target. Therefore, the use of nanoplatforms as vehicles to reduce these side effects as well as improving the targeting of the drug to its action target represents a great advance in cancer therapy. On the other hand, the great versatility and variety that nanoplatforms present make them a great tool.

This work includes the tests carried out *in vitro* with a new magnetite nanoparticle (BXY17) functionalized with oxaliplatin (BXY17-O), which

has excellent magnetic and targeting capabilities as well as being rapidly internalized by cell lines.

***Methods:***

For the evaluation of the properties of BXY17 NP, functionalized and not functionalized with OXA, a large set of colon lines, both tumoral (T-84, HCT-15, HT-29, SW480, MC38) and non tumoral (CCD-18) have been used. For its characterization, tests of cytotoxicity, migratory capacity against a magnetic field, uptake, and effect on blood and immune system cells have been carried out.

***Results:***

The BXY17 NP have shown a great capacity for internalization in the cell lines studied, being observed by electron microscopy inside the cell at only 15 min of exposure. In addition, all cell lines have displayed an excellent dose-dependent migration capacity of NP when exposed to a magnetic field. On the other hand, BXY17 NP doesn't produce hemolysis in a wide range of doses tested but exhibits an aggregation of the erythrocytes probably due to the absence of cover and although they generate a dose-dependent toxicity in lymphocytes at exposure times of 1h, the viability recovers completely after 12h of exposure. Finally, it's important to note that BXY17-O NP manages to reduce the IC<sub>50</sub> of free Oxa in all cell lines tested.

***Conclusion:***

The BXY17 NP is presented as an excellent tool thanks to its excellent magnetic capabilities that could reduce the systemic effects caused by the OXA by magnetic guidance to the tumor site, achieving that a greater quantity of the drug reaches the target. In addition, the encapsulation of OXA in NPs results in a reduction of the IC<sub>50</sub> of the free drug. On the other hand, the problems observed in the blood and immune system cells could be solved with the addition of a coating that is proposed for future work.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **CORTISTATIN AS A NEW THERAPEUTIC APPROACH FOR THE TREATMENT OF DISEASES WITH A DYSREGULATED IMMUNE RESPONSE**

**Gonzalez-Rey E, Delgado M.**

Departamento Biología Celular e Inmunología, Instituto de Parasitología y  
Biomedicina López-Neyra-CSIC, PTS-Granada

*Correspondencia: elenag@ipb.csic.es*

*Modalidad: Oral*

After injury, infection or trauma, an acute inflammatory response is activated that can lead to further damage in the host. Restoration of immune homeostasis with a timely coordinated regulation is required, and the identification of endogenous factors that modulate exacerbated immune responses is crucial. In our investigation, we have demonstrated that some endogenous neuropeptides, which participate in the bidirectional interaction and homeostatic functions of the neuroendocrine and the immune systems, are produced during the ongoing inflammatory response. Between them, Cortistatin (CST) a cyclic-neuropeptide related to somatostatin, has been extensively studied by our group. CST is produced by cortical and hippocampal interneurons and also by macrophages and T cells in response to inflammatory and immune stimulation. Although it shares many functions with somatostatin, especially concerning the regulation of hormone secretion and neuronal activities, CST exerts unique functions in the nervous and immune systems. We have described the potent anti-inflammatory activity of CST and its therapeutic effect in many experimental autoimmune models such as collagen-induced rheumatoid arthritis (CIA), inflammatory bowel disease, autoimmune myocarditis, and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). In these disorders, the administration of CST drastically reduced the two deleterious components of the disease, the inflammatory and autoimmune responses, and restored long-lasting immune tolerance. In addition, CST has also

a neuroprotective role in some neurodegenerative conditions, as showed in the preclinical models of Huntington's and Parkinson's disease. Systemic administration of CST deactivated glial cells, decreased neuroinflammation, and favoured an active program of neuroprotection/regeneration. Following this, we also wondered about the role of endogenous CST. Evidence suggests that CST might provide protection against autoimmune and inflammatory pathologies. As expected, immune cells (macrophages, T cells, microglia) isolated from cortistatin-deficient mice showed an exacerbated immune response when stimulated. However, we found that lack of cortistatin surprisingly conferred resistance to systemic inflammatory diseases. Cortistatin-deficient mice were partially resistant to CIA, EAE and other inflammatory disorders, despite showing competent inflammatory/autoreactive responses. This unexpected phenotype was associated with elevated circulating glucocorticoids and an anxiety-like behaviour in cortistatin-deficient mice. Our findings demonstrate that cortistatin plays a critical role in the tuning of the immune responses in health and disease and identify cortistatin as a key player in the bidirectional communication that exists between the neuroendocrine and immune systems. Furthermore, these findings support cortistatina as a novel multimodal therapeutic approach to treat diseases with autoimmune and/or inflammatory components.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **NANOPARTÍCULAS E HIPERTERMIA MAGNÉTICA UTILIZADAS COMO TERAPIAS COADYUVANTE CONTRA CANCER.**

**Guillermo Iglesias Salto (1), Luna Checa Fernández(1), Ylenia Jabalera(2), Concepción Jimenez-Lopez(2), José Luis Arias Mediano (3), Angel V. Delgado(1),**

(1) Departamento de Física Aplicada. Facultad de Ciencias. Campus de Fuentenueva s/n. Universidad de Granada. (2) Departamento de Microbiología. Facultad de Ciencias. Campus de Fuentenueva s/n. Universidad de Granada.

(3) Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Campus de la Cartuja s/n. Universidad de Granada.

*Correspondencia: iglesias@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

En los últimos años la utilización de nanopartículas (NPs) en el área de la nanomedicina ha experimentado grandes avances en el tratamiento de diversas enfermedades, tales como cáncer, enfermedades neurodegenerativas, autoinmunes, cardiovasculares, etc. Posiblemente una de las aplicaciones más extendidas en este campo, está relacionada con el terapéutico, donde se utiliza las NPs convenientemente funcionalizadas como agentes de contraste (MRI) o como vehículos transportadores para la liberación controlada de fármacos. Si estas nanopartículas son a su vez magnéticas, poseen otros atributos tales como la posibilidad de dirigir el fármaco transportado hasta el órgano diana donde se quiere actuar de una manera más efectiva, evitando efectos secundarios negativos, o pueden servir como agentes de calentamientos. El objetivo de este último, es la elevación de la temperatura de la región local del tumor por medio de las pérdidas magnéticas de las nanopartículas sometidas a un campo magnético alterno, y hacerlo sin dañar el tejido sano circundante. Este enfoque novedoso se denomina “HIPERTERMIA MAGNÉTICA”, y consiste en exponer al tejido

tumoral a temperaturas entre (41-46)

o

C. Debido a la mayor sensibilidad a la variación de temperaturas de las células tumorales frente a las células sanas, es posible producir la muerte celular por apoptosis. La doble función de vehículo y agente de calentamiento le brinda una importante cualidad según investigaciones recientes y es su efecto “gatillo” o “disparador” con la propiedad de poder activar o estimular la liberación del fármaco a través de un campo magnético externo. En este trabajo se expone los avances y posibilidades futuras en el tema, como así también las investigaciones recientes sobre hipertermia magnética del grupo, aportando la experiencia y la posibilidad de colaborar con otros investigadores de Ciencias de la Salud.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## TNF- $\alpha$ AND IFN- $\gamma$ INDUCE AN ANTIINFLAMMATORY PHENOTYPE IN INTESTINAL MESENCHYMAL STROMAL CELLS

**Hidalgo-Garcia L(1), Rodriguez-Cabezas ME(1), Tijeras, JA(1), Vezza T(1), Diez-Echave P(1), Huertas F(2), Becerra-Massare P(3), Galvez J(1), Anderson P(4).**

(1) Department of Pharmacology, CIBER-EHD, ibs.GRANADA, CIBM, University of Granada, Granada, Spain. (2) Division de Colon & Rectal Surgery, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, Spain. (3) UGC Pathological Anatomy, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, Spain. (4) Centre for Genomics and Oncological Research, GENYO, Granada, Spain.

*Correspondencia: lhidgar@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introduction:** There is increasing evidence that exosomes secreted by mesenchymal stromal cells (MSC) are one of the main mediators of their physiological/therapeutic effects. The immunomodulatory properties of MSCs from bone marrow and adipose tissue have been extensively investigated, few studies focusing on intestinal MSCs (IMSC) and their exosomes have been performed. They could participate both in the development of autoimmune diseases like IBD and also be used as therapeutic tools for treating these conditions. Thus, the aim of the study is to evaluate the effect of different stimuli present in the gut on the expression of immune mediators produced by IMSCs as well as to better characterize the exosomes they secrete.

**Methods:** IMSCs were isolated with an enzymatic cocktail from resections of intestinal human samples and cultured. At passage 3-5, their phenotype was checked by FACs. IMSCs at passage 7 and 70-80% confluency were treated with different stimuli: (1) LPS (10 ng/mL); (2) poly I:C (1  $\mu$ g/mL); and (3) TNF- $\alpha$  (3 ng/mL) and IFN- $\gamma$  (10 ng/mL) during 1

and 24 h. IMSCs without stimulation were used as negative control. After the treatment, the medium was replaced with new free serum medium and 24-48 h later, the supernatant was collected. The expression of immune mediators was analyzed by RT-qPCR, and polarization towards MSC1 and MSC2 phenotypes was assessed.

Results: Cells isolated from the intestinal resections showed a fibroblastic like shape and a mesenchymal phenotype (CD90+, CD73+, CD105+ and CD45-). With regards to immune mediators expression, 1 h and 24 h of stimulation with TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  showed the most promising results - the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) was significantly increased when comparing it with the negative control. Moreover, this combination did not induce the expression of proinflammatory cytokines such as IL-6 and IL-8. Conversely, LPS (1h and 24 h) and poly I:C (1 h) did not induced the expression of IDO and the expression of IL-8 was induced after 1 hour stimulation with LPS. Poly I:C stimulation for 24 h showed similar results to TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ , unless to a lesser extent.

Discussion / Conclusion: Independently of the stimulation time, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  can polarize IMSCs towards an anti-inflammatory MSC2 phenotype, as well as 24 h stimulation with poly I:C. It is very likely that the exosomes released by these cells display similar immunomodulatory properties and could be used for the development of a new therapy for IBD.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## AN EFFECTIVE THERAPY FOR MITOCHONDRIAL ENCEPHALOPATHY BASED ON $\beta$ -RESORCYLIC ACID ADMINISTRATION

**Hidalgo-Gutiérrez A1,2, Barriocanal-Casado E1,2, Bakkali M3,  
Díaz-Casado ME1,2, Sánchez-Maldonado L1,2, Romero M4,  
Sayed RK2,5, Prehn C6, Escames G1,2,7, Duarte J4,  
Acuña-Castroviejo D1,2,7, López LC8,2,7.**

1Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, Spain. 2Instituto de Biotecnología, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, Granada, Spain. 3Departamento de Genética, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, Granada, Spain. 4Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, Spain. 5Department of Anatomy and Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, Sohag University, Sohag, Egypt. 6Institute of Experimental Genetics, Genome Analysis Center, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany. 7Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), Granada, Spain. 8Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, Spain

*Correspondencia: ahg@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

Coenzyme Q (CoQ) deficiency has been associated with primary defects in the CoQ biosynthetic pathway or to secondary events. In some cases, the exogenous CoQ supplementation has limited efficacy<sup>1</sup>. In the Coq9R239X mouse model with fatal mitochondrial encephalopathy due to CoQ deficiency<sup>1</sup>, we have tested the therapeutic potential of  $\beta$ -resorcylic acid ( $\beta$ -RA), a structural analog of the CoQ precursor 4-hydroxybenzoic acid and the anti-inflammatory salicylic acid.  $\beta$ -RA noticeably rescued the phenotypic, morphological, and histopathological signs of the encephalopathy, leading to a striking and significant increase in the survival. Those effects were due to the decrease of the levels of demethoxyubiquinone-

9 (DMQ9) and the increase of mitochondrial bioenergetics in peripheral tissues. However, neither CoQ biosynthesis nor mitochondrial function changed in the brain after the therapy, suggesting that some endocrine interactions may induce the reduction of the astrogliosis, spongiosis, and the secondary down-regulation of astrocytes-related neuroinflammatory genes. Because the therapeutic outcomes of  $\beta$ -RA administration were superior to those after CoQ10 supplementation, its use in the clinic should be considered in CoQ deficiencies.

### **Bibliography**

1 Garcia-Corzo L, Luna-Sanchez M, Doerrier C, Garcia JA, Guaras A, Acin-Perez R, Bullejos-Peregrin J, Lopez A, Escames G, Enriquez JA et al. Dysfunctional Coq9 protein causes predominant encephalomyopathy associated with CoQ deficiency. *Hum Mol Genet* 22: 1233 - 1248 doi: 10.1093/hmg/dds530 (2013)

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ORGANOIDS BIOPRINTING AS A TEST MODEL

**Julia López de Andrés (1), Gema Jiménez González (2,3,4,5), Daniel Nieto García (6,7), Juan Antonio Marchal Corrales (2,3,4,5).**

- (1) Centre for Biomedical Research, University of Granada, Spain.
- (2) Department of Human Anatomy and Embryology, Faculty of Medicine, University of Granada, Granada, Spain.
- (3) Biopathology and Regenerative Medicine Institute (IBIMER), Centre for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain.
- (4) Biosanitary Research Institute of Granada (ibs.GRANADA), University Hospitals of Granada-University of Granada, Granada, Spain.
- (5) Excellence Research Unit "Modeling Nature"(MNat), University of Granada, Granada, Spain.
- (6) Photonics4life Research Group, Applied Physics Department, Faculty of Physics University of Santiago de Compostela, Spain.
- (7) Muskuloeskeletal Pathology Research Group, Institute IDIS, Spain.

*Correspondencia: juliettalpz@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

The three-dimensional (3D) bioprinting allows the generation of cellular constructs where cellular composition, architecture, extracellular matrix components and mechanical properties are controlled. Organoids are a type of 3D constructs that allow to mimic in vitro different tissues, and are defined as multiple self-organizing cell types. The two basic methods for bioprinting organoids are scaffold-based and scaffold-free bioprinting, and their choice depends on several factors such as the tissue to be replicated, cell type, and function to be performed. Organoids represent a great advance for research area, since it allows to have an in vitro model to study developmental biology, a disease model for drugs high-throughput screening, and solves the gap between in vitro and in vivo study models, being able to reduce and even obviate the animal models. Even, in the near future, organoids will allow the application of personalized medicine thanks

to the generation of customized constructs for regenerative biomedicine and the design of therapies adapted to each patient.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **ANTI-CD44 LIPID IMMUNO-NANOCAPSULES FOR DIRECTED DRUG DELIVERY. PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERIZATION AND IN VITRO STUDIES IN PANCREATIC CANCER.**

**Navarro S A (1,2,4), Marchal J A (2,4), Jódar-Reyes A B (1),  
Peula-García J M (1,3)**

(1) Biocolloids and Fluids Physics Group, Faculty of Sciences, University of Granada, Granada (Spain). (2) Human Anatomy and Embryology Department, Regenerative Biomedicine Institute (IBIMER), University of Granada, Campus de la Salud, Granada, Spain (3) Department of Applied Physics II, University of Málaga, 29071 Málaga, Spain (4) Biomedical Research Center (CIBM), University of Granada, Campus de la Salud, Granada, Spain

*Correspondencia: navarro@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

Lipid nanocapsules represent a promising nanocarrier for lipophilic drugs delivery. The surface characteristics of these colloidal particles are determinant in order to provide a controlled and directed delivery on target tissues with specific markers. We report the development of immunonancapsules, in which a specific antibody (Anti-CD44) is conjugated to nanocapsules with the aim of a selective drug delivery to target cells. Specifically, this antibody interacts with the membrane receptor CD44 used as a cell-surface marker for several cancers [1].

A nanocapsule system was prepared by the solvent displacement technique obtaining an oily core surrounded by a functional shell with surface carboxylic groups [2]. Using a chemical method, the specific CD44 antibody has been covalently conjugated with these nanoparticles through the surface groups. A complete physico-chemical characterization of the immuno-nanocapsules was developed confirming the immobilization of antibodies molecules on the colloidal nanoparticles.

Finally, in vitro studies have been carried out by culturing pancreatic tumor cells and pancreatic cancer stem cells with nanocapsules and immuno-nanocapsules loaded with red-nile together with paclitaxel or drugs developed by the research group.

### References

[1] L.M. Negi, S. Talegaonkar, M. Jaggi, F.J. Ahmad, Z. Iqbal, R.K. Khar, Role of CD44 in tumour progression and strategies for targeting, *J. Drug Target.* 20 (2012) 561-573. doi:10.3109/1061186X.2012.702767.

[2] P. Sánchez-Moreno, J.L. Ortega-Vinuesa, H. Boulaiz, J.A. Marchal, J.M. Peula-García, Synthesis and characterization of lipid immuno-nanocapsules for directed drug delivery: Selective antitumor activity against HER2 positive breast-cancer cells, *Biomacromolecules.* 14 (2013) 4248-4259. doi:10.1021/bm401103t.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## CONNECTION BETWEEN COENZYME Q10 AND SULFIDE METABOLISM THROUGH SQOR LEVELS.

**Pilar González-García (1,2), Agustín Hidalgo-Gutiérrez (1,2),  
Cristina Mascaraque (2), Eliana Barriocanal-Casado (1,2),  
Marcello Ziosi (3), Sabina Sánchez-Hernández (4), Holger  
Prokisch (5), Markus Schuelke (6), Francisco Martín (4),  
Catarina M. Quinzii (3) and Luis C. López (1,2)**

(1) Instituto de Biotecnología, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, Granada, Spain

(2) Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, Spain

(3) Department of Neurology, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA

(4) Genomic Medicine Department, Centre for Genomics and Oncological Research, Granada, Spain.

(5) Institute of Human Genetics, Technische Universität München, München, Germany

(6) Department of Neuropediatrics, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

*Correspondencia: pgonzalez@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

Sulfide metabolism in mammalian cells mainly consists of the trans-sulfuration (biosynthetic) and the hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) oxidation (catabolic) pathways, being the latter one involved in the mitochondrial energy production through the activity of Sulfide:Quinone Oxidoreductase (SQOR). Recently, we have reported that the levels of SQOR are drastically reduced under severe CoQ deficiency, inducing an alteration in the H<sub>2</sub>S oxidation pathway (1,2). However, it is unknown how sulfide metabolism responds to suprphysiological levels of CoQ10 after exogenous supplementation. Thus, we have evaluated how supplementation with CoQ10 affects the enzymes of the sulfide metabolism pathway in conditions of mitochondrial dysfunction, sulfur aminoacids availability, and genetic

overexpression of SQOR. First, we observed that the levels of SQOR are variable in CI deficient cells; second, supplementation with CoQ10 increases SQOR protein levels and decreases the enzymes of the transsulfuration pathway, i.e. CBS and CSE; third, we proved that the changes in CBS and CSE levels are mediated by SQOR levels because genetic overexpression of SQOR decreases CBS and CSE levels; and fourth, the correlation between the levels of CoQ10 and SQOR protein was confirmed in vivo in liver of c57 mice treated with oral CoQ10 and in the kidneys of *Ndufs4*<sup>-/-</sup> mice. These data contribute to the understanding of sulfide metabolism regulation and may have a potential impact in the treatment of diseases with mitochondrial dysfunction or disruption of sulfide metabolism.

(1) Luna-Sanchez, M. et al. CoQ deficiency causes disruption of mitochondrial sulfide oxidation, a new pathomechanism associated with this syndrome. *EMBO Mol Med* 9, 78-95, doi:10.15252/emmm.201606345 (2017).

(2) Ziosi, M. et al. Coenzyme Q deficiency causes impairment of the sulfide oxidation pathway. *EMBO Mol Med* 9, 96-111, doi:10.15252/emmm.201606356 (2017).

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## SUICIDE GENE THERAPY DIRECTED BY CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN PROMOTER IN COLORECTAL CANCER

**Rama AR, Hernández R, Perazzoli G, Burgos M, Prados J,  
Melguizo C, Vélez C**

Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Biomedical Research Centre (CIBM), University of Granada, Spain. Biosanitary Institute of Granada (ibs.GRANADA), Andalusian Health Service (SAS) – University of Granada, Spain. Department of Human Anatomy and Embryology, University of Granada, Spain

*Correspondencia: anarosarama@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Background and aims: Colorectal cancer is one of the most prevalent cancers in the world. Patients in advanced stages often develop metastases that require chemotherapy and usually show a poor response, have a low survival rate and develop considerable toxicity with adverse symptoms. Gene therapy may act as an adjuvant therapy in attempts to destroy the tumor without affecting normal host tissue. The bacteriophage E gene has demonstrated significant antitumor activity in several cancers, but without any tumor-specific activity. The use of tumor-specific promoters may help to direct the expression of therapeutic genes so they act against specific cancer cells. Methods: We used the carcinoembryonic antigen promoter (CEA) to direct E gene expression (pCEA-E) towards colon cancer cells. CACO-2, HT29, HCT-116, SW480, RKO and T-84 cell lines and the mice colon cancer MC-38 cell line were tested. CEA activity was detected by luciferase assay. Transfection was performed using FUGENE6 reagent. Proliferation study was carried out using dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide). In vivo study was carried out in female C57BL/6 mice with tumors induced by subcutaneous injection of MC-38 cells. Results: pCEA-E induced a high cell growth inhibition of human HTC-116 colon adenocarcinoma and mouse MC-38 colon cancer cells in

comparison to normal human CCD18co colon cells, which have practically undetectable levels of CEA. In addition, in vivo analyses of mice bearing tumors induced using MC-38 cells showed a significant decrease in tumor volume after pCEA-E treatment and a low level of Ki-67 in relation to untreated tumors. These results suggest that the CEA promoter is an excellent candidate for directing E gene expression specifically toward colon cancer cells. Conclusion: New gene therapy strategies are being developed to treat cancers. The use of tumor-specific promoters are being developed may help to direct the expression of therapeutic genes so they act against specific cancer cells. We have proved that carcinoma embryonic antigen is an excellent tumor-specific promoter to direct E gene expression towards colon cancer cells but not to normal colon cells, inducing cell growth inhibition, Ki-67 expression reduced and decrease of tumor volume. We propose the system of the E gene under CEA post-transcriptional as a novel gene therapy strategy for the treatment of colorectal cancer.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## FORMULACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE HIERRO PARA FINES BIOMÉDICOS

**Ramírez-Elías K, Badillo-García ML, Arias JL**

Grupo de Investigación “Medicina Regenerativa”, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada; y, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada.

*Correspondencia: kilian\_r\_e@hotmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introducción** Los coloides magnéticos han adquirido una gran importancia en Nanotecnología debido a sus importantes aplicaciones biomédicas. Existen una serie de compuestos ferromagnéticos, tales como la magnetita o maghemita, que han sido empleados para el diagnóstico como agentes de contraste en resonancia magnética de imagen (RMI), y con fines terapéuticos (hipertermia, y guiado magnético de fármacos y material genético).

**Objetivos** Se pretende estudiar la variación del tamaño y carga eléctrica superficial (potencial zeta) de partículas de maghemita cuando éstas son sometidas a diferentes condiciones de tratamiento y conservación.

**Metodología** Las nanopartículas de maghemita se obtuvieron mediante un procedimiento bien conocido de oxidación de núcleos de magnetita (previamente obtenidos mediante co-precipitación química). Las partículas así obtenidas se sometieron a una o dos estabilizaciones ácidas, conservando los núcleos de óxido de hierro a temperatura ambiente o en frío (4 °C), y en dispersión acuosa con o sin agente tensioactivo. La evolución temporal del tamaño de partícula se determinó mediante espectroscopia de correlación de fotones, mientras que la carga eléctrica superficial se estimó mediante electroforesis.

**Resultados y conclusión** Los resultados obtenidos muestran que las condiciones de estabilización no parecen tener un efecto significativo sobre el tamaño y potencial zeta de las partículas. No obstante, las condiciones

de conservación en frío sí aseguran el mantenimiento del menor tamaño posible de los agregados de nanopartículas, durante el período de conservación evaluado. Se han definido las mejores condiciones de trabajo para la preparación de un coloide de maghemita con potencial aplicación en Biomedicina.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ANTI-MIRNA CONJUGATED NANOPARTICLES AS THERAPEUTIC STRATEGY AGAINST CANCER STEM CELLS.

**González Titos, Aitor(1), Marchal Corrales, Juan Antonio(2,3),  
Sánchez Martín, Rosario María(1,2,4).**

(1) GENYO: Pfizer – Universidad de Granada-Junta de Andalucía Centre for Genomics & Oncological Research, Health Science Technological Park (PTS), Avenida de la Ilustración 114,18016 Granada, Spain.

(2) Biosanitary Institute of Granada (ibs.GRANADA), University Hospitals of Granada-University of Granada,Granada,Spain.

(3) Department of Human Anatomy and Embryology, Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), University of Granada, Granada, Spain.

(4) Department of Medicinal & Organic Chemistry, University of Granada, Campus de Cartuja s/n, 18071 Granada,Spain.

*Correspondencia: aitoregt@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

Cancer Stem Cells (CSCs) are a group of cells within the tumor niche that are responsible for phenomena such as relapse, metastasis and drug resistance. That is why these cells are an important target of study for new therapies against cancer. Irregular expression of several miRNAs has been associated to tumour progression. It has been described that miRNAs are implicated in regulation of CSCs. Herein a new antitumoral therapy based on nanoparticles has been developed by conjugation of anti-miRNAs sequences to the nanoparticles and checking their effect on CSCs. A malignant melanoma cell line (Mel1) has been chosen as cellular model. It is known that miRNA-21 is overexpressed in this cell line, been miRNA-21 responsible for CSCs not entering into apoptosis making them immortal. Obtained results show that these nanoparticles are efficiently uptaken by CSCs and the conjugation of anti-miRNA to nanoparticles has been achieved with high efficiency. Additionally, these anti-miRNA-

loaded nanoparticles have an apoptotic effect on the CSCs of the Mel1 melanoma cells.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## OPTIMIZATION OF A CONDITIONED MEDIUM FOR THE CHARACTERIZATION OF MELANOMA CANCER STEM CELLS.

**Yaiza Jiménez Martínez (1), Gloria Ruiz Alcalá, María Belén García Ortega, Elena Ruiz, Juan A. Marchal (2), María Ángel García Chaves. (2)**

(1) Máster en Investigación Traslacional y Medicina Personalizada. Universidad de Granada; (2) Tutor/Supervisor: María Angel García Chaves. Unidad de Gestión Clínica de Oncología Integral. Complejo Hospitalario Universitario de Granada, mangelgarcia@ugr.es ibs.GRANADA. Juan Antonio Marchal Corrales. Departamento de Anatomía y Embriología Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Granada; jmarchal@ugr.es , Universidad de Granada.

*Correspondencia: yaijmartinez@correo.ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Malignant Melanoma is one of the most aggressive skin cancers with an incidence that increases every year. It is highly resistant to chemotherapy and has a high capacity to metastasize with the contribution of cancer stem cells (CSCs) in these processes. Nowadays, we are looking for a way to understand better how CSCs works in order to discover molecular targets able to identify and eliminate these aggressive subpopulations. The objective of this study contributes to the optimization and comparison of a conditioned medium described by the group of JA Marchal, that allows an enrichment and better characterization of the cancer stem cells. This method involves the culture of mesenchymal cells isolated by adipose tissue which are known to play an important role in contributing to the establishment of the tumour microenvironment. In this study, a non-enzymatic protocol to obtain conditioned medium is proposed to improve the isolation of mesenchymal cells in a non-stressing conditions. In addition we have tested the efficacy of the conditioned medium to enrich CSCs from a melanoma primary cell line obtained directly from a melanoma patient (provided by Biobank of Andalucía).



## 2. ONCOLOGÍA

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

### ***UNVEILING THE ROLE OF ARID1A AND ARID1B IN CANCER DEVELOPMENT***

**\* Sanjuán Hidalgo J (1); Rodríguez Lara MI (1,3); Álvarez Pérez JC (1,2); Medina PP (1,2)**

1 GENYO. Centre for Genomics and Oncological Research: Pfizer / University of Granada / Andalusian Regional Government

2 Department of Biochemistry and Molecular Biology (I). University of Granada

3 Department of Biochemistry and Molecular Biology (III). University of Granada.

*Correspondencia: sjjuaan@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

Lung cancer is the most prevalent cancer type worldwide (11.6%) as well as the deadliest in Spain (20.2% of all cancer deaths) (Globocan 2018).

Next generation sequencing technologies (NGS) developed in the last decades have revealed new genes whose expression is aberrant in several tumors. Among these genes, those codifying for SWI/SNF chromatin remodeling complex's subunits stand out with a 20% of mutation rate throughout all cancer types (Kadoch et al. 2013). But... what is this SWI/SNF remodeling complex and what is its specific role in cancer.

SWI/SNF is an epigenetic factor whose main function lies on the remodeling of the chromatin structure through ATPase activity (Wilson et al. 2011), and enables transcription factors bind to DNA. As a result, it has been established as a noteworthy gene expression regulator. From

the several subunits which this complex is composed, its catalytic subunit (BRG1) and its DNA-binding subunits ARID1A and ARID1B represent the most SWI/SNF's mutated genes in lung adenocarcinoma (NSCLC).

To understand the role of ARID1A and ARID1B in cancer, we have generated ARID1A/ARID1B and ARID1B inducible knockout mice. ARID1B single KO mice have not yet shown any tumor development sign (9 months post recombinase deletion). Nevertheless, ARID1A/ARID1B double K.O die in less than 30 days.

Besides the analysis of ARID1A/ARID1B KO mice, to decipher the in vivo phenotype, we will take two in vitro approaches: (I) study of mouse embryonic fibroblasts (MEFs) isolated from double knockout pregnant females, and (II) study the tumor suppressor role of ARID1B and ARID1A in MEFs expressing oncogenic versions of KRAS. For this, we will eliminate ARID1A and ARID1B using CRISPR/Cas9 from MEFs in which the human KRAS WT, G12C and G12D versions have been introduced.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## BIOINFORMATIC ANALYSIS OF MUTATIONS AND CHANGES IN GENE EXPRESSION OF SWI/SNF COMPLEX IN LUNG ADENOCARCINOMA

**\*García DJ (1-2), Andrades A (1-2), Coira IF (1-2), Rodríguez MI (1-2), Carmona-Sáez P (1), Cuadros M (1-3), Medina PP (1-2).**

(1) GENYO. Centre for Genomics and Oncological Research: Pfizer / University of Granada / Andalusian Regional Government, Granada, Spain. (2) Department of Biochemistry and Molecular Biology I, Faculty of Sciences, University of Granada, Granada, Spain. (3) Department of Biochemistry and Molecular Biology III and Immunology, Faculty of Medicine, University of Granada, Granada, Spain. \*Corresponding author: danijje0594@gmail.com.

*Correspondencia: danijje0594@gmail.com*

*Modalidad: Oral*

### **I. Introduction**

Chromatin remodeling complexes play an important role during the first stages of gene expression regulation and they have been described as altered in cancer and other diseases. Specifically, the SWI/SNF complex is a chromatin remodeling complex that modifies the DNA-histone interactions. There is consistent evidence that shows the importance of the SWI/SNF complex as a tumor suppressor and how mutations in some of their subunits, especially the catalytic subunit BRG1/SMARCA4, are present in lung cancer.

However, despite all these observations, the specific role of the SWI/SNF complex in tumor development remains unknown and there is still need for further research on this topic.

### **II. Objectives**

1) To show a global perspective of the mutational status of the different chromatin remodeling complexes in patients with lung adenocarcinoma.

2) To correlate the mutational status and gene expression data from different lung adenocarcinoma cell lines regarding the SWI/SNF complex subunits.

3) To analyze alterations in cell lines in which the expression of SWI/SNF proteins is altered but no mutations are found in the affected genes.

### **III. Methodology**

Mutational frequencies from all the subunits of different families of chromatin remodeling complexes were calculated using the data extracted from the Genomic Data Commons database.

We performed a correlation of mutation data with gene expression data of the 29 subunits of the SWI/SNF complex in 39 lung adenocarcinoma cell lines. The mutation data was obtained by performing targeted NGS, whereas the gene expression data were generated by automatized RT-qPCR.

Two lung adenocarcinoma cell lines lacking SMARCA4 expression (H322 and H2087) were also analyzed by PCR in order to check any chromosomal reorganizations. In addition, a methylation-specific PCR was done in order to analyze the possible hypermethylation of the promoter of SMARCA4.

### **IV. Results**

The SWI/SNF complex showed a higher mutation rate than the rest of chromatin remodeling complexes in lung adenocarcinoma. We obtained a higher mutation frequency in the subunits SMARCA4, ARID1A, ARID2 and ARID1B.

Among the SWI/SNF complex subunits with truncating mutations, the most affected by the loss of gene expression were the same four subunits aforementioned. There was a correlation between the truncating mutations and the low expression of the affected genes. Homozygous deletions caused a loss of expression of the SMARCA4 gene in the cell lines H2030 and A549.

The PCR results showed that there was no chromosomal reorganization of the SMARCA4 gene in the cell lines H322 and H2087. On the other hand, the results from the methylation-specific PCR could not confirm the hypermethylation of the promoter of SMARCA4 in the H322 cell line.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## LIPIDS NANOPARTICLES AS HYDROPHOBIC DRUG CARRIERS

**A. Aguilera-Garrido (1)(2), F. Galisteo-González (1)(2), M. J. Gálvez-Ruiz (1)(2), J.A. Marchal (2)(3)(4)(5).**

(1)Department of Applied Physics, University of Granada, Spain (2)Excellence Research Unit “Modeling Nature” (MNat), University of Granada, Spain (3)Department of Human Anatomy and Embryology, University of Granada, Spain (4)Biopathology and Medicine Regenerative Institute (IBIMER), University of Granada, Spain (5)Biosanitary Research Institute of Granada (ibs.GRANADA), University Hospitals of Granada-University of Granada, Spain

*Correspondencia: aixaag@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Cancer is currently one of the leading causes of death in developed countries, together with cardiovascular diseases. On the continuous research for new anticancer therapies, nanoparticles (NPs) have appeared as an attractive toll due to their characteristics. Some of the characteristics which make them advantageous as drug carriers are their high drug encapsulation efficiency, drug protection against degradation, controlled drug release or specific tumour targeting [1]. We have synthesized different kinds of NPs, which will be classified as Liquid Lipid NPs (LLNs) due to the liquid state of the lipids used at body temperature. We have developed LLNs made of olive oil, and different shell compositions, like hyaluronic acid (HA), Human or Bovine Serum Albumin protein (HSA o BSA) and poloxamer triblock non-ionic surfactants. Hyaluronic acid may enhance intestinal absorption of an oral drug delivery nanosystem, due to its strong interaction with intestinal mucus protein mucin, and at the same time allows for direct targeting towards cancer stem cells (CSCs) overexpressing CD-44 receptor. Poloxamer non-ionic surfactants and serum albumins avoid the formation of protein corona, thus protecting NPs from immune system clearance. Albumins also enhance intracellular intake, probably due to specific receptors in the external cell membrane [2].

Curcumin has been used as hydrophobic drug model to study the encapsulation efficiency of NPs. In all cases, curcumin solubility in water has been increased over 100 times. All synthesized NPs have sizes under 200 nm and are highly monodisperse.  $\zeta$ -potential changes from negative values over -40 mV, to values close to 0 mV, depending on the shell composition. Such changes on shell composition also led to changes on mucoadhesive properties of LLNs. They are stable over time at 4°C and at physiological conditions [2]. NPs are excellent alternatives to solubilize hydrophobic compounds, like some of the chemotherapeutics used currently in clinic. This fact, together with stability and versatility on shell composition and surface characteristics, give us a pool of interesting nanocarriers for the study of new strategies in drug administration.

Acknowledgement: This work has been supported by the MAT2015-63644-C2-1-R and MAT2015-63644-C2-2-R projects (MINECO/FEDER).

[1] J.K. Patra, G. Das, L.F. Fraceto, E.V.R. Campos, M. del P. Rodriguez-Torres, L.S. Acosta-Torres, L.A. Diaz-Torres, R. Grillo, M.K. Swamy, S. Sharma, S. Habtemariam, H.-S. Shin, Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects, *J. Nanobiotechnology*. 16 (2018) 71. doi:10.1186/s12951-018-0392-8.

[2] F. Galisteo-González, J.A. Molina-Bolívar, S.A. Navarro, H. Boulaiz, A. Aguilera Garrido, A. Ramírez, J.A. Marchal. Albumin-covered lipid nanocapsules exhibit enhanced uptake performance by breast-tumor cells, *Colloids and Surfaces B. Biointerfaces* 165 (2018) 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.col>



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **TOWARDS THE PRODUCTION OF BIOMIMETIC MAGNETOLIPOSOMES AND THEIR USE IN HYPERTHERMIA.**

**Abel Garcia-Diaz (1), Ylenia Jabalera (1), Guillermo Iglesias  
(2), María Antonia Fernández Vivas (1), Concepcion  
Jimenez-Lopez (1).**

(1) Department of Microbiology, Faculty of Science, University of Granada,  
Fuentenueva Campus s/n Granada.

(2) Department of Applied Physic, Faculty of Science, University of Granada,  
Fuentenueva Campus s/n Granada.

*Correspondencia: abelgd96@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

Magnetotactic bacteria are a very interesting kind of bacteria due to a specific organelle that they have: magnetosomes. This organelle consists on a magnetic crystal (magnetite) enveloped by a lipid bilayer membrane that allow them to passively align along the magnetic field of the Earth. These organelles are presented as a promising tool in clinic due to their characteristics for their use as hyperthermia agents and drug nanocarriers, among others. Because of the difficulty to scale up magnetosome production, researchers have developed alternatives, such as the in vitro production of biomimetic (magnetosome-like) magnetite nanoparticles (BMNPs) using magnetosome proteins. In our case, we use specifically the heterologous protein MamC because is the most abundant protein in this organelle and the nanoparticles produced show novel physical and chemical characteristics compared to other magnetic nanoparticles. Among these novel characteristics, it is important to point out: (1) the larger magnetic moment per particle and size that allow the BMNPs to respond very effectively to an external magnetic field while behaving as no magnetic in the absence of an external magnetic field, which prevent agglomerations, and (2) new surface properties that facilitate their functionalization by electrostatic interaction, thus making the adsorption-release of the relevant molecule pH-dependent. In spite of the progress made, these BMNPs still have an

important drawback, which is their colloidal stability. One way to improve this stability, as well as to improve biocompatibility is to cover them with lipids to form magnetoliposomes. In the present work, magnetoliposomes were produced by following the Preparation of Hydrophilic Compound or Small Molecule-Encapsulating DRV Liposomes Protocol, in which phosphatidylcholine is dissolved, then evaporated forming a thin film and finally mixed with the nanoparticles suspension, forming these molecules. These magnetoliposomes are evaluated as hyperthermia agents in the context of an alternative cancer treatment. In this study, hyperthermia is understood as the temperature rise due to the rotation of the nanoparticles under the influence of an alternate magnetic field. The magnetoliposomes produced in the present study reached the hyperthermia temperature to induce tumor cell apoptosis ( $44^{\circ}\text{C}$ ) in less than 30 seconds and were able to maintain it for, at least, 30 minutes. These results demonstrate the potential use of these magnetoliposomes as hyperthermia agent in alternative cancer treatments.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## TRATAMIENTO DE LA TOXICIDAD CUTÁNEA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO CON UNA CREMA BASADA EN SH OLIGOPEPTIDE-1 (EPIDERMAL GROWTH FACTOR-EGF): UN ESTUDIO PILOTO

Amate-Marchal Rocío<sup>3</sup>, Seral-Gajón Antonio Luis<sup>1</sup>,  
Carreras-Sospedra Ana<sup>2</sup>, López-Jimeno Carla<sup>2</sup>, Hijano-  
Berberia Vanessa<sup>3</sup>, Viedma-Pastor Mariano<sup>3</sup>, Russo Gabriella<sup>3</sup>,  
Mayayo-Falo Teo<sup>3</sup>, Martínez-Martínez Fernando<sup>4</sup>,  
Fernández-Rodríguez María<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Médico Especialista en Oncología Radioterápica, Clinica Corachán, Barcelona, España <sup>2</sup>Técnico Superior en Radioterapia, Clinica Corachán, Barcelona, España <sup>3</sup>Laboratorio Inves Biofarm, Granada, España <sup>4</sup>Departamento de Físicoquímica, Universidad de Granada, Granada, España <sup>5</sup>Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada, Granada, España

*Correspondencia: rocio.amate.marchal@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**INTRODUCCIÓN:** La radioterapia (RT) es un procedimiento muy extendido en el tratamiento de tumores de mama, cabeza, cuello y piel (1). La dermatitis derivada de RT puede afectar al 95 % de los pacientes (2). Las radiaciones ionizantes provocan daños en el ADN de las células basales de la epidermis provocando una respuesta inflamatoria mantenida por citoquinas como IL-1(3). Esto altera la función barrera de la piel dando lugar a una mayor pérdida de agua transdérmica derivando en sequedad y descamación de la piel. (4). Debido a la respuesta inmune mantenida, se produce una dilatación de los capilares provocando un enrojecimiento de la piel (eritema) (5) y sensación de picazón (purito). Los síntomas pueden afectar a la calidad de vida de los pacientes (6) llevando incluso a la suspensión temporal o definitiva del tratamiento disminuyendo así su eficacia.

Previamente se ha usado EGF en tratamiento tópico de radiodermatitis (7) debido a su efecto regenerativo de las células epiteliales (8).

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia de Radio Cream® de Inves Biofarm como medida profiláctica en el tratamiento contra la radiodermatitis cuyo principal componente es el Sh-Oligopeptide-1 (EGF).

**MÉTODOS:** Se reclutaron 20 pacientes de cáncer en tratamiento radioterápico con dosis entre 42, 70 y 72 Gy. Radio Cream® se aplicó dos veces al día durante el tratamiento de RT (7 semanas) y durante un mes tras RT. Se realizó un control médico y de recogida de datos cada semana y al mes de haber finalizado el tratamiento radioterápico. En casa sesión, se evaluó la toxicidad de la piel, por parte del personal médico, mediante los criterios del National Cancer Institute (NCI) (9) y se clasificó según el grado de dermatitis en una escala de 0 a 4, siendo 0 sin dermatitis y 4 ulceración. Además, se evaluó el grado de prurito por el paciente mediante el criterio de NCI en una escala de 0 a 4, siendo 0 sin prurito y 4 intenso. También se llevó a cabo una valoración de 0 a 10 por el paciente del producto como absorción, aroma, frescor, comodidad de administración y tolerabilidad.

**RESULTADOS:** El análisis de los datos se realizó sobre 17 de 20 pacientes ya que 3 tuvieron que dejar el tratamiento. Al finalizar el tratamiento se aprecia un porcentaje del 5 %, 65 % y 30 % para la dermatitis grado 0, 1, 2 respectivamente, sin observarse grado 3 ni 4. Un 70 % de los pacientes no presentaban prurito y el 30 % grado 1. La puntuación media fue de 8,38.

**CONCLUSIÓN:** Podemos estimar que la crema Radio Cream® se ha mostrado como una opción válida para la prevención de radiodermatitis. Puede impedir o retrasar la aparición de la toxicidad cutánea, contribuyendo al mantenimiento de la calidad de vida de los pacientes y permitir completar el tratamiento radioterápico.

Palabras clave: Radiodermatitis, Eritema, Sh-Oligopeptide-1, dermatitis

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## DESCRIPTION OF *RBM10* AS A TUMOR SUPPRESSOR GENE AND ITS INFLUENCE IN REGULATING TUMORIGENIC CIRC RNAs IN LUNG ADENOCARCINOMA

Becerra Rodriguez MA, Peinado Fernandez P (1), Rodriguez Lara MI (1), Medina Vico PP(1).

Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO)

(1)Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I

*Correspondencia: leles.becerra@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

### Introduction

A promising new breakthrough in the field of lung cancer, which is one of the leading causes of death worldwide, is the discovery that the RNA binding motif 10 (*RBM10*) gene is mutated in a significant percentage of lung cancer. Several studies have categorized *RBM10* as tumor suppressor with an essential role in regulating alternative splicing events, specifically the exon exclusion process. While previous studies have focused on *RBM10* regulation of protein coding genes, little is known about its role in circular RNAs (circRNAs) formation. CircRNAs are covalently closed non-coding RNAs with recent but relevant importance in gene expression. These circRNAs are synthesized during the exon exclusion in splicing and it is known that there are RNA-binding proteins that modulate this process. Therefore, *RBM10* can have an important role in it.

### Methodology

*RBM10* mutational data was obtained by exon sequencing of 70 lung adenocarcinoma patient samples and 39 LUAD cell lines. Transient and permanent restoration models were established in lung adenocarcinoma cells deficient for this protein. Colony assays and resazurin assays were performed to test proliferation capacity.

In addition, *RBM10* knockdown models were also developed in wild-type *RBM10* lung cancer cell lines. Resazurin assays were performed to

test proliferation capacity. *RBM10* expression was measured by RT-qPCR and western-blotting and circRNA expression was analyzed in by RT-qPCR using home-made divergent primers.

### Results

The mutational rate of *RBM10* in both LUAD cell lines and tumor samples was found to be higher than previously reported, being 12.8% for cell lines and 8.6% for patient samples. The tumor suppressor role of RBM10 was confirmed with transient and permanent restoration models established in a RBM10-deficient LUAD cell lines. *RBM10*-expressing cells formed significantly less colonies and were less viable. In comparison to the control, *RBM10*-expressing cells had lower levels of the *circ0013958*, which is a circRNA known to act as tumor promoter in lung cancer. Moreover, another circRNA, *circ0043256*, also well-known as a tumor suppressor in this type of tumors, was found to be underexpressed upon *RBM10* knockdown. Furthermore, cells had better viability upon *RBM10*.

Overall, this preliminary study confirms that the expression of tumorigenic circRNAs can be modified in accordance with the proliferation changes upon *RBM10* overexpression or knockdown in lung cancer cell lines. Therefore, this research could support the hypothesis that changes in *RBM10* expression may cause variability in circRNAs formation leading the tumorigenic process.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## MAGNETOLIPOSOMES: BIOLOGICAL EVALUATION TO IMPROVE COLON CANCER THERAPY

**Cabeza L, Lorente C (1), Clares B (1), Ortiz R, Halbaut L (2),  
Delgado ÁV (3), Perazzoli G, Prados J, Arias JL (1), Melguizo  
C.**

Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Biomedical Research Centre (CIBM), University of Granada, Spain. Biosanitary Institute of Granada (ibs.GRANADA), Andalusian Health Service (SAS) – University of Granada, Spain. Department of Human Anatomy and Embryology, University of Granada, Spain.

(1) Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Granada, Granada, Spain. Biosanitary Institute of Granada (ibs.GRANADA), Andalusian Health Service (SAS) – University of Granada, Spain

(2) Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Physical Chemistry, University of Barcelona, Spain.

(3) Department of Applied Physics, Faculty of Sciences, University of Granada, Spain

*Correspondencia: lautea@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Background and aims: Colon cancer is one of the three most common cancers worldwide and the first in Spain. Due to its late diagnosis, it is necessary to develop new strategies to improve its treatment, especially in the case of advanced stages. In this case, magnetoliposomes (MLPs) may be a good choice due to their ability to transport different types of molecules such as antitumor drugs, in addition to having magnetic properties that can be used for diagnosis, vehiculization of nanoformulations and to treat cancer by hyperthermia.

Methods: MLPs of phosphatidylcholine and magnemite ( $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) were synthesized and their toxicity was evaluated in human tumor cells (T84) and non-tumor cells (CCD18) from colon tissues, and blood cells (erythrocytes, lymphocytes and macrophages), as well as tests of cellular uptake

and migration. Blood samples from healthy donors were used for in vitro blood cell toxicity tests. Erythrocytes and lymphocytes were isolated from blood and exposed to different concentrations of MLPs, for the assay of hemolysis and cytotoxicity using the CCK-8 kit respectively. To evaluate a possible toxicity in macrophages due to its high phagocytic activity, the cell line RAW 264.7 was used and the CCK-8 kit. The toxicity in the rest of cell lines was evaluated by the colorimetric assay of sulforhodamine B. For the cell uptake experiments, TEM and Prussian blue staining were used on tumor and non-tumor colon cells treated with MLPs. The iron concentration inside cells was determined quantitatively by the ferene-s-assay. Finally, the magnetic behavior of MLPs was tested in vitro by the induction of the migration of a cell suspension treated with MLPs and exposed to a magnetic field.

Results: No toxicity was observed in any of the blood cells tested, being therefore safe for intravenous administration. In the case of both tumor and non-tumor human colon lines, no of toxicity was found. For the cell internalization assays, we were able to verify that the MLPs were internalized efficiently within cells from the first half hour, showing the maximum internalization peak at 24 hours. The TEM images allowed us to study the internalization in more detail showing the MLPs inside the cells surrounded by membrane, suggesting an input mechanism mediated by endocytosis and/or macropinocytosis. Once inside the cells, these MLPs showed a good magnetic behavior, being able to induce the migration of the tumor cells in suspension.

Conclusion: MLPs showing a high biocompatibility in the in vitro tests, in addition to being well internalized maintaining their magnetic properties. These results suggests that MLPs could be good future vehicles for antitumor drugs in the colon cancer treatment.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## RECLUTAMIENTO DE DONANTES PARA INVESTIGACIÓN A TRAVÉS DEL CIRCUITO ASISTENCIAL ESTABLECIDO PARA EL CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL

**Carrillo ME (1), Barrientos A (2), Berenguel MM (1), Cejudo MA (1), Rodríguez MT (1), Aguilera MC (1), Blázquez AM (1).**

(1) Biobanco en Red del Sistema Sanitario Público de Andalucía, nodo Almería de investigación, Hospital Universitario Torrecárdenas (2) Unidad de Gestión Clínica Aparato Digestivo, Hospital Universitario Torrecárdenas.

*Correspondencia: mariae.carrillo@juntadeandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

### INTRODUCCIÓN

Según la AECC, el cáncer colorrectal (CCR) es el cáncer más frecuente diagnosticado en la población española (15 % del total) y a menudo puede pasar desapercibido en estadios tempranos por la ausencia de sintomatología, siendo en estadios avanzados cuando aparecen signos de alarma. Por este motivo, muchos de los proyectos de investigación que se llevan a cabo dentro del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) están encaminados hacia el desarrollo de sistemas de detección precoz del CCR. El Biobanco en red del SSPA gestiona gran parte de estos proyectos atendiendo las necesidades de los investigadores y ofreciéndoles una amplia variedad de muestras biológicas.

### OBJETIVO

Adecuación del uso de los circuitos asistenciales ya establecidos en los hospitales y centros de salud como por ejemplo, el de detección precoz de CCR, para reclutar donantes de muestras para investigación.

### MATERIALES Y MÉTODOS

La Junta de Andalucía, a través de la Consejería de Salud, ha puesto en marcha el programa de detección precoz de CCR para una población diana con edades comprendidas entre los 50 y 69 años que se basa en la

realización de una prueba sencilla y no invasiva que analiza la presencia de sangre oculta en heces (SOH). El Hospital Universitario Torrecárdenas de Almería (HUT) ha instaurado un circuito asistencial para atender los casos de aquellos pacientes con SOH positiva. Concretamente, es en el Hospital de Día Médico del HUT donde se citan a estos pacientes y se les prepara para realizarles una colonoscopia y confirmar si la muestra de SOH positiva es indicativa o no de CCR.

Actualmente, el nodo Almería de investigación del Biobanco del SS-PA se encuentra gestionando un proyecto de investigación cuyas muestras biológicas proceden, en gran parte, de los pacientes reclutados gracias a la existencia del circuito asistencial mencionado. La Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Aparato Digestivo del HUT juega un papel imprescindible ya que se encarga de organizar las citas de los pacientes, llevar a cabo las exploraciones pertinentes y, junto con Anatomía Patológica, establecer el diagnóstico definitivo.

#### RESULTADOS Y CONCLUSIONES

A lo largo de los últimos dos meses, el Hospital de Día Médico, el nodo Almería del Biobanco y la UGC de Aparato Digestivo del HUT han mantenido una estrecha comunicación en cuanto al circuito de cribado de CRR se refiere. De 29 pacientes citados en ese periodo de tiempo, 22 han sido reclutados como donantes para muestras de investigación (3 no cumplieron criterios de inclusión en el estudio, 2 no acudieron a la cita y 2 negaron su participación en el proyecto).

El 76 % de participación indica un éxito en la metodología de reclutamiento aprovechando los circuitos asistenciales ya instaurados. Además, la implicación de los profesionales de distinta índole (técnicos, médicos, enfermeros...) permite una mayor difusión de la actividad investigadora tanto a nivel local como nacional e internacional en el ámbito sanitario.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## BEVACIZUMAB IN RELAPSED GLIOBLASTOMA AND THE IMPORTANCE OF MESENCHYMAL PHENOTYPE: EXPERIENCE IN OUR CENTER.

**Doello K, Mesas C (1), Artime F (2), García-Collado C (2),  
Cabeza L (1), Perazzoli G (1), Luque R**

Service of Medical Oncology, Virgen de las Nieves Hospital, Granada, Spain;  
Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Biomedical  
Research Centre (CIBM), University of Granada, Granada, Spain; Biosanitary  
Institute of Granada (ibs.GRANADA), Andalusian Health Service (SAS) –  
University of Granada, Granada, Spain.

(1) Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Biomedical  
Research Centre (CIBM), University of Granada, Granada, Spain; Biosanitary  
Institute of Granada (ibs.GRANADA), Andalusian Health Service (SAS) –  
University of Granada, Granada, Spain.

(2) Service of Pharmacy, Virgen de las Nieves Hospital, Granada, Spain.

*Correspondencia: kevindoello@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Background and aims:** Glioblastoma multiforme is the worst prognosis brain tumor with a median overall survival from 12 to 15 months with chemo and radiotherapy. Its first line of treatment comprise temozolomide +/- radiotherapy. However, its second line of treatment is not well defined. Bevacizumab, an antiangiogenic, is often used in second line of treatment with a low percentage of responses. The objective of this study is to expose our experience with bevacizumab in glioblastoma in order to define a possible predictive marker of response.

**Methods:** We obtained 22 patients from 2010 and 2017 that were treated with bevacizumab as second line of treatment. We classified glioblastomas in several groups depending of immunohistochemical characteristics: primary (classical, proneural and mesenchymal) and secondary. Classical were defined as p53 positives or/and EGFR amplified. Proneural presented p53 loss or mutated and were negative for mesenchymal

markers. Mesenchymal were defined as p53 negatives and positives for mesenchymal markers (vimentin and/or S100). Glioblastomas with rhabdoid or sarcomatoid properties were also included as mesenchymal ones. We obtained the values of response and analyzed them with SPSS 22.

**Results:** The overall rate response (ORR) to bevacizumab in our cohort of patients was 27% excluding pseudoresponses. There were 6 patients with mesenchymal phenotype (5 responders, 1 non responder). 9 with classical (9 non responders), 4 with proneural (4 non responders) and 4 secondary glioblastomas (1 responder, 3 non responders). The Chi-Square value for the relationship between mesenchymal phenotype and response to bevacizumab is 14,437 and P value is 0,002.

**Conclusion:** According to the results, mesenchymal phenotype could be a predictive factor of response to bevacizumab in relapsed glioblastoma. This fact could help to improve the management of glioblastoma in second line.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## LA ELECTROFORESIS COMO TÉCNICA POTENCIALMENTE ÚTIL EN LA DETERMINACIÓN DE LA INCORPORACIÓN DE AGENTES TERAPÉUTICOS EN NANOTRANSPORTADORES BIOCOMPATIBLES

**Fernández-Álvarez F, García-García G, Fuerte-Rodríguez S,  
Arias JL**

Grupo de Investigación “Medicina Regenerativa”, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada; y, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Granada.

*Correspondencia: fatimaf93@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** El diseño de nanotransportadores de agentes terapéuticos (fármacos y material genético) solventa en la actualidad una de las limitaciones más preocupantes de la farmacoterapia: una escasa interacción con la diana farmacológica. Quizás una de las nanoestructuras más prometedoras es la constituida por partículas de óxido de hierro plenamente embebidas en una matriz orgánica, ej. de tipo polimérico. Gracias al guiado magnético de este tipo de coloides se logra maximizar la fracción de dosis administrada que alcanza el lugar de acción. Dentro de la formulación de estos nanosistemas, resulta muy importante la validación de técnicas analíticas que contribuyan a la caracterización de la capacidad de carga de agente terapéutico. La presente investigación pretende determinar si la electroforesis puede ser una herramienta útil con este fin. A modo de ejemplo, la técnica se aplicó a la evaluación de la incorporación del antitumoral Cisplatino en nanocompuestos maghemita/poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA).

**Metodología:** Mediante una metodología reproducible de emulsificación/evaporación del disolvente, se obtuvieron las nanopartículas (núcleo/recubrimiento) magnéticas con un tamaño medio de 280 nm. Se aplicó

la técnica de electroforesis a la evaluación de la incorporación del agente antitumoral en la matriz y en la superficie de las partículas, determinando los valores de potencial zeta de los nanocompuestos en función del pH y fuerza iónica.

Resultados y conclusión: La técnica de electroforesis permitió comprobar que la incorporación de Cisplatino se producía en la matriz de las nanopartículas, cuando la carga de este principio activo se acometía mediante absorción (incorporación en la matriz). Además, esta técnica resultó de elevada utilidad para pronosticar una pobre carga de fármaco cuando la metodología de incorporación era mediante adsorción (en la superficie de partículas ya formadas). La electroforesis se erige como una técnica analítica complementaria a otras ampliamente utilizadas y válidas en la cuantificación de la carga de principios activos en nanotransportadores biodegradables, como la espectrometría UV-Vis o la cromatografía líquida de alta resolución.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## MELATONIN ENHANCES CISPLATIN CYTOTOXICITY BY STIMULATING MITOCHONDRIAL FUNCTION IN HEAD AND NECK CANCER

**Florido J, Fernández-Gil BI, Guerra-Librero A, Martínez-Ruiz L, Rodríguez-Santana C, García-Checa J, Escames G.**

Centro de Investigación Biomédica, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, Avda. del Conocimiento s/n, 18016 Granada (Spain).

*Correspondencia: jflorido@correo.ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Background:** Cisplatin (CDDP) is the treatment of choice for most head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients. However, the high incidence of chemoresistance and its many side effects limit the clinical usefulness of CDDP as an anticancer treatment. The objective of this study was to evaluate the existence of any synergism between melatonin with CDDP.

**Materials and Methods:** The dose-dependent effects of melatonin were analysed in cisplatin-treated Cal-27 and SCC-9 tongue cell lines. Cells were maintained in DMEM medium, supplemented with 10 % FBS at 37 °C in a humidified atmosphere of 5 % CO<sub>2</sub> and 95 % air. Cells were treated with melatonin (100, 500 and 1000 µM) alone or in combination with 10 µM CDDP. To analyze the treatment effect, we performed clonogenic assays and we determined apoptosis by flow cytometry, proliferation by MTT method, mitochondrial respiration with SeaHorse, ROS production by DCFH-DA, levels of antioxidant enzymes by WB and GSH/GSSG levels. The results were analysed with GraphPad Prism 6 software.

**Results:** Melatonin produces an increase of the mitochondrial mass and mitochondrial respiration in HNSC cells treated with CDDP, being more significant in Cal-27 rather than SCC-9 cell line. At the same time, melatonin induces an increment of ROS level without increases the antioxidant

enzyme activity. Therefore, the increase of oxidative stress levels, produced by melatonin treatment, entails the increase of the cytotoxic effects of CDDP *in vitro*.

Conclusion: High melatonin concentrations potentiate the cytotoxic effect of CDDP in head and neck human cancer *in vitro*.

Fernández-Gil B, et al. *Plos One* 2017; 12: e0174474.61-173

Abdel Moneim AE, et al. *Int J Mol Sci* 2017; 18(5). doi: 10.3390/ijms18051003

Shen YQ, et al. *J Pineal Res* 2018; 64(3). doi: 10.1111/jpi.12461



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS EXOSOMAS EN CÁNCER DE MAMA: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

**Gallardo-Ruiz E., Blancas I., Mut-Salud N., Rodríguez-Serrano F.**

Laboratorio 23, IBIMER, CIBM, Granada.

*Correspondencia: emmagallardor@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**INTRODUCCIÓN:** El cáncer de mama es una de las enfermedades más incidentes entre la población femenina. Según datos del NCI, aproximadamente el 12,4% de las mujeres serán diagnosticadas con cáncer de mama en algún momento de su vida. Esto hace indispensable abrir nuevas vías de investigación, como es el estudio de los exosomas para su uso clínico en cáncer de mama. Los exosomas son nanovesículas de entre 30 y 100 nm compuestas de una bicapa lipídica y generados por endocitosis de segmentos de la membrana plasmática. La utilidad de los exosomas se relaciona con el hecho de que se pueden encontrar prácticamente en todos los fluidos biológicos, y, debido a su contenido, que incluye una gran cantidad de moléculas bioactivas. Los exosomas pueden constituir una valiosa fuente de biomarcadores de aparición, progresión y pronóstico del cáncer, así como indicadores de eficacia del tratamiento.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Búsqueda bibliográfica en Pubmed de los términos “breast cancer” y “exosome” en los últimos 13 años, limitando la búsqueda a artículos originales y descartando estudios cuyo desarrollo fuera únicamente experimental.

**RESULTADOS:** Tras descartar los artículos que no encajaban con el objetivo de esta revisión, utilizamos un total de 59 artículos en los cuales se realiza aislamiento exosomas en muestras de pacientes con cáncer de mama.

**CONCLUSIONES:** El estudio de exosomas en cáncer de mama es fundamental ya que juegan un papel importante en el proceso metastásico,

además de haberse relacionado con la resistencia de las células tumorales al tratamiento. Tienen un futuro prometedor como herramienta de uso clínico ya que, al ser biomarcadores, pueden ser utilizados para diagnóstico, pronóstico y como marcadores del progreso de la enfermedad. Por otra parte, poseen una posible aplicación terapéutica de gran utilidad: el transporte de sustancias a dianas específicas. Aún hay que seguir explorando este campo, que es relativamente nuevo, y realizar estudios con un mayor tamaño muestral, ya que los estudios clínicos suelen contar con un número de muestras limitado.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **PAPEL DE LA HEMOOXIGENASA-1 EN LA MANIFESTACIÓN DE LAS PROPIEDADES SIMILARES A LAS CÉLULAS MADRE DEL CÁNCER COLORRECTAL.**

**García-Costela M (1), Escudero-Feliu J (1), Ríos-Arrabal S (1),  
Núñez MI (2), León-López J (1,3\*).**

(1) Instituto de Investigación Biomedica de Granada (Ibs.Granada); Doctor Olóriz nº16, Granada 18012, España.

(2) Departamento de Radiología y Medicina Física, Facultad de Medicina, Universidad de Granada; Avda. de la Investigación 11, Granada, 18016, España.

(3) Unidad de Gestión Clínica de Digestivo; Hospital Universitario San Cecilio; Avenida de la Innovación, s/n, Granada, 18016, España.

*Correspondencia: pepileon@ibsgranada.es*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** Las células madre cancerosas (CMCs) se consideran como una de las fuentes principales de la heterogeneidad que caracteriza a cualquier tumor. Esta pequeña subpoblación se caracteriza por la relativa quiescencia, longevidad, la progresión lenta del ciclo celular y la alta resistencia a la radiación y fármacos citotóxicos, lo que finalmente explica la metástasis y la recaída. Además, para prevenir la recidiva del cáncer, se requieren nuevas estrategias terapéuticas efectivas contra las CMCs. La hemooxigenasa-1 (HO-1) se ha relacionado con la progresión y la resistencia a la terapia en el cáncer colorrectal (CCR). En este estudio examinamos el papel de HO-1 en la regulación de la subpoblación de CMCS en CCR.

**Material y Métodos:** Se utilizó un modelo in vitro con dos líneas celulares: HCT-116 +/+ (p53 tipo salvaje) y HCT-116 p53 -/- (p53 mutado). Las CMCs fueron aisladas por la técnica enzimática de la tripsinización diferencial. El número de esferas se determinó mediante microscopía óptica 48 horas después de la sobreexpresión de HO-1. Además, el área de las esferas fotografiadas se midió utilizando el software OLYMPUS cell Sens Entry 1.17 (LEAD Technologies).

Resultados: Las esferas formadas por la línea celular HCT16 +/- eran generalmente compactas, destacando el tamaño de las esferas formadas por la subpoblación TS1 en los tres casos (control, mock y sobreexpresión). Además, la sobreexpresión de HO-1 parece acentuar estas observaciones. La relación de diámetro de esferas / número de esferas en la subpoblación TS1 disminuyó a las 48 horas y aumentó a las 72 horas en HCT16 +/+. Sin embargo, en el caso de HCT116 -/-, el número de esferas aumentó, pero se observó menos volumen por esfera, especialmente en la línea celular que sobreexpresaba HO-1. En este caso, la relación de diámetro de esferas/número de esferas muestra diferencias a las 48 y 72 horas después de la sobreexpresión.

Conclusión: La sobreexpresión de HO-1 induce la desdiferenciación independiente de p53 en el CCR.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **PAPEL DE LA HEMOOXIGENASA-1 EN LA MANIFESTACIÓN DE LAS PROPIEDADES SIMILARES A LAS CÉLULAS MADRE DEL CÁNCER COLORRECTAL.**

**García-Costela M (1\*), Escudero-Feliu J (1\*), Ríos-Arrabal S (1), Núñez MI (2), León-López J (1,3).**

(1) Instituto de Investigación Biomedica de Granada (Ibs.Granada); Doctor Olóriz nº16, Granada 18012, España.

(2) Departamento de Radiología y Medicina Física, Facultad de Medicina, Universidad de Granada; Avda. de la Investigación 11, Granada, 18016, España.

(3) Unidad de Gestión Clínica de Digestivo; Hospital Universitario San Cecilio; Avenida de la Innovación, s/n, Granada, 18016, España.

\*Ambos autores han contribuido por igual al trabajo.

*Correspondencia: pepileon@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** Las células madre cancerosas (CMCs) se consideran como una de las fuentes principales de la heterogeneidad que caracteriza a cualquier tumor. Esta pequeña subpoblación se caracteriza por la relativa quiescencia, longevidad, la progresión lenta del ciclo celular y la alta resistencia a la radiación y fármacos citotóxicos, lo que finalmente explica la metástasis y la recaída. Además, para prevenir la recidiva del cáncer, se requieren nuevas estrategias terapéuticas efectivas contra las CMCs. La hemooxigenasa-1 (HO-1) se ha relacionado con la progresión y la resistencia a la terapia en el cáncer colorrectal (CCR). En este estudio examinamos el papel de HO-1 en la regulación de la subpoblación de CMCS en CCR. **Material y Métodos:** Se utilizó un modelo in vitro con dos líneas celulares: HCT-116 +/+ (p53 tipo salvaje) y HCT-116 p53 -/- (p53 mutado). Las CMCs fueron aisladas por la técnica enzimática de la tripsinización diferencial. El número de esferas se determinó mediante microscopía óptica 48 horas después de la sobreexpresión de HO-1. Además, el área de las esferas fotografiadas se midió utilizando el software OLYMPUS cell Sens Entry 1.17 (LEAD Technologies). **Resultados:** Las esferas formadas por la línea

celular HCT16 +/+ eran generalmente compactas, destacando el tamaño de las esferas formadas por la subpoblación TS1 en los tres casos (control, mock y sobreexpresión). Además, la sobreexpresión de HO-1 parece acentuar estas observaciones. La relación de diámetro de esferas / número de esferas en la subpoblación TS1 disminuyó a las 48 horas y aumento a las 72 horas en HCT16 +/+. Sin embargo, en el caso de HCT116 -/-, el número de esferas aumento, pero se observo menos volumen por esfera, especialmente en la línea celular que sobreexpresaba HO-1. En este caso, la relación de diámetro de esferas/número de esferas muestra diferencias a las 48 y 72 horas después de la sobreexpresión. Conclusión: La sobreexpresión de HO-1 induce la desdiferenciación independiente de p53 en el CCR.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **DETERMINATION OF CHARACTERISTIC CANCER STEM CELLS MIRNAS WITH PROGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER**

**Griñan-Lison C(1), Pisano A (2), Farace C (2), Garcia MA (3),  
Maddedu R (2), Marchal JA (1).**

Biopathology and Regenerative Medicine Institute (IBIMER), Centre for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, E-18100, Spain;  
Biosanitary Research Institute of Granada (ibs.GRANADA), University Hospitals of Granada-University of Granada, Granada, E-18071, Spain;  
Department of Human Anatomy and Embryology, Faculty of Medicine, University of Granada, Granada, E-18016, Spain; Excellence Research Unit "Modeling Nature"(MNat), University of Granada, Granada, E-18016, Spain. (1)  
Department of Biomedical Sciences, University of Sassari, Viale San Pietro 43B, 07100, Sassari, Italy, (2)

Department of Biochemistry and Molecular Biology III and Immunology,  
University of Granada, Granada E-18071, Spain, (3)

*Correspondencia: glcarmex@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cause cancer in the world [1]. Despite advances in treatment by surgery, radiotherapy, and chemotherapy the morbidity of the disease has not decreased enough. Cancer stem cells (CSC's), a subpopulation of cells within tumors that drive growth and recurrence [2] and it is characterized, besides others, by relative quiescence, slow cell cycle progression, which finally accounts for metastasis formation and local relapse after long periods of dormancy [3].

There is strong evidence that differentiated cells and CSC communicate with the host via miRNAs among others. Due to the difficulty of the direct detection of subpopulations of CSCs in tumor, the identification of miRNAs in liquid biopsies may be decisive for monitoring these subpopulations and their involvement in the resistance and relapse of the

disease [4]. A correct diagnosis is essential for adequate, specific and effective treatment which encompasses one or more modalities such as surgery, and/or radiotherapy, and/or chemotherapy.

The objective of the study is to identify and select miRNAs characteristics of CSCs in patients with several CRC stages and evaluate biomarkers efficacy to predict response to treatment, resistance and disease recurrence in CRC patients. The methodology to follow was firstly CSC's isolation from established human colorectal cancer cell lines and miRNAs isolation from this cells and patient samples (healthy tissue, tumoral tissue and blood). We select 8 miRNAs and analyses by qPCR. Our results evaluate with the Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test shows a variability with non casual distribution, with a significative p value; The Hochberg comparison evidence difference with statistical significance if compare healthy tissue and blood and if compare tumor tissue and blood; student's t test was applied shows a major expression of two miRNAs in tumor tissue and healthy tissue. Applying the Kruskal-Wallis and dividing the patients in two groups, for presence or absence of metastasis we observed that one miRNA in blood is significantly associated with the metastasis with a significative p value, data confirmed also from the correlation matrix, with a p value statistically significant. Due to our first results we could suggest that circulating miRNAs detected in serum or plasma are promising markers in CRC.

#### REFERENCES:

1. Zhou J, et al. The effect and clinical efficacy of lienal polypeptide injection combined with FOLFOX chemotherapy regimen in colon cancer patients. *Oncol Lett.* 2016 Nov
2. Al-Hajj et al, Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Apr
3. Hovinga KE et al. Inhibition of notch signaling in glioblastoma targets cancer stem cells via an endothelial cell intermediate. *Stem Cells.* 2010
4. Murtaza, et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature.* 2013



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **METABOLIC SWITCH PRODUCED BY MELATONIN AT HIGH CONCENTRATION INDUCES APOPTOSIS IN CANCER.**

**Guerra-Librero A, Fernandez-Gil BI, Florido J, Shen YQ,  
Martinez-Ruiz L, Rodriguez-Santana C, Garcia-Checa J,  
Escames G.**

Centro de Investigación Biomédica, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud,  
Universidad de Granada, Avda. del Conocimiento s/n, 18016 Granada (Spain).

*Correspondencia: ana.guerralibrero@gmail.com*

*Modalidad: Oral*

Background: Cancer cells have some special features that give them the ability to change and resist different types of treatments. These changes are produced by modifications in the mitochondrial bioenergetics, that is, a switch in the metabolism. These advantages consist in the so-called Warburg effect. Cancer cells depend on glycolysis instead of oxidative phosphorylation to get the energy necessary to proliferate and to survive. Thus, a treatment against this mechanism would control cancer spread. Melatonin in normal cells improves the mitochondrial function by scavenging oxidative stress and increases the cell survival. As mitochondrion is a therapeutic target in cancer cells, we wanted to know how melatonin affects the mitochondria of these cells.

Materials and Methods: The effects of high concentrations of melatonin (100  $\mu$ M, 500  $\mu$ M, and 1500  $\mu$ M) were evaluated in Cal-27 and SCC-9 cell lines of tongue cancer. Cells were cultured in DMEM supplemented with 10 % FBS at 37°C in a humidified atmosphere of 5 % CO<sub>2</sub> and 95 % air. Also, the effects of 1500  $\mu$ M of melatonin in normal oral keratinocytes (NOKs) as a control of normal cells. Keratinocytes were cultured in Keratinocyte Medium supplemented with 1 % Oral Keratinocyte Growth and 1 % of penicillin/streptomycin solution at 37°C in a humidified atmosphere of 5 % CO<sub>2</sub> and 95 % air. Cells were treated with melatonin for 1, 3 and 5 days. The following parameters were analysed: proliferation, apoptosis, mitochondrial mass, electron microscopy, mitochondrial respiratory

capacity, glycolytic capacity, ROS production (DCFH-DA), activity of antioxidant enzymes (GPx, GRd and SOD) and metabolomics study. The results were analysed with GraphPad Prism 6 software.

Results: The results showed that melatonin induced a switch in the cancer cell mitochondria, inducing a mitochondrial metabolism. Oncostatic effects of melatonin are due to a switch to aerobic mitochondrial metabolism that increased the ROS production, inducing cancer cell apoptosis and a decrease in the cell proliferation. However, the effect of melatonin in SCC-9 cells was less significant than in Cal-27 cells. Also, melatonin doesn't affect normal cells.

Conclusion: Mitochondrial changes induced by melatonin lead to a metabolic switch in cancer cells inducing cellular death but doesn't affect normal cells.

Fernández-Gil B, et al. Plos One 2017; 12: e0174474.61-173

Abdel Moneim AE, et al. Int J Mol Sci 2017; 18(5). doi: 10.3390/ijms18051003.

Shen YQ, et al. J Pineal Res 2018; 64(3). doi: 10.1111/jpi.12461

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ROLE OF ARID1B IN EMBRYONIC DEVELOPMENT.

**Gómez JM (1), Rodríguez MI (1) (2), Medina PP (1) (3).**

(1) Centre for Genomics and Oncological Research (GENyO), Granada, Spain.

(2) Department of Biochemistry and Molecular Biology III, Faculty of Medicine, University of Granada, Granada, Spain. (3) Department of Biochemistry and Molecular Biology I, Faculty of Sciences, University of Granada, Granada, Spain.

*Correspondencia: josemanuelgomezsilva@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

Chromatin remodelling complexes are structures capable of regulating gene expression through changes in the conformation of chromatin. These include the SWI/SNF complex (SWItch/Sucrose Non Fermentable), which acquires diverse regulation functions in cell differentiation, cell adhesion, cell cycle, DNA repair and tumour suppression. Mutations in its subunits have been linked to cancer and other neuropathological diseases with intellectual disability. Among the most mutated subunits in these diseases the ARID1A and ARID1B DNA binding subunits stand out. ARID1B is especially important in the development of neuropathies, in which the Coffin-Siris Syndrome and the Autism Spectrum Disorder are included. Recently, its participation in crucial processes of embryonic development has also been observed, especially those related to the organogenesis of the nervous system. In this work, we describe the role of ARID1B during pregnancy by crossing ARID1B heterozygous knockout (KO) mice (ARID1B+/-) and studying the expression of ARID1B in the resulted embryos. The embryos were extracted with different degree of development and their ARID1B expression was compared through the X-Gal technique. Both, the individuals selected for the crosses and the embryos obtained, were genotyped by PCR. The studied embryos include wildtype individuals (ARID1B+/+), ARID1B heterozygous KO individuals (ARID1B+/-) and ARID1B homozygous KO individuals (ARID1B-/-). We observed that ARID1B is

expressed in encephalon and spine cord and we proved the embryonic lethality produced by the lack of ARID1B, as no ARID1B<sup>-/-</sup> mouse was born from the crosses. For everything mentioned above, we demonstrate that ARID1B has an essential role in embryonic development, especially in the formation of the nervous system.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## CANCER OR CANCER STEM CELLS, WHAT IS FIRST ?

**Hernández P (1), Jimenez G (2,3,4,5), López E (2,3,4,5),  
Barungi S (1), Marchal JA (2,3,4,5), Perán M (1,2,3).**

(1) Department of Health Sciences, University of Jaén, Jaén, Spain

(2) Excellence Research Unit Modeling Nature, University of Granada,  
Granada, Spain

(3) Biopathology and Regenerative Medicine Institute, Centre for Biomedical  
Research, University of Granada, Granada, Spain

(4) Department of Human Anatomy and Embryology, Faculty of Medicine,  
University of Granada, Granada, Spain

(5) Biosanitary Research Institute of Granada, University Hospitals of Granada,  
University of Granada, Granada, Spain.

*Correspondencia: pablohernandezcamarero@hotmail.com*

*Modalidad: Póster*

Nowadays, cancer is one of the most feared diseases due to its high death rate and the absence of a cure. The lack of an effective treatment against this disease is not only a consequence of its huge heterogeneity (both between malignancy types and between different patients with the same malignancy), but also due to the fact that we ignore the answer of the question of how cancer originates. Among the proposed models to explain the development of a malignancy, the hierarchical model, in which a healthy stem cell becomes a cancer stem cell that is the start point of the primary tumour, is the most widely accepted by the scientific community. Nevertheless, this model fails to explain several experimental observations such as the cancer stem cells (CSCs) location in the edges of a primary tumour mass or the differences between primary and metastatic tumours of the same type of malignancy. Moreover, increasing evidence shows that the CSC phenotype is not a rigid state and that it can be acquired by non-stem cancerous cells as postulates by dynamic model. In this context, we propose a new model of cancer development, based on the dynamic model and emphasizing the changing nature of CSC population, which

explains these observations that are not well explained by hierarchical model and which opens new interesting therapeutic opportunities in the field of cancer medicine.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## RELATIONSHIP BETWEEN IMP-3 IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION WITH PROGRESSION AND METASTASIS IN XENOGRAFTED MELANOMAS TREATED WITH RADIOTHERAPY AND MESENCHYMAL STEM CELLS.

Ibáñez Aljarilla A (1,2), Martín-Morales N(1,4), Padial Molina M (2,4), Sainz-Urruela R (2), Aguilar Peña M (2), Abril D (4), de Araujo Farias V (3), Hernández Cortés P (5), Galindo Moreno P (4), O'Valle Ravassa F (1,2,3).

(1) Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina (2) IBIMER, CIBM. (3) Ibs.GRANADA (4) Departamento de Cirugía Oral, Facultad de Odontología (5) Servicio de Ortopedia y Traumatología HUSC, Departamento de Cirugía y sus Especialidades, Facultad de Medicina.

*Correspondencia: antonibanez93@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

Insulin-like growth factor-II messenger RNA (mRNA)-binding protein-3 (IMP-3) expression has been found to correlate with thick, high-stage tumor, predicted poorer overall recurrence-free and distant metastasis-free survivals in some type of human melanoma. Objective: To evaluate the effect of radiotherapy and the Mesenchymal Stem Cell (MSC) treatment of human melanoma in a mouse xenograft model on their tumorigenic and metastatizing capacity, assessing the morphological changes and immunohistochemical expression of IMP3 and other molecules related to tumor prognosis. Material and methods: A375 and G361 human melanoma cell lines were inoculated into NOD/SCID mice (n=64). The following groups: control (n=8), treated with MSC (n=8), treated with MSC plus radiotherapy (n=8) and treated with radiotherapy (n=8) were established. On tissue matrices (TMA) Different morphological parameters and the immunohistochemical expression of factors related to proliferation (Ki-67)

and prognosis (IMP-3, E-cadherin and N-cadherin) were assessed. Results: Most of the morphological and immunohistochemical parameter studied show statistically significant differences between two cell lines. The A375 cell line induced the formation of metastases, while G361 cell line induced tumors but not metastases. IMP-3 related in xenografted human melanoma with greater aggressiveness. IMP-3 immunohistochemical expression is significantly correlated with cell proliferation measured by expression of Ki-67, number of metastases, and inversely with the loss of expression of adhesion molecules. Combined treatment with MSC plus RT significantly reduced tumor size ( $p=0.001$ ) and modified the immunohistochemical expression of proliferation (Ki-67) and prognostic marker IMP3. Conclusions: Combination treatment with MSC plus RT modifies the immunohistochemical expression of the molecules related to cellular proliferation (Ki-67), facilitation of the metastatic process (adhesion molecules), and prognosis (IMP-3).



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## INTEGRATIVE MULTI-PLATFORM META-ANALYSIS: APPLICATION IN THE DETERMINATION OF NEW MARKERS FOR PANCREATIC CANCER

**Jimenez-Luna C, Caba O, Benavides M (1), Gallego J (2),  
Ortuño FM (3), Guillen-Ponce C (4), Rojas I (3), Aranda E  
(5), Torres C (6), Prados J.**

Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Biomedical Research Centre (CIBM), University of Granada, Granada, Spain. Biosanitary Institute of Granada (ibs.GRANADA), Andalusian Health Service (SAS) – University of Granada, Granada, Spain. Department of Human Anatomy and Embryology, University of Granada, Granada, Spain.

(1) Department of Medical Oncology, Virgen de la Victoria Hospital, Malaga, Spain.

(2) Department of Medical Oncology, University General Hospital of Elche, Alicante, Spain.

(3) Department of Computer Architecture and Computer Technology, Research Center for Information and Communications Technologies, University of Granada, Granada, Spain.

(4) Department of Medical Oncology, Hospital Ramón y Cajal Hospital, Madrid, Spain.

(5) Maimonides Institute of Biomedical Research (IMIBIC), Reina Sofia Hospital, University of Córdoba, Córdoba, Spain.

(6) Department of Biochemistry and Molecular Biology I, Faculty of Sciences, University of Granada, Granada, Spain.

*Correspondencia: crisjilu@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Background and aims: Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is one of the most aggressive tumor types, showing dramatically poor survival rates. Surgical resection is the only curative option for these patients, however, most of them have locally advanced or metastatic disease at the time of diagnosis. Therefore, the best strategy for improving the prognosis is the early detection. Unfortunately, currently available biomarkers do

not provide reliable sensitivity and specific values for population screening. This situation highlights the urgent need to find effective diagnostic biomarkers with potential clinical utility. In the last decades, gene expression profile using microarrays has been widely used for this purpose, providing large amount of data. Nevertheless, the utilization of different microarray platforms often limits the use of multiple datasets from independent experiments. Integrative meta-analysis can significantly improve the reliability and robustness of differentially expressed gene detection. Herein, we aimed to develop a meta-analysis by integrating gene expression datasets generated from two different microarray platforms in order to identify potential biomarkers in PDAC.

**Methods:** The present meta-analysis included expression data from 18 and 36 PDAC patients obtained by the Affymetrix and Illumina platforms, respectively, as well as from 18 healthy controls. These datasets were integrated using the empirical Bayes method (ComBat) to avoid bias between the platforms. After this integration, those differentially expressed genes were finally identified by using the statistical programming language R.

**Results:** Our meta-analysis showed that 5 genes were commonly identified within the individual analyses by both platforms. In addition, our approach revealed 28 new novel genes (*gained* genes) that were only identified as differentially expressed in the meta-analysis. Several of these genes play important roles in altered pathways in cancer, such as cell proliferation, angiogenesis, and immunity among others.

**Conclusion:** The proposed integrative approach represents a useful tool in the discovery of biomarkers, being especially valuable when the population size is limited, improving the statistical power. Our meta-analysis has revealed novel differentially expressed genes that may play an important role in PDAC and could be potential biomarkers for this disease.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## MESENCHYMAL STEM CELL'S SECRETOME PROMOTES SELECTIVE ENRICHMENT OF CANCER STEM-LIKE CELLS

**Jiménez G (1,2,3), Griñán-Lisón C (1,2,3), López-Ruiz E (1,3,4), Boulaiz H (1,2,3,5), García MA (1,2,3,6), Perán M (1,3,4), Marchal JA (1,2,3,5)**

(1) Biopathology and Regenerative Medicine Institute (IBIMER), Centre for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada E-18100, Spain.

(2) Biosanitary Research Institute of Granada (ibs.GRANADA), University Hospitals of Granada-University of Granada, Granada, E-18071, Spain.

(3) Excellence Research Unit "Modeling Nature" (MNat), University of Granada, Granada, E-18016, Spain

(4) Department of Health Sciences, University of Jaén, Jaén E-23071, Spain.

(5) Department of Human Anatomy and Embryology, Faculty of Medicine, University of Granada, Granada, E- 18016, Spain.

(6) Department of Oncology, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada E-18014, Spain.

*Correspondencia: gemajg@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

Cancer stem cells (CSCs), a small cell population with stemness characteristics, are responsible for tumour initiation, metastasis and cancer recurrence. However, the involvement of tumor microenvironment is crucial during tumorigenesis and in the maintenance and support of CSCs populations. Tumor microenvironment is composed of tumor cells and non-tumor cells such as mesenchymal stem cells (MSCs). The recruitment of MSCs to the tumor is an essential process that provides a microenvironment with immuno suppressive properties, and with the capacity to promote angiogenesis, metastasis, and thus supporting cancer cell proportion and proliferation. To further explore the role of MSCs on cancer development and CSCs, in our study we have analyzed how human MSCs-derived conditioned medium (CM) affect colon and melanoma CSCs enrichment and maintenance.

Results strongly suggest that MSCs secretome selects and maintains subpopulations with high expression of CSCs surface markers and ALDH1 activity, higher sphere formation capacity and low proliferation rates with G1 phase arrest. In addition, CSCs grown in CM-MSCs notably retain *in vivo* these properties as demonstrated the tumorigenic capacity, and the overexpression of pluripotency genes, ALDH1 activity and superficial CSCs markers. The characterization of secreted proteins presents in CM-MSCs revealed that four cytokines (IL12, IL23, IL6 and IL8/CXCL8) and seven growth factors (EGF, FGF, HGF, GMCSF, MSCF, VEGF-A and PIGF-1) are directly linked to CSCs enrichment reported. Further analyses revealed that the combination of just IL6 and HGF is enough to provide cancer cells with better stemness properties. In conclusion, this results evidence that growth factors and cytokines secreted by MSCs can induce the enrichment of CSCs. Moreover, this study provides a novel cytokine combination that allows the culture of CSCs subpopulations during long time periods, improving the conventional methodology for enrichment and CSCs culture. The novel cell culture medium described can be applied in different sectors, (i) from basic science for drug screening and CSCs biomarkers, (ii) to clinical applications such as *in vitro* diagnostic medical device that allows the culture of CSCs from the patients for subsequent analysis and to detect possible recurrence or diagnostic markers, and (iii) for implement a personalized medicine. This in turn is the crucial first step for biological and clinical studies with the goal to establish new strategies against CSCs survival.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## IMPROVING PACLITAXEL ACTIVITY AGAINST LUNG CANCER: A NOVEL NANOFORMULATION OF PLGA

**Jiménez-López J, El-Hammadi MM (1), Ortiz R, Cayero-Otero MD (1), Cabeza L, Perazzoli G, Martin-Banderas L (1), Baeyens JM (2), Prados J, Melguizo C**

Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Biomedical Research Centre (CIBM), University of Granada, Spain. Biosanitary Institute of Granada (ibs.GRANADA), Andalusian Health Service (SAS) – University of Granada, Spain. Department of Human Anatomy and Embryology, University of Granada, Spain.

(1) Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Seville, 41012 Sevilla, Spain.

(2) Department of Pharmacology, School of Medicine, University of Granada, 18016 Granada, Spain. Institute of Neuroscience, Biomedical Research Center, University of Granada, 18100 Armilla, Granada, Spain.

*Correspondencia: juliajimlop@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Background and aims:** Lung cancer is the type of cancer with the highest mortality rate worldwide. Paclitaxel (PTX), an antimetabolic drug, is widely administered for the treatment of choice for this type of cancer and other solid tumours. However, PTX has many limitations and is associated with many undesirable effects like neutropenia, neurotoxicity or hypersensitivity reactions. In this work a new type of polymeric nanoparticles of lactic and glycolic acid (PLGA) loaded with this drug for the treatment of lung cancer is proposed to solve these limitations.

**Methods:** Proliferation assays with sulforhodamine B in two lung tumor cell lines, A549 and LL2, were performed in order to compare the effect of free PTX and NPs loaded with this drug (PLGA-PTX). Cancer stem cells (CSCs) from A549 cell line were isolated and characterized and cell viability analysis was performed after treatment with free PTX and PLGA-PTX NPs. Multicellular tumour spheroids (MTS) from A549 and

LL2 were generated and treated with PTX, PLGA-PTX and blank NPs at the IC<sub>50</sub> dose of free PTX. MTS growth was monitored with imaging microscopy and the apoptosis induced was analyzed by a TUNEL assay. Finally, Immunocompetent C57BL/6 mice bearing lung tumor were used to in vivo studies to evaluate the tumor volume differences and survival with the treatments of free PTX and PLGA-PTX NPs.

**Results:** The results obtained in proliferation assays showed significant dose reduction IC<sub>50</sub> with NP-PTX up to 3.63 and 2.69 times lower in A549 and LL2, compared to free PTX. No inhibition was observed in the growth of any cell lines with blank nanoparticles. In addition, PLGA-PTX NPs increased the antitumor activity of PTX in CSCs at low doses. Treatment with PLGA-PTX NPs also increased apoptosis and significantly reduced the volume of the tumorspheres derived from A549 and LL2 cells by up to 36% and 46.5%, respectively. Finally, in vivo treatment with PLGA-PTX NPs showed a greater decrease in tumor volume (44.6%) in immunocompetent mice compared to free PTX (24.4%) and without increasing the toxicity of the drug.

**Conclusion:** In short, these promising in vitro results obtained suggest that PLGA NPs provide a potential strategy as a mechanism for PTX encapsulation and could allow increasing the therapeutic index of this drug.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## DEVELOPMENT OF A NANODEVICE FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS APPLIED TO MASS CYTOMETRY

**José Antonio Laz-Ruiz (1,2), Anabel Sánchez-Martín(1), María Victoria Cano-Cortés (1,2), María Paz Ruiz-Blas (1,2), Juan José Díaz-Mochón (1,2), and Rosario María Sánchez-Martín (1,2)**

(1) NanoChemBio Group, Pfizer - Universidad de Granada - Junta de Andalucía Centre for Genomics and Oncological Research (GENYO), Granada, 18016, Spain.

(2) Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica, University of Granada, Granada, 18071, Spain.

*Correspondencia: josealazr@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

In recent years, nanotechnology has paved the way for the development of new diagnostic and therapeutic platforms. In cancer therapy, the overexpression of specific receptors on tumour cells has been related to malignancy. Nowadays, tumour cells can be monitored using nanotechnology by the conjugation of a fluorophore that allows in situ detection by flow cytometry and confocal microscopy. However, there is a novel technique, mass cytometry, that combines flow cytometry with mass spectrometry, and by the use of heavy metals, becoming a more sensitive technique than flow cytometry. As a proof of concept, a novel nanodevice was developed, conjugating EGFR specific antibody to polystyrene nanoparticles in order to be selectively uptaken by cells which overexpress EGFR. This overexpression has been associated with reduced survival, metastasis and poor chemosensitivity. The simultaneous conjugation of a fluorophore (carboxy-fluorescein) or a metal (Europium) and the antibody made able to track the nanoparticles by flow cytometry, confocal microscopy and mass cytometry. The main advantage of using antibodies-conjugated NPs is that the properties as high sensitivity and specificity for biotargets will be additional to the nanoparticle properties resulting in a system showing greater

stability and higher cellular uptake, and improves the efficiency of the nanoparticle therapeutic. The nanodevice's functionality was validated using various lung cancer cell lines with different levels of expression of EGFR.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## METABOLOMICS CHARACTERIZATION OF EXOSOMES DERIVED FROM MELANOMA CANCER STEM CELLS

**José Luis Palacios Ferrer (1), María Belén García Ortega (1),  
María Gallardo Gómez (1), Caridad Díaz Navarro (2), María  
Ángeles García (1), José Pérez del Palacio (2), Francisca  
Vicente (2), Juan Antonio Marchal Corrales (1).**

(1) Centro de Investigación Biomédica. Departamento de anatomía y embriología humana. Facultad de medicina. Universidad de Granada. Granada, España.

(2) Fundación MEDINA. Centro de excelencia en investigación de medicamentos innovadores en Andalucía. Parque tecnológico ciencias de la salud. Granada, España.

*Correspondencia: jlpalaciosferrer@hotmail.com*

*Modalidad: Oral*

Malignant melanoma is a highly aggressive form of skin cancer, responsible for 80% of skin cancer deaths, and whose incidence continues to increase worldwide at a rate greater than any type of cancer. Among the factors contributing to its high lethality are the lack of early symptoms, the rapid propensity of metastasis to the lymphatic system and other distant organs, the lack of accurate biomarkers for early diagnosis, and the lack of effective chemotherapies. It has recently been established that these properties may be in part attributed to Cancer Stem Cells (CSCs), a relatively small proportion of cells within the tumor mass, responsible for tumor origin, growth and progression. Diagnosis of malignant melanoma remains challenging and it is therefore important to discover biomarkers and develop methods that can sensitively detect this neoplasia at metastatic stages. In this context, serum biomarkers are easy to check and exosomes represent a novel source of non-invasive biomarkers. The aim of this study was to identify novel melanoma CSCs markers in exosomes which could be used as diagnosis and prognosis biomarkers of malignant melanoma. For this goal, a primary melanoma cell population enriched in

CSCs has been characterized and the metabolome of exosomes isolated from cell culture media has been analysed. Exosomes were isolated from ultracentrifugation and their metabolomic profile was analysed through high resolution mass spectrometry. Here it is reported, for the first time, significant differences on the metabolomic profile of exosomes derived from melanoma CSCs as compared with the population of differentiated tumor cells. Furthermore, we have found metabolomic differences between serum-derived exosomes from melanoma patients and healthy controls including some of the differential metabolites previously seen in cell lines. The metabolomic characterization of exosomes sets an open door for the discovery of prognosis and diagnosis biomarkers of malignant melanoma for basic science, clinical or translational focus.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## DEVELOPMENT OF INNOVATIVE LUNG CANCER THERAPIES BASED ON GENE-EDITING TECHNOLOGIES.

**Juan Rodrigo Patiño Mercau (3), Juan Carlos Álvarez Pérez (1,3), Joel Martín Padrón (2,3), Irene Roldán (3), Bárbara Cañizares (3), Carlos Baliñas (1,3), Maria Isabel Rodríguez (1,3), Álvaro Andrades (1,3), Isabel Coira (1,3), Marta Cuadros (2,3), Esther Farez-Vidal (2), and Pedro P. Medina (1,3).**

(1) Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, Granada, España. (2) Departamento de Bioquímica y

Biología Molecular III, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, Granada, España. (3) Grupo de investigación de la Regulación de la Expresión Génica y Cáncer (CTS-993), laboratorio 21, Centro

Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO), Granada, España.

*Correspondencia: juanrodrigopatino@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

Genome editing has enriched our understanding of mechanisms of the human pathology. Genome editing took a significant advance with the recent development of the CRISPR-Cas9 technology. CRISPR is an acronym for: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats and it is an adaptation of a prokaryotic functional system. It uses a single guide RNA to direct Cas9 activity to a specific part of the genome, therefore, this system can be used for gene editing and regulation.

Cancer is a genetic disease where some DNA-damaged cells begin to divide without stopping and spread into surrounding tissues. Interestingly, in some tumors there is a dependency of a single oncogenic activity (oncogene addiction). This phenomenon indicates that mutations in key oncogenes (driver mutation) are able to drive carcinogenesis and maintain the tumor phenotype. Suggestively, if we can prevent or disrupt these mutations, we can difficult carcinogenesis or damage an established tumoral phenotype.

We seek out for using Crispr-Cas9 technology to target driver mutations and evaluate its therapeutic and preventive value. To develop a proof of concept, we focused on *KRAS* gene which represents the most frequently mutated family across all cancer types. About one-third of human lung adenocarcinomas, the most prevalent form of lung cancer, carry *KRAS* mutations. Most of these mutations are located on codon 12 and the mutation *KRAS* c.34G>T (G12C) is the most frequent one. Disruption of this mutation with a specific gRNA-guided-CRISPR-Cas9 decreases viability and proliferation of mutated cells such H23. The generation of a transgenic mouse expressing Crispr-Cas9 designed to target these mutations will allow us to test the potential cancer-resistant phenotype.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **EFICACIA DE UN PROGRAMA MIXTO DE TERAPIA OCUPACIONAL Y MHEALTH EN LA MEJORA DE LA CALIDAD DE VIDA DE MUJERES SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA: ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO Y ALEATORIZADO.**

**Lozano-Lozano M (1), Postigo-Martín P (1), Ortiz-Comino L (2), Artacho-Cordón F (3), Álvarez-Salvago F (1), Arroyo-Morales M (1).**

(1) Departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Salud, Granada, España. (2) Departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Salud de Melilla, Melilla, España. (3) Departamento de Radiología y Medicina Física.

Facultad de Medicina, Granada, España.

*Correspondencia: mlozano@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Objetivo:** valorar la eficacia de un programa mixto de terapia ocupacional y mHealth de 12 semanas de duración para mejorar la calidad de vida de mujeres supervivientes de cáncer de mama.

**Material y métodos:** se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado con 71 mujeres supervivientes de cáncer de mama entre enero de 2016 y abril de 2018 en la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad de Granada. Los criterios de inclusión fueron: a) estadio de cáncer de mama I-IIIa, b) haber terminado el tratamiento oncológico a excepción de la hormonoterapia, c) habilidades básicas de manejo de dispositivos móviles. Se aleatorizó a las participantes en dos grupos: grupo control (uso de la aplicación móvil BENECA y recomendaciones habituales de rehabilitación) y grupo de intervención (uso de BENECA y programa presencial de terapia ocupacional). La variable evaluada fue la calidad de vida específica en cáncer de mama mediante el cuestionario EORT QLQ-BR23. La aplicación móvil de salud BENECA se desarrolló y validó en mujeres

supervivientes de cáncer de mama para valorar y mejorar la adherencia a estilos de vida saludables en términos de balance energético. El programa presencial de rehabilitación de terapia ocupacional consistió en 12 semanas de intervención, tres días a la semana, con dos horas por sesión, dividido en ejercicios técnico-terapéuticos dirigidos y psicomotricidad. Se realizó un análisis de la varianza para las variables evaluadas mediante el software estadístico SPSS v.25.

Resultados: en este análisis preliminar se encontraron interacciones significativas en la mayoría de las subescalas de la variable estudiada. A saber, imagen corporal ( $f = 9.621$ ,  $p < 0.001$ ), preocupación por el futuro ( $f = 6.078$ ,  $p = 0.003$ ), tratamiento sistémico ( $f = 3.053$ ,  $p = 0.049$ ), síntomas de la mama ( $f = 4.148$ ,  $p = 0.018$ ), síntomas del brazo ( $f = 17.284$ ,  $p < 0.001$ ). Tras el programa de intervención, los pacientes del grupo de intervención mejoraron su percepción de la imagen corporal, redujeron su preocupación por el futuro, los síntomas generales, los síntomas de la mama y los síntomas del brazo.

Conclusiones: estos resultados sugieren que un programa de terapia ocupacional en combinación con el uso de una aplicación móvil de fomento del equilibrio energético en supervivientes de cáncer de mama puede ser beneficioso para mejorar su calidad de vida en términos de mejora de los síntomas de la mama y el brazo, así como la percepción de la imagen corporal y su preocupación por el futuro.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## A FORMULATION OF PANCREATIC PROENZYMES PROVIDES POTENT ANTITUMOUR EFFICACY: A PILOT STUDY FOCUSED ON PANCREATIC AND OVARIAN CANCER.

López-Ruiz E (1) (2), García MA (2), Hernández-Camarero P (1), Griñán-Lisón C (2), Jiménez G (2), Barungi S (1), González-Titos A (1), Kenyon J (3), Marchal JA (2), Perán M (1).

(1) Department of Health Sciences, University of Jaén, Jaén E-23071, Spain. (2) Department of Human Anatomy and Embryology, Faculty of Medicine, University of Granada, Granada, E- 18016, Spain. (3) The Dove Clinic for Integrated Medicine, Twyford, SO21 1RG, UK.

*Correspondencia: elenalopru@gmail.com*

*Modalidad: Oral*

Proteolytic enzymes have shown efficacy in cancer therapy. We present a combination of the two proenzymes Trypsinogen and Chymotrypsinogen A with potent *in vitro* and *in vivo* anti-tumour efficacy. A synergetic anti-tumour effect for Trypsinogen and Chymotrypsinogen A was determined at a ratio 1:6 (named PRP) using 24 human cancer cell lines. The antiangiogenic effect of PRP was analysed by matrigel-based tube formation and by fibrous capsule formation assays. Furthermore, cell invasion and wound healing assays together with qRT-PCR determination of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) markers were performed on human cancer cells treated with PRP. Additionally, *in vivo* pharmacokinetic studies were implemented and the PRP's anti-tumour efficacy was explored against orthotopic pancreatic and ovarian cancer tumours. PRP formulation was proven to inhibit *in vitro* angiogenesis, tumour growth, cancer cell migration and invasiveness; and to be an effective and well tolerated *in vivo* anti-tumour treatment. Finally, the clinical efficacy of a suppository formulation containing both pancreatic pro-enzymes in the

context of a UK Pharmaceuticals Special Scheme was evaluated in advanced cancer patients. Consequently, PRP could have relevant oncological clinical applications for the treatment of advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma and advanced epithelial ovarian cancer.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ANDROGEN RECEPTOR SPLICING VARIANTS IN PLATELETS AS NEW BIOMARKERS FOR TREATMENT RESPONSE IN PROSTATE CANCER

M. Carmen Garrido Navas(1), Sonia Perales Romero(1)(2),  
Laura Casado Medina(1), Inmaculada Robles Fernández(1),  
Alba Rodríguez Martínez(1)(5), Ignacio Puche Sanz(3), Clara  
Ramos Alaminos(4), Pedro Real Luna(1)(2), Jose Antonio  
Lorente Acosta(1)(5), Maria José Serrano Fernández(1)(6)

(1)Oncology Department, GENYO, Centre for Genomics and Oncology,  
Pfizer-University of Granada-Andalusian Regional Government, PTS Granada,  
18016 Granada, Spain (2)Department of Biochemistry and Molecular Biology I,  
Faculty of Sciences, University of Granada, Avenida Fuentenueva s/n. 18071,  
Granada, Spain (3)Urology Department. Hospital Universitario Virgen de las  
Nieves. Avenida de las fuerzas armadas, nº2 18014. Granada, Spain (4)Urology  
Department. Complejo Hospitalario de Jaén. Av. del Ejército Español, 10,  
23007 Jaén, Spain (5)Laboratory of Genetic Identification, Legal Medicine and  
Toxicology Department, Faculty of Medicine, University of Granada, Avenida  
de la Investigación, 11, 18071, Granada, Spain (6)Oncology Department,  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Av. IBS. Dr. Olóriz 16, 18012,  
Granada, Spain

*Correspondencia: carmen.garrido@genyo.es*

*Modalidad: Oral*

**Background:** Prostate cancer (PCa) is androgen dependent so the main therapy is based on serum androgens reduction (ADT) and inhibition of the androgen receptor (AR) through different drugs (abiraterone or enzalutamide). However, 10-20 % of tumors become castration resistant increasing the risk of metastasis. Mechanisms for treatment resistance include AR amplification, gain-of-function mutations and alternative splicing producing variants (AR-V7 or AR-V9) lacking the ligand-binding domain. Presence of AR-V7 in circulating tumor cells (CTCs) is a well-accepted

predictive biomarker for treatment response. However, low amounts of CTCs and different primer efficiencies, difficult its reproducibility. Platelets, a much more abundant cell type than CTCs, contain androgens and also synthesise testosterone at functionally relevant levels, constituting a paracrine mechanism of resistance. Recently, their role in carcinogenesis as metastatic vehicles was suggested as they can be "educated" by the tumor, affecting gene expression and thus altering RNA profiles in platelets.

**Material and methods:** PCa cell lines were used for primer validation and treatment resistant experiments. Peripheral blood samples from PCa patients recruited in 7 hospitals were processed for platelets and CTCs isolation. RNA extracted from platelets was retrotranscribed for AR variants expression analyses and CTCs were detected using immunofluorescence.

**Results:** Primers for each splicing variant were designed and validated in PCa cell lines. Treatment resistance with ADT, enzalutamide or abiraterone was achieved in sensitive and semi-resistant PCa cell lines and was associated with an increase expression of wild type AR, AR-V7 and AR-V9 in semi-resistant and only of wild type AR in sensitive cells. Furthermore, 50 radical prostatectomy (RP) and 50 castrate resistant prostate cancer (CRPC) patient samples were analysed before and after treatment (3, 6 and 12 months) for AR status and CTC counts together with 13 age-matched healthy controls. AR-V7/V9 expression was found at baseline in 12 % and 34 % CRPC and in 12 % and 14 % RP patients respectively with most of them showing decreasing expression after treatment. Contrarily, some patients, negative for AR-V7/V9 at base line, had increased expression after treatment (10 % and 0.4 % CRPC and 16 % and 6 % RP patients for AR-V7/V9 respectively).

**Conclusions:** Generation of cell line models mimicking CRPC patients allowed analysis of resistant pathways based on AR-V7/V9 expression. We also demonstrated presence of AR-V7/V9 in platelets suggesting their potential use as predictive markers for PCa. Finally, design of specific primers discriminating between both variants allowed understanding the contribution to treatment resistance of each variant independently.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## POTENTIAL BIOMARKERS OF PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA USING AN UNTARGETED LC-HRMS-BASED METABOLOMICS

**Martín Blázquez A, Franco D, Díaz Navarro C, Jiménez Luna C (1), Prados J (1), Melguizo C (1), Genilloud O, Vicente F, Caba O (1), González E (2), González B (2), Martínez Galán J (2), Pérez del Palacio J.**

Fundación MEDINA, Avda del Conocimiento 34, 18016, Granada, España.

(1) Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Biomedical Research Centre (CIBM), University of Granada, Granada, Spain; Biosanitary Institute of Granada (ibs.GRANADA), Andalusian Health Service (SAS) – University of Granada, Granada, Spain; Department of Human Anatomy and Embryology, University of Granada, Granada, Spain.

(2) Department of Medical Oncology, Virgen de las Nieves Hospital, Granada, Spain

*Correspondencia: ariadna.martin@medinaandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

**Background and aims:** Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the most common epithelial tumor of the pancreas. It is an aggressive and difficult malignancy to treat. In fact, complete surgical removal of the tumor is the only chance for cure, but PDAC is surgically incurable at the time of presentation in 80-90% of patients. For that reason, metabolomics, the *omic* technology focused on the presence of metabolites, could be a powerful tool to searching for potential diagnostic biomarkers of this malignancy, since metabolites serve as direct signatures of biochemical activity and are therefore easier to correlate with phenotype. In this context, the goal of our study was to identify a differential metabolomic signature for PDAC patients.

**Methods:** We analyzed plasma samples from 119 individuals: 60 healthy controls and 59 PDAC patients using reverse phase liquid chromatography

coupled to high-resolution mass spectrometry in electrospray ionization mode. Univariate and multivariate statistical analysis were used to evaluate differences between the groups. The receiver operator characteristic (ROC) curves analysis was applied to evaluate the diagnostic ability of all candidates.

**Results and Discussion:** Multivariate statistical analysis revealed a clear separation between both groups. Accordingly, eleven candidates were tentatively identified as potential biomarkers of PDAC, including glycerophospholipids, bile acids, fatty acids, steroids, triglycerides, retinoids and amino acids. Multivariate ROC analysis showed that they provided diagnostic capacities with an AUC value of 0.975 (95 % CI: 0.933-1). The corresponding confusion matrix revealed that 57 HC samples were correctly classified, whereas 3 HC samples were incorrectly assigned. In the PDAC group, 50 samples were correctly classified, whereas 7 samples were incorrectly.

**Conclusion:** Our results suggest that liquid chromatography-high resolution mass spectrometry-based metabolomics provides a potent diagnostic tool for PDAC.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **A ROLE FOR THE HUMAN NUCLEOTIDOHYDROLASE DCTPP1 IN PYRIMIDINE NUCLEOTIDE HOMEOSTASIS AND GENETIC INTEGRITY**

**Martínez-Arribas B, Ruíz-Pérez LM, Vidal AE,  
González-Pacanowska D**

Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra. Consejo Superior de  
Investigaciones Científicas. Granada, España

*Correspondencia: bmararr@ipb.csic.es*

*Modalidad: Póster*

The size and composition of deoxyribonucleotide (dNTP) pools may affect the fidelity of DNA synthesis and consequently the genetic integrity of nuclear and mitochondrial genomes. In order to maintain dNTP pool homeostasis, the synthesis and degradation of DNA precursors must be precisely regulated. One of such mechanisms involves the catabolic conversion of deoxynucleoside triphosphates into their monophosphate form. Nucleotide hydrolysis also contributes to prevent the incorporation of non-canonical or damaged nucleotides into DNA. Human all-alpha dCTP pyrophosphatase 1 (DCTPP1) is a dCTP hydrolase with high affinity for dCTP and certain 5'-modified dCTP derivatives. Here, we have investigated the impact of DCTPP1 in pyrimidine metabolism and genomic integrity by characterizing enzyme-defective haploid cells derived from the HAP-1 cell line. DCTPP1-knockout cells exhibit normal growth and cell cycle progression with no changes in the expression levels of other pyrimidine nucleotide metabolic enzymes. In contrast, the nucleotide pool and the dUTP/dTTP ratio are severely altered in DCTPP1 defective cells, which undergo an accumulation of uracil in their genomic DNA, the activation of the DNA damage response and exhibit a hypermutator phenotype. Moreover, DCTPP1-deficient cells are highly sensitive to thymidine kinase 1 down-regulation, indicating that thymidine salvage is specially needed in the absence of DCTPP1. Overall, these data suggest a relevant role for

DCTPP1 and the dCMP generated in the provision of thymidylate likely via dCMP deaminase and thymidylate synthase.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **ESTUDIO PRECLÍNICO DE DIFERENTES FORMULACIONES DE MELATONINA PARA POTENCIAR LA CITOTOXICIDAD DE LA IRRADIACIÓN Y DEL CISPLATINO EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.**

**Martínez-Ruiz L, Guerra-Librero A, Fernández-Gil BI, Florido J, Rodríguez-Santana C, García-Checa J, Adán C, Escames G.**

Centro de Investigación Biomédica, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, Avda. del Conocimiento s/n, 18016 Granada (España).

*Correspondencia: lauramartinezruiz8@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Antecedentes:** Los tratamientos más habituales frente al carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) son la radio y la quimioterapia. Estos tratamientos presentan importantes inconvenientes. Las limitaciones de estas terapias y el escaso avance en el desarrollo de nuevos tratamientos frente al HNSCC explican el mal pronóstico y la baja tasa de supervivencia de los pacientes. Por tanto, es imprescindible el desarrollo de nuevas estrategias que potencien los efectos de los tratamientos ya existentes y reduzcan sus efectos secundarios, o que ofrezcan nuevas alternativas terapéuticas. Diferentes estudios han demostrado que la melatonina (aMT) previene algunos de los efectos secundarios y mejora la eficacia de ciertos tratamientos.

El objetivo de este estudio es evaluar la capacidad de diferentes formulaciones de melatonina para potenciar la citotoxicidad de la quimio y la radioterapia en el HNSCC, así como para reducir los efectos adversos de estos tratamientos.

**Materiales y métodos:** Este estudio se ha llevado a cabo en ratones nude a los que se le realizaron xenoinjertos de células Cal-27. Estos ratones han sido irradiados (IR) a 4 Gy, tratados con cisplatino (CDDP) a 4 mg/kg por vía intraperitoneal, solo o en combinación con un tratamiento de aMT vía subcutánea. Otros grupos de ratones se trataron solo con aMT por vía

subcutánea o intratumoral. Una vez terminado el tratamiento, los animales se sacrificaron y se les extrajo el tumor y órganos sanos. Se realizó un análisis histológico (tinción H/E, con picrosirius y con ácido periódico de Schiff) y se midió la concentración de melatonina de los tumores. En el resto de los tejidos se analizaron los niveles de nitritos y lipoperoxidación.

Resultados: El tratamiento combinado de IR más aMT produce una reducción del volumen de los tumores respecto a los controles, una disminución del quiste tumoral central, un aumento del grado de diferenciación y un incremento de la cápsula peritumoral. En cambio, en el tratamiento combinado de CDDP más aMT no se observan estos efectos debido a que el nivel de melatonina que se alcanza en el interior del tumor no es suficiente. Además, ambos tratamientos no producen un aumento de los niveles de estrés oxidativo en los órganos sanos. Finalmente, se demuestra la mayor efectividad de la administración intratumoral de melatonina respecto a la administración subcutánea.

Conclusión: La melatonina, a altas dosis, potencia los efectos citotóxicos de la radioterapia y del CDDP, a la vez que protege los tejidos sanos del daño producido por estos tratamientos in vivo.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **FLOWCHEMNAT TECHNOLOGY: A NOVEL APPROACH TOWARDS THE DETECTION SINGLE NUCLEOTIDE DIFFERENCES**

**María Angélica Luque-González (1,2), Agustín Robles-Remacho (1,2), Mavys Tabraue-Chávez (3), Rosario María Sánchez-Martín (1,2), Salvatore Pernagallo (3, 4), and Juan José Díaz-Mochón (1,2,4)**

(1) Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía Centre for Genomics and Oncological Research (GENYO), PTS Granada (2) Faculty of Pharmacy, University of Granada (3) DestiNA Genomica S.L. PTS Granada (4) DestiNA Genomics Ltd. Edinburgh United Kingdom.

*Correspondencia: angelica.luque@genyo.es*

*Modalidad: Oral*

FlowChemNAT technology is being developed as a novel approach for the detection of single nucleotide differences. It relies on the combination of the already validated chemical-based method for nucleic acids analysis (ChemNAT technology) with flow cytometry as readout tool. It is based on 4 key tools:

1) An abasic PNA probe whose abasic position will target the nucleotide under interrogation.

2) A biotinylated SMART-Nucleobase which will be dynamically incorporated into the “blank site” of the abasic PNA probe following Watson-Crick base-pairing rules.

3) Fluorescently-labelled nanoparticles and functionalized with Streptavidin to bind to the biotin tag of the SMART-Nucleobase.

4) A fluorescently-labelled PNA probe which will act as guide probe providing the co-localization signal needed to consider the results as true positive.

The nucleotide under interrogation will be unequivocally identified by a double-fluorophore positive population: one due to the signal of the fluorophore of the nanoparticle and the second one because of the fluorophore of the guide PNA probe.

For this proof-of-concept study, KRAS gene has been used as target nucleic acid. Because of the relevant role of KRAS mutations in human tumorigenesis, RAS gene family can be mutated in up to 30% of human cancers. These RAS-activated malignancies are usually tissue specific. For example, mutations in KRAS are commonly found in lung, colorectal, ovarian, and pancreas cancers<sup>8</sup>. Moreover, KRAS mutations are usually single nucleotide changes found mainly in codon 12, 13 or 61. When KRAS is mutated, its GTPase activity is impaired leading to a constitutively active GTP-bound state and the activation of downstream proliferative signaling pathways<sup>7</sup> with the formation of new blood vessels and an aggressive cancer growth.

The use of FlowChemNAT technology to detect single nucleotide changes represents an alternative to the actual nucleic acid-based diagnosis methods which would provide benefits in terms of result consistency, cost and easy-of-use.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **PREDICTIVE VALUE OF PKR KINASE AND ITS PRE-MICRORNA-NC886 REGULATOR IN METASTATIC COLON CANCER PATIENTS IN RESPONSE TO 5-FU BASED CHEMOTHERAPY**

**María Belén García (1,2), Beatriz Rueda (4), Elisa L. Moya (1), Rocio López (1,2), Teresa Vallejo (2), Javier Angel García (4), Verónica Conde (4), María Eugenia Rubiño (1,2), Gabriel López (4), Eduardo Redondo (4), Javier López Hidalgo (4), Juan A. Marchal (1,2,3), María Ángel García Chaves (1,2,4)**

(1) Biopathology and Regenerative Medicine Institute (IBIMER), Centre for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Spain;. (2) Biosanitary

Research Institute of Granada (ibs.GRANADA), University Hospitals of Granada-University of Granada, Spain. (3) Department of Human Anatomy and Embryology, Faculty of Medicine, University of Granada, Spain. (4)

Department of Oncology, University Hospital Virgen de las Nieves, Spain.

*Correspondencia: mbgarcia87@hotmail.com*

*Modalidad: Póster*

The protein kinase R (PKR) is an interferon-inducible double-stranded RNA protein kinase with multiple effects on cells that contributes to the cellular response to numerous types of stress. PKR has been extensively studied for its relevance as an antiviral agent and a cell growth regulator. Recently, the role of PKR related with metabolism, inflammatory processes, cancer and neurodegenerative diseases has gained interest. The identification of PKR as a target of both conventional chemotherapeutic and novel drugs highlights the need to carry out translational studies with patients to validate its potential as a biomarker of important diseases like cancer. The objective of this study was to determine the expression levels of PKR, furthermore, the expression of the non-coding element regulating PKR called pre-mir-nc886 in tumor tissue, respect to healthy tissue,

and its relation with the clinical evolution of the patient. For this purpose, immunohistochemistry and real time PCR expression were performed. Plasma of patients has been also analysed. To date, 117 metastatic colon cancer patients with unresectable liver metastatic, treated in the first line with chemotherapy based on the use of 5-Fluorouracil (5-FU) drug have been evaluated. Results have shown that both expression of PKR and its pre-microRNA-nc886 vary between the tumor and the healthy tissues and plasma in each patient. Therefore, three different profiles of patients have been performed by clustering analyses. The data have been statistically related to the Objective Rate of Response of the patients to the chemotherapeutic treatment and have allowed to indicate that both the expression of PKR and nc886 tend to be statistically related to the evolution of the patients. Hence, "n.º of patients must to be increased, due to our results suggest that PKR and nc886 may be potential predictive biomarkers to response to treatments based on the use of 5-FU in metastatic colon patients.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **SODIUM SELENITE: A POTENTIAL CHEMOTHERAPEUTIC AGENT TO IMPROVE PANCREATIC CANCER TREATMENT**

**Mesas C\*, Doello K\* (1), Fuel M, Ortiz R, Rama AR,  
Quiñonero FJ, Prados J, Melguizo C.**

Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Biomedical Research Centre (CIBM), University of Granada, Spain. Biosanitary Institute of Granada (ibs.GRANADA), Andalusian Health Service (SAS) – University of Granada, Spain. Department of Human Anatomy and Embryology, University of Granada, Spain. (1) Medical Oncology Service, Virgen de las Nieves Hospital, Granada, Spain \*Equal contribution  
*Correspondencia: cristinam@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

### **Background and aims**

Sodium selenite is an inorganic oxo-salt used as a source of selenium for the synthesis of selenoproteins. However, at higher doses, selenite selectively becomes a toxic agent for tumor cells. This is due to the fact that selenite is an extremely reactive anion that causes the depletion of reduced glutathione and thioredoxin leaving the cell defenseless against cellular oxidative stress. On the other hand, pancreatic cancer is the ninth most frequent and the fourth most lethal. Despite of treatments (surgery, radiotherapy and chemotherapy), it has a survival rate of 20 % per year and 7 % at five years. The aim of this study was to demonstrate the antitumor capacity of sodium selenite in pancreatic cancer cell lines, both human and murine, as well as the chemosensitization of selenite with gemcitabine, the main antitumor agent used to treat pancreatic cancer.

### **Methods**

Sodium selenite was tested in cell cultures *in vitro* of the human pancreatic adenocarcinoma line PANC-1 and the murine line Pan02, conducting cell viability studies with sulforhodamine B. Also, the combination of

sodium selenite was performed with gemcitabine in these cell lines. Cell cycle studies were carried out by flow cytometry using propidium iodide and cytotoxicity studies on spheroids of the Pan02 line.

### **Results**

The results show a potent antitumor activity in monotherapy on the lines of pancreatic adenocarcinoma *in vitro*. Furthermore, the use of sodium selenite at non-cytotoxic doses in combination with gemcitabine substantially increases the cytotoxic action of the latter on the tumor cells. This antitumor activity was also confirmed on pancreatic adenocarcinoma spheroids generated *in vitro*.

### **Conclusion**

In conclusion, sodium selenite shows a potent antitumor activity *in vitro* both alone and in combination with gemcitabine in pancreatic adenocarcinoma. These results are promising in terms of their translation to animal studies and clinical trials.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## BIODISTRIBUTION STUDY OF IRRADIATED UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STROMAL CELLS IN A MOUSE MODEL AS A PRELIMINARY PHASE STUDY OF A NEW STRATEGY IN ADYUVANT COLON CANCER THERAPY.

Natividad Martín-Morales<sup>1,4</sup>, Isabel Tovar<sup>7</sup>, Miguel Padiál  
Molina<sup>2,4</sup>, Raquel Sainz-Urruela<sup>2</sup>, Antonio Ibañez Aljarilla<sup>1,2</sup>,  
Mariano Aguilar Peña<sup>1</sup>, Virginea de Araújo Farias<sup>2</sup>, Cynthia  
Morata tarifa<sup>6</sup>, Rosario Sánchez Pernaute<sup>6</sup>, Cristina Antúnez<sup>9</sup>,  
Mariano Ruiz de Almodovar<sup>2</sup>, Javier Oliver Pozo<sup>8</sup>, F. O'Valle  
Ravassa<sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Granada

<sup>2</sup>IBIMER, CIBM.

<sup>3</sup>Ibs.GRANADA

<sup>4</sup>Departamento de Cirugía Oral, Facultad de Odontología, Granada

<sup>5</sup>Servicio de Ortopedia y Traumatología HUSC, Departamento de Cirugía y sus  
Especialidades, Facultad de Medicina, Granada

<sup>6</sup>Iniciativa Andaluza en Terapias Avanzadas, Sevilla

<sup>7</sup>Servicio de Oncología y Radioterapia HUVN, Granada

<sup>8</sup>Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra

<sup>9</sup>Red andaluza de instalaciones GMP, Málaga y Sevilla, España.

*Correspondencia: nati@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

The irradiation of the Mesenchymal stem cells (MSCs) at sublethal doses modifies the expression of proteins that may have antiproliferative action and ability to improve, through the bystander effect, the result of conventional treatments. **Objective:** The objective proposed in this work was to study the biodistribution of irradiated normal umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs-IR) and transformed mesenchymal stem cells (T-MSCs) in mice organs and their possible tumorigenic capability.

**Material and methods:**  $1 \times 10^5$  UC-MSCs-IR/50 uL or T-MSCs cells were intravenously inoculated in NOD/SCID gamma mice (n=64). The following groups were established: Control (n = 8), treated with UC-MSCs (n = 8), treated with UC-MSC plus radiotherapy (n = 8) and treated with T-MSCs (n = 8). The presence of UC-MSCs were detected in murine tissues with morphological (H-E stain), immunohistochemical (anti-vimentin antibody) techniques and detected Alu human sequences by quantitative Polymerase Chain Reaction. **Results:** The UC-MSCs-IR are >75 % of viability at 20 hours. Mice injected with UC-MSCs and UC-MSCs-IR showed similar weight and survival rate to control mice. The irradiated UC-MSCs can be immunolocalized by immunohistochemical techniques using antibodies against the vimentin intermediate filament. The UC-MSCs-IR were found in the lungs and liver on day 6, while on day 14 the UC-MSCs-IR were not found in any organ by immunohistochemical techniques, unlike T-MSCs developed tumors in the lung and liver. However, by qPCR Alu sequences of UC-MSCs-IR were still detected in all organs on day 14, but were never found in the long-term study (90 days). **Conclusions:** The UC-MSCs-IR do not induce morphological changes in mice organs and persist long term. The effect of UC-MSCs-IR can be safe for use in a clinical trial for the treatment of rectal cancer it can being a good strategy to improve the outcome of patients treated with radiotherapy.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## DETECTION OF HLA-I ALTERATIONS IN TUMOR DERIVED EXOSOMES

**Navarro Ocón A (1), Cabo Zabala L (1)(2), López Sánchez JA (1), Perea F (2), Bernal M (2), Sánchez Palencia A (3), Cabrera T (1), Brinkman B (4), Paschen A (4), Garrido F (1)(2), Ruiz Cabello F (1)(2), Aptsiauri N (1)(2).**

Departamento de Bioquímica, Biología Molecular e Inmunología III,  
Universidad de Granada, Granada, España (1)

Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología, UGC Laboratorio Clínico, Hospital  
Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España (2)

Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Virgen de las Nieves,  
Granada, España (3)

Department of Dermatology, University Hospital Essen, University  
Duisburg-Essen and German Cancer Consortium (DKTK), Essen, Germany (4)

*Correspondencia: alba\_n\_ocon@hotmail.com*

*Modalidad: Póster*

Recently, immunotherapy has gained importance in oncology, with a special focus on novel treatment aimed at augmenting the ability of the immune system to destroy tumor cells. Nevertheless, immune escape mechanisms developed by tumor cells, such as loss of the Human Leukocyte Antigen I (HLA-I) expression due to genetic or transcriptional defects, may play an essential role in the resistance to immunotherapy. Hence, HLA testing before and during immunotherapy may provide key insights into how to effectively personalize cancer treatment. A non-invasive way to perform this analysis is to isolate tumor-derived exosomes (TDEs) from peripheral blood and perform molecular HLA-I profiling. TDEs are microvesicles released by tumor cells that circulate in body fluids and reflect the content of their parenteral cells. With the aim of investigating whether HLA-I alterations can be detected in TDEs, we purified and studied exosomes from human tumor cells (melanoma, colon and lung cancer cell lines) and from peripheral blood of patients with lung cancer with previously characterized HLA-I alterations (total loss of HLA expression caused by mutations

in beta-2 microglobulin (b2m) or partial loss of HLA-I haplotype). We used flow cytometry, HLA genotyping and b2m sequencing to measure the HLA-I expression on the surface of these vesicles and evaluate genetic HLA-I alterations. In TDEs we were able to identify HLA-I expression patterns and mutations previously detected in their parental cancer cells. Moreover, we were also able to use this approach to monitor the changes in exosome HLA-I expression during melanoma progression using TDEs isolated from three tumor cell lines established from three different metastases: stage III lymph node metastasis, Ma-Mel-86a, and two consecutive stage IV lymph node lesions, Ma-Mel-86b and Ma-Mel-86c. Flow cytometry of the exosomes demonstrated HLA-I expression patterns similar to their parenteral cells: TDEs from Ma-Mel-86a and Ma-Mel-86c expressed HLA-I and b2m, whereas exosomes from Ma-Mel-86b were HLA-I negative and did not express b2m. Therefore, these findings suggest that TDEs could be potentially used to characterise HLA-I phenotypes of tumor cells and to monitor the progression of the disease by a non-invasive method. We also isolated exosomes from serum of lung cancer patients and analysed their HLA-I expression by flow cytometry obtaining variable results in different patients. Although the analysis of HLA-I in liquid biopsy needs to be further optimized, the preliminary data strongly support the promising potential of non-invasive analysis of tumor HLA-I alterations using this approach. It can be valuable in monitoring the HLA-I expression in cancer patients undergoing immunotherapy as a tool of a personalised treatment of cancer.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## EVALUACIÓN DE MIRNAS EXOSOMALES Y CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES COMO MARCADORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO

**Ortigosa-Palomo, A.(1), Rodríguez Martínez, A.(1)(2), de Miguel-Pérez, D.(1)(2), Garrido-Navas, M.C.(1), Lorente, J.A.(1)(2), Serrano, M.J(1)(3).**

(1) Grupo de Biopsia Líquida y Metástasis, GENyO, Centro de Genómica e Investigación Oncológica, Pfizer/UGR/Junta de Andalucía, Av. Ilustración 114, 18016, Granada (2) Laboratorio de Identificación Genética, Departamento Medicina Legal, UGR (3) Unidad Gestión Clínica Oncología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves-San Cecilio, Av. Fuerzas Armadas 2, 18014, Granada

*Correspondencia: albaortigosa@correo.ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** El cáncer colorrectal (CRC) es el tercero más prevalente del mundo y causa elevada mortalidad. Numerosos esfuerzos en investigación dieron lugar al descubrimiento de material procedente del tumor en diversos fluidos biológicos, constituyendo una herramienta no invasiva para obtener información tumoral, la biopsia líquida. Entre ese material se encuentran células tumorales circulantes (CTCs) y ácidos nucleicos como los microRNAs (miRNAs). Las CTCs son células procedentes del tejido tumoral presentes en el torrente sanguíneo que dan lugar a diferentes metástasis y con unas características propias que permiten su aislamiento. Los miRNAs son una familia de RNAs pequeños no codificantes, de tamaño variable (21-25 nucleótidos), cuya función es regular la expresión de genes implicados en rutas biológicas (entre ellas, la carcinogénesis). La estabilidad de los microRNAs libres en suero está bajo debate, razón por la cual, en este estudio se analizó su expresión dentro de exosomas, definidos como contenedores de información genética y se analizaron los niveles de microRNAs exosomales y de CTCs como potenciales marcadores pronóstico en

CRC metastásico. **Material y métodos:** se determinó la expresión diferencial de 11 miRNAs exosomales en términos de recaída y supervivencia en una cohorte de 46 individuos con CRC metastásico (CRCm). Por otro lado, se correlacionó la presencia de CTCs con variables clinicopatológicas y con los niveles de miRNAs. **Resultados:** se encontró asociación entre miRNAs y características clinicopatológicas como los niveles de CEA, las metástasis, la supervivencia libre de progresión, o la supervivencia global, pero no así con la respuesta al tratamiento ya que solo una pequeña parte de la población mostró respuesta favorable al mismo. Se relacionaron niveles elevados de miRNA-92a con la localización del tumor primario en colon además de con peor pronóstico. Los niveles de miRNA-92a, miRNA-155 y miRNA-126 se encontraron elevados y los niveles de miRNA-19b reducidos en pacientes con mutación en *KRAS* en comparación con el gen nativo. Los niveles basales de miRNA-21, miRNA-200b y miRNA-126 se correlacionaron positivamente con los niveles de CEA. Finalmente, niveles elevados de miRNA-19b y miRNA-222 fueron indicativos de tropismo hacia el pulmón. Respecto a las CTCs, a pesar de tener menor asociación con las variables clínicas, se encontró asociación con los niveles de CEA. **Conclusiones:** el uso de la biopsia líquida a través del análisis de los niveles de expresión de miRNAs exosomales y CTCs en pacientes con cáncer colorectal metastásico es una herramienta pronóstica complementaria a las variables clinicopatológicas, ofreciendo una información adicional sobre la preferencia biológica del tumor a metastatizar (organotropismo). Estos descubrimientos podrán ser utilizados en el futuro para el desarrollo de herramientas clínicas y mejora de la atención sanitaria a los pacientes.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **ESTUDIO DEL DOLOR Y LAS ALTERACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS EN EL HOMBRO EN PACIENTES DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO**

**Ortiz Comino Lucía, Martín Martín Lydia, Postigo Martín  
Elisa Paula, Lozano Lozano Mario, Tovar Martín Isabel (1),  
Fernández Lao Carolina**

Departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de  
Granada

(1) Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

*Correspondencia: luciaoc@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** Los pacientes de cáncer de cabeza y cuello sufren una serie de secuelas como consecuencia al tratamiento médico realizado. Dichas secuelas pueden afectar al hombro, generando un aumento de la percepción de dolor y una disminución de su funcionalidad

**Objetivo:** Analizar la presencia de dolor y el aumento de la discapacidad del hombro así como la pérdida del rango de movimiento en pacientes de cáncer de cabeza y cuello con respecto a personas sanas

**Métodos:** Se realizó un estudio transversal descriptivo en el que se comparó una muestra de 20 pacientes de cáncer de cabeza y cuello (edad  $58.50 \pm 12.80$ ) provenientes del servicio de Oncología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves y 20 personas sanas (edad  $58.10 \pm 12,73$ ) pareadas por género y edad con los pacientes. La percepción de dolor y disfunción de hombro se realizó con el cuestionario Shoulder Pain And Disability Index (SPADI). La movilidad de hombro en los rangos de flexión, abducción y rotaciones externa e interna se realizó mediante goniometría manual.

**Resultados:** El ANOVA reveló que los pacientes de cáncer de cabeza y cuello muestran diferencias estadísticamente significativas en el dolor percibido en el hombro afecto frente a las personas sanas en los siguientes

ítems de la subescala dolor del cuestionario SPADI: en el peor momento ( $p=0.002$ ), al alcanzar un objeto en un estante alto ( $p=0.002$ ), al tocarse la parte posterior del cuello ( $p=0.024$ ) y al empujar un objeto con el brazo afecto ( $p=0.013$ ) No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para el ítem de dolor al acostarse sobre el lado afecto ( $p=0.056$ ). En el apartado de dificultad, el ANOVA reveló diferencias estadísticamente significativas en todos sus ítems: lavarse el pelo ( $p=0.001$ ), lavarse la espalda ( $p=0.002$ ), ponerse una camiseta o jersey ( $p=0.001$ ), ponerse una camisa ( $p=0.025$ ), ponerse los pantalones ( $p=0.014$ ), coger un objeto de un estante alto ( $p=0.002$ ), llevar un objeto pesado ( $p=0.001$ ), coger algo del bolsillo trasero ( $p=0.006$ ). Se evidenciaron resultados estadísticamente significativos entre grupos pero no entre lados para la movilidad en los rangos de flexión (entre grupos  $p=0.004$ ; entre lados  $p=0.193$ ), abducción (entre grupos  $p<0.005$ ; entre lados  $p=0.236$ ) y rotación externa (entre grupos  $p=0.007$ ; entre lados  $p=0.964$ ). No se obtuvieron resultados significativos para la rotación interna (entre grupos  $p=0.074$ ; entre lados  $p=0.560$ ). El análisis de correlación evidenció que existe una correlación negativa entre los valores totales de dolor y discapacidad en el cuestionario SPADI y los rangos de movimiento del hombro ( $p<0.015$ ), exceptuando la rotación interna.

Conclusion: Los pacientes de cáncer de cabeza y cuello presentan un aumento del dolor y de la disfunción del hombro junto con la disminución de su rango de movimiento. Estas secuelas se relacionan entre sí, presentando menor movilidad cuanto mayor es el grado de dolor y disfunción percibido.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## MAMMARY ADIPOCYTES MEDIATE CYTOKINE PRODUCTION AND MALIGNANT PROGRESSION OF ER+ BREAST CANCER CELLS THROUGH NF-KB ACTIVATION

**Picon-Ruiz M (1,2,3), Quereshi R (1), Dammico M (1),  
Slingerland J (1,4,5,6)**

(1) Braman Family Breast Cancer Institute, UM Sylvester Comprehensive Cancer Center. (2) Biopathology and Medicine Regenerative Institute (IBIMER). (3) Biosanitary Institute of Granada (ibs.GRANADA). (4) Department of Biochemistry and Molecular Biology. (5) Donald and Sheila Fuente Graduate Program in Cancer Biology. (6) Department of Medicine, UM Miller School of Medicine.

*Correspondencia: mpicon@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

Obesity increases the adverse prognosis of all breast cancer subtypes at any age, and is also associated with an increased risk of developing estrogen receptor-positive (ER+) breast cancers after menopause. However, mechanisms thereof are not fully known. It is well established that obesity mediates a chronic inflammatory state through NF- $\kappa$ B pathway driven pro-inflammatory cytokine expression. We have previously shown that prolonged exposure to several pro-inflammatory cytokines, including CCL2, IL6 and IL8; increased the proportion of both ER+ and ER- breast cancer cells that form mammospheres and express ALDH activity in vitro and that can initiate primary tumors and metastasis in vivo. Our ongoing work investigates the role of estrogens and the NF- $\kappa$ B pathway in obesity-mediated inflammation and breast tumor progression. We have observed that breast cancer cells exposed to isolated mammary breast adipocytes upregulate the expression of pro-inflammatory cytokines and embryonic stem-transcription factors (ES-TF); and increase the proportion of cells with the ability to form mammospheres and that express ALDH activity

in vitro. Interestingly, we found that ER+ breast cancer cells were more sensitive than ER-; and that the effect mediated by adipocyte co-culture was partially abolished by the addition of letrozole, an inhibitor of aromatase which is highly expressed by fat cells. We also found that adipocyte co-culture increased NF- $\kappa$ B activity in ER+ breast cancer cells; and the addition of NF- $\kappa$ B inhibitors prevent co-culture mediated cytokine induction. In vivo experiments using B10.Cg-H2k Tg(NF $\kappa$ B/Fos-luc)26Rinc/J female mice, a mouse model that expresses the luciferase gene driven by two copies of the NF- $\kappa$ B regulatory element, demonstrated that obesity activates the NF- $\kappa$ B pathway particularly in the mammary gland. Following invasion into local obese fat, high aromatase levels would increase local estrogen to promote obesity-mediated NF- $\kappa$ B activation and cytokine induction; and drive ER+ breast cancer progression and metastasis.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## PERFIL CLÍNICO DE SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA Y COLON CON NEUROPATÍA PERIFÉRICA POR QUIMIOTERAPIA: DISEÑO DESCRIPTIVO

**Postigo-Martin P, López-Garzón M, Lozano-Lozano M, Ortiz-Comino L, Cantarero-Villanueva I, Galiano-Castillo N**

(1)Departamento de Fisioterapia. Facultad de ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Granada, España (2)Departamento de fisioterapia. Facultad de Ciencias de la Salud de Melilla. Melilla, España

*Correspondencia: paulapostigo@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Objetivos:** valorar el perfil clínico en cuanto a alteraciones sensitivas, calidad de sueño y capacidad funcional en supervivientes de cáncer de mama (CM) y colon (CC) que presentan neuropatía periférica asociada a la quimioterapia.

**Métodos:** estudio descriptivo, transversal, realizado en noviembre de 2018. Un total de 11 pacientes (n=2 CM y 9 n=CC) con presencia de neuropatía periférica asociada al tratamiento por quimioterapia fueron derivados del Hospital Virgen de las Nieves de Granada y valorados en la Unidad de Apoyo al Paciente Oncológico “CUIDATE” de Granada. La intensidad de los síntomas de la neuropatía se estudió mediante el cuestionario European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-CIPN20) (0-100 donde mayor puntuación evidencia más síntomas sensoriales); la calidad del sueño se registró con el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (0-21 donde mayor puntuación se relaciona con peor calidad de sueño) y la movilidad del paciente que se midió con el test Timed Up and Go (TUG).

**Resultados:** En la muestra la edad media de los pacientes fue de  $58.27 \pm 8.30$ ; un 54.54 % eran hombres y un 45,45 % mujeres; todos recibieron quimioterapia como tratamiento, pero un 27 % de los pacientes recibieron además

radioterapia asociada; un 90.91 % de los pacientes presentaban síntomas en las 4 extremidades. En cuanto a intensidad de los síntomas los valores fueron de una media de  $48.15 \pm 25.45$  en la subescala sensorial, en calidad del sueño de  $7.45 \pm 4.59$  y el test TUG se desarrolló en  $8.44 \pm 2.14$  segundos.

Conclusiones: A pesar del diseño propuesto en este estudio, los resultados apuntan a la sintomatología problemática que presentan los pacientes con cáncer que sufren neuropatías periféricas por quimioterapia. Se muestra que presentan síntomas sensoriales compatibles con nivel patológico, así como peor calidad de sueño. Estos pacientes necesitarían un abordaje integral desde el punto de vista de la fisioterapia para trabajar todos los problemas presentados anteriormente.

Palabras clave: cáncer colorrectal, cáncer de mama, neuropatía, calidad de vida, calidad del sueño.

Chen, D., Yin, Z., & Fang, B. (2018). Measurements and status of sleep quality in patients with cancers. *Supportive Care in Cancer*, 26(2), 405-414.

Postma, T. J., Aaronson, N. K., Heimans, J. J., Muller, M. J., Hildebrand, J. G., Delattre, J. Y., ... & Moynihan, C. (2005). The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *European journal of cancer*, 41(8), 1135-1139.

(El botón de previsualizar no funciona correctamente, aparece una nueva ventana sin ningún texto en el navegador, por favor, si no se visualiza bien el texto ruego que me lo comuniquen, gracias)

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## CORRELATION BETWEEN PARP1 AND DRUG RESISTANCE IN PANCREATIC CANCER CELLS

**Quiñonero FJ, Ortiz R, Muñoz JA (1), Melguizo C, Prados J.**

Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Biomedical Research Centre (CIBM), University of Granada, Spain. Biosanitary Institute of Granada (ibs.GRANADA), Andalusian Health Service (SAS) – University of Granada, Spain. Department of Human Anatomy and Embryology, University of Granada, Spain. (1) BD Biosciences Company, Madrid, Spain.

*Correspondencia: fjquinonero@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

### **Background and aims**

Pancreatic ductal adenocarcinoma represents the fourth cause of death worldwide caused by cancer and owns a 5 % survival rate. The poly ADP-ribose polymerases are a family of enzymes involved in the repair of DNA damage that have been related to the development of cancer and drug resistance due to its possible overexpression in cancer stem cells (CSC's). The objective of this work is to discover if the inhibition of its main member (PARP1) is able to increase the efficacy of traditional drugs used against PDAC.

### **Methods**

The PDAC Panc02 cell line was cultured in DMEM culture medium (Sigma) supplemented with fetal bovine serum (10 %) and penicillin / streptomycin (5 %), detached by the use of trypsin-EDTA and washed with phosphate buffered saline (PBS). A pancreatic fragment from a C57B1 / 6 immunocompetent mouse was excised and maintained at -80 degrees for further processing. To carry out the quantitative PCR, the RNA was extracted from the mouse pancreas and the cell line using the Aurum™ Total RNA Mini Kit (Bio-Rad), RNA retro-transcription was performed using the iScript™ cDNA kit Synthesis Kit (Bio-Rad) and a real-time amplification was carried out using SsoFast™ EvaGreen Kit (Bio-Rad).

For cytotoxicity assays, the Panc02 line was cultured for 24/72 hours in 96-well plates (Sigma) together with Doxorubicin (Selleckhem) and / or Olaparib (Selleckhem), a PARP1 specific inhibitor. The cytotoxicity results were obtained using Sulforhodamine B protocol. For the processing and representation of results, the Graphpad Prism 7 software was used, obtaining the values of significance by t-test.

### **Results**

The expression of PARP1 in the tumor line of PDAC is significantly higher (15 times) than in non-tumorous murine pancreatic tissue. On the other hand, the cytotoxicity tests using the double treatment (a single concentration of Olaparib with a range of previously tested concentrations of Doxorubicin) indicated that the IC50 of Doxorubicin decreased 4 times (0.23 vs 0.06  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) when used together with Olaparib 10  $\mu\text{M}$  facing the single use of the cytotoxic drug at 24 hours and more than 30 times (0.34 vs 0.01  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) at 72 hours. Therefore, the results demonstrate the presence of a significant decrease of the IC50 of Doxorubicin in this cell line when the combined treatment of this drug was used together with the specific inhibitor of the enzyme PARP1, whose expression is increased in the pancreatic tumor cell line.

### **Conclusion**

Since its expression in pancreatic tumor cell lines is higher than in non-tumor pancreatic tissue and its inhibition by using specific inhibitors can increase the efficacy of drug treatments frequently used in cancer, PARP1 expression is essential for drug resistance in PDAC tumor cells.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## COMBINED GENE THERAPY AND NEW 1,4-BENZOXAZEPIN-2,6-DICHLOROPURINE DERIVATIVES AS NEW STRATEGY FOR ENHANCEMENT OF TUMOR CELL DEATH.

**Ramirez A (1,2), Conejo-Garcia A (3), Carrillo E (1,2,4),  
Griñán-Lisón C (1,2,4), López-Cara L (3), Jimenez G (1,2,4),  
Campos J (3), Marchal J (1,2,4), Boulaiz H (1,2,4).**

(1) Biopathology and Medicine Regenerative Institute (IBIMER), University of Granada, Granada, Spain (2) Biosanitary Institute of Granada (ibs.GRANADA), SAS-Universidad de Granada, Granada, Spain (3) Department of Pharmaceutical and Organic Chemistry, University of Granada, 18071 Granada, Spain (4) Department of Human Anatomy and Embryology, University of Granada, Granada, Spain and Excellence Research Unit “Modeling Nature” (MNat)

*Correspondencia: hboulaiz@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

New treatment modalities are urgently needed to better manage advanced breast cancer. Combination therapies are usually more effective than monotherapy. In this context, a series of cyclic and acyclic O,N-acetals derivatives compounds and the suicide gef gene shown a potent anti-tumour activity and represent a new generation of anticancer agents. Here, we evaluate whether the gef gene is able to enhance the anti-tumour effect of cyclic and acyclic O,N-acetals purine derivatives and elucidate their mechanisms of action. Among all compounds tested, those with a nitro group and a cyclic pattern structures (FC-30b2, FC-29c and bozepinib) are the most benefited from the gef gene effect. These compounds, in combination with gef gene, were able to abolish tumour cell proliferation with a minimal dose leading to more effective and less toxic chemotherapy. This combined therapy is mediated by the induction of apoptosis which may be deregulated in advanced breast cancer. Moreover, the combined therapy leads to an increase of cell post-apoptotic secondary necrosis that

may promote the immunogenicity of cancer cells succumbing to treatment. This data suggests that this novel combination therapy represents a promising candidate for breast cancer treatment.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **ALTERACIONES FUNCIONALES Y MUSCULOESQUELÉTICAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE TIROIDES SOMETIDOS A TIROIDECTOMÍA.**

**Rodríguez Torres J, López López L, Prados Román E, Muñoz Viguera N, Cabrera Martos I, Valenza MC**

Departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada

*Correspondencia: jeanette92@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** El cáncer de tiroides es el tipo de cáncer más común del sistema endocrino, siendo la tiroidectomía el tratamiento preferente. Las complicaciones asociadas a este tipo de cirugía son comunes y, entre ellas, el dolor posterior de cuello está presente en el 80% de los pacientes. Por lo tanto, el objetivo de estudio fue analizar las alteraciones musculoesqueléticas a largo plazo presentadas en este tipo de pacientes.

**Métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional de casos y controles. Veintiocho pacientes que habían sido intervenidos por tiroidectomía hace 6 meses y 28 controles sanos fueron incluidos. Las variables recogidas fueron las alteraciones musculoesqueléticas de cuello, mediante el rango de movimiento cervical y la exploración de puntos gatillo; y variables funcionales, incluyendo la intensidad del dolor y la discapacidad.

**Resultados:** Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la flexión ( $p=0.002$ ) y extensión de cuello ( $p=0.005$ ), con valores más bajos en el grupo sometido a tiroidectomía. El número de puntos gatillo fue mayor también en este grupo en los siguientes músculos: ambos escalenos ( $p<0.001$ ), ambos esternocleidomastoideos ( $p<0.001$ ), ambos trapecios superiores ( $p=0.005$  y  $p=0.008$ ), angular de la escápula derecho ( $p=0.002$ ) y ambos suboccipitales ( $p=0.002$ ). la intensidad del dolor ( $p<0.001$ ). Por otro lado, la escala "Neck Outcome" ( $p<0.05$ ) también presentó diferencias significativas, con peores valores en el grupo intervenido con tiroidectomía.

Conclusión: Los pacientes sometidos a tiroidectomía, seis meses tras la intervención, presentan una disminución significativa del rango de movimiento del cuello y un aumento del número de puntos gatillo. Además, estos sujetos presentan mayor intensidad del dolor y más discapacidad seis meses después de la cirugía.

Palabras clave: cáncer tiroides, tiroidectomía, funcionalidad, cuello.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## HIGH CONCENTRATION OF MELATONIN POTENTIATES THE TOXICITY OF IRRADIATION IN HEAD AND NECK CANCER CELLS

**Rodríguez-Santana C, Fernández-Gil BI, Guerra-Librero A,  
Florido J, Martínez-Ruiz L, García-Checa J, Escames G.**

Centro de Investigación Biomédica, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud,  
Universidad de Granada, Avda. del Conocimiento s/n, 18016 Granada (Spain).

*Correspondencia: cesarsantana@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Background:** One of the main treatments against head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is radiotherapy. However, this treatment has a lot of side effects, being one of the most important oral mucositis. In this way, we have developed a melatonin's gel that protects normal cells from this disease induced by radiotherapy. Therefore, we questioned about how melatonin affects tumoral cells. As reported, radiotherapy acts at different intracellular levels such as nucleus, membranes or mitochondria. The main target for melatonin is the mitochondrion and oncostatic effects of this hormone have been previously described. For this reason, we evaluated whether melatonin can synergize with radiotherapy to enhance the cytotoxic effects of this treatment.

**Materials and Methods:** The dose-dependent effects of melatonin were analyzed in irradiated head and neck human cancer cells, Cal-27 and SCC-9 in culture. Cells were maintained in DMEN medium, supplemented with 10% fetal bovine serum at 37 °C in a humidified atmosphere of 5% CO<sub>2</sub> and 95% air. Cells were treated with melatonin (100, 500 and 1500 μM) alone or in combination with irradiation 8 Gy (IR). The clonogenicity capacity of the cells, proliferation (MTT), apoptosis (flow cytometry), mitochondrial respiration, ROS production (DCFH-DA), nitrites, GSH/GSSG levels, and antioxidant enzymes were evaluated in these conditions. The results were analyzed with GraphPad Prism 6 software.

Results: Melatonin produces an increase of the mitochondrial mass in HNSC cells treated with IR, being more significant in Cal-27 rather than SCC-9 cell line. At the same time, melatonin induces an increment of ROS level without increases the antioxidant enzyme activity. Moreover, the combination of melatonin and IR treatment produces an increase of apoptosis level as well as a decrease of the proliferation and clonogenicity capacity. Therefore, the increase of oxidative stress levels, produced by melatonin treatment, entails the increase of the cytotoxic effects of IR in vitro.

Conclusion: High melatonin concentrations potentiate the citotoxicity of radiotherapy in head and neck human cancer cells.

Supported in part by grant n° SAF2013-49019-P

Fernández-Gil B, et al. Plos One 2017; 12: e0174474.61-173

Abdel Moneim AE, et al. Int J Mol Sci 2017; 18(5). doi: 10.3390/ijms18051003

Shen YQ, et al. J Pineal Res 2018; 64(3). doi: 10.1111/jpi.12461

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS DE LA TERAPIA MEDIANTE LA CAPTURA DE NEUTRONES POR BORO (BNCT) ENTRE CÉLULAS TUMORALES Y CÉLULAS SANAS

**Ruiz Magaña MJ, Pedrosa M, Álvarez Rodríguez P, Praena J, Porras I, Ruiz Ruiz MC**

IBIMER. Centro de Investigación Biomédica. Universidad de Granada

*Correspondencia: mjruizm@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

BNCT (terapia mediante captura de neutrones por boro) es una forma experimental de radioterapia basada en la irradiación con neutrones térmicos (de baja energía) de tumores previamente enriquecidos con  $^{10}\text{B}$ . La reacción que se produce cuando el  $^{10}\text{B}$  captura este neutrón térmico da lugar a la emisión de una partícula  $\alpha$  además de iones de litio. Estas partículas tienen un bajo rango de alcance ( $<10\mu\text{m}$ ) y unos valores de deposición de alta energía ( $>2\text{MeV}$ ) por lo que las células donde se ha absorbido el  $^{10}\text{B}$  serán destruidas sin ocasionar daños colaterales en el tejido circundante sano. Su eficacia biológica es mucho mayor que la de radiación utilizada en la radioterapia convencional contra el cáncer.

Con BNCT es posible tratar tumores resistentes a la radioterapia convencional y tumores entremezclados con tejido sano. Si se consigue que un número suficiente de átomos de boro penetren en la célula tumoral, la irradiación con neutrones térmicos causará daños irreversibles en el ADN. Esta terapia se ha aplicado recientemente en ensayos clínicos en varios países, especialmente en Japón, Finlandia, Argentina e Italia, para casos de pronóstico muy desfavorable como glioblastoma multiforme o cánceres recurrentes de cabeza y cuello. Los dos compuestos de boro aprobados hasta el momento para su uso en clínica han sido la boro-fenilalanina (BPA), con un solo átomo de boro y cierta selectividad por las células tumorales, y el BSH ( $\text{B}_{12}\text{Na}_2\text{H}_{11}\text{SH}$ ), más enriquecido en boro pero menos selectivo. Los resultados clínicos obtenidos están siendo muy prometedores, ya

que muestran una tasa de supervivencia mucho mayor que las terapias convencionales.

Los objetivos de nuestro trabajo son obtener datos nucleares y radiobiológicos que permitan mejorar la dosimetría en BNCT y estudiar in vitro nuevos compuestos de alto contenido en boro para BNCT. Para ello, se están llevando a cabo irradiaciones in vitro de distintos tipos de líneas tumorales y de células sanas con neutrones de baja energía. Estos experimentos se están realizando en el Institut Laue-Langevin (ILL, Grenoble), utilizando el laboratorio PF1b donde no hay contaminación de neutrones rápidos y apenas hay emisiones gamma, de tal manera que los resultados obtenidos se deben principalmente al efecto de los neutrones y no de otro tipo de partícula. El estudio de la supervivencia celular se lleva a cabo mediante ensayos de clonogenicidad y de proliferación celular. Además, estamos analizando la citotoxicidad y la captación de nuevos compuestos de boro, nanoencapsulados o no, en líneas de células tumorales y sanas.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## PERFIL Y FRECUENCIA DE LOS PACIENTES CON PRESCRIPCIÓN DE FENTANILO INGRESADOS EN UNA PLANTA DE MEDICINA INTERNA.

**Tornero Divieso ML., Aguilar Jaldo MP., Guillén Zafra L. (1)**

(1) Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio/ Campus de la Salud. Granada

*Correspondencia: marilutordiv@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

Se trata de un estudio observacional de tipo descriptivo realizado en un hospital universitario de tercer nivel donde se incluyeron pacientes que ingresaron durante los meses de septiembre, octubre y diciembre de los años 2006, 2015 y 2017 en una planta de Medicina Interna. Se revisó la frecuencia de prescripción de fentanilo respecto al total de ingresos durante esos meses y se compararon en los tres años, así como las características de los pacientes con dicha prescripción. Estos datos fueron analizados a fin de comprobar cambios en la frecuencia y perfil de los pacientes que tenían prescrito dicho fármaco. El uso de fentanilo en España clásicamente ha sido inferior en comparación con otros países europeos y EEUU, pero entre los años 2008 y 2015 ha experimentado un aumento del 84% por diferentes motivos entre los que destacan los efectos secundarios de los AINEs, el aumento de uso en pacientes no oncológicos y los tratamientos crónicos. En el año 2000, España ocupaba la posición 15<sup>o</sup> en el ranking mundial del consumo de fentanilo, ascendiendo en 2015 a la posición 5<sup>o</sup> de Europa y 6<sup>o</sup> en el mundo (incluso por encima de la media Europea y de EEUU, donde el abuso de fentanilo es considerado una epidemia y por tanto un problema de salud pública). El abuso de opioides no es muy frecuente pero constituye un problema grave con riesgo de depresión respiratoria y muerte. En 2015 el Ministerio de Sanidad publicó “prácticas seguras para el uso de opioides en el dolor crónico”. Los datos obtenidos en nuestro estudio arrojan resultados esperanzadores, ya que el análisis de frecuencias no ha demostrado un

aumento en la prescripción de fentanilo en los pacientes hospitalizados de nuestra unidad. Los resultados definitivos se mostrarán en tablas adjuntas a esta presentación.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## DESEQUILIBRIO VEGETATIVO EN SUPERVIVIENTES DE LINFOMA.

**Vargas-Román K, Fernández-Ruiz J, Sánchez-Martín M, García-Marín P, De la Fuente-Solana E.I, Díaz-Rodríguez L.**

(1)Departamento de Metodología de las Ciencias del Comportamiento, Facultad de Psicología, Universidad de Granada. (2) Distrito Sanitario Metropolitano.

Servicio Andaluz de Salud, Granada (3)Hospital San Cecilio. Parque Tecnológico de la Salud, Servicio Andaluz de Salud, Granada. (4)Departamento de Enfermería, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Granada.

*Correspondencia: cldiaz@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbilidad del mundo siendo responsable de 8.8 million de muertes en 2015. Dentro de los tipos de cáncer hemáticos, el linfoma no Hodgkin es el más frecuente. En España se estimó para el 2017 una prevalencia a 5 años de 16.285 casos nuevos. Según el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón, los pacientes oncológicos que han recibido quimioterapia, especialmente con antraciclinas, altas dosis de ciclofosfamidias o trastuzumab, representan un grupo de alto riesgo para desarrollar una insuficiencia cardíaca. **Objetivo:** Comparar la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) entre supervivientes de linfoma tras el primer año de finalización del tratamiento y sujetos sanos controlando las variables confusoras. **Metodología:** Se llevó a cabo un estudio descriptivo observacional que incluyó 16 supervivientes de linfoma no Hodgkin y 16 controles sanos apareados por edad y sexo. Se evaluó a corto plazo el tono vagal con un dispositivo Holter de tres canales y se analizó el dominio de tiempo y frecuencia siguiendo una metodología previamente aceptada para evaluar el equilibrio autonómico cardíaco. **Resultados:** Los resultados del análisis de la covarianza revelaron que la desviación estándar del intervalo NN ( $F = 6.25$   $p=0.021$ ) y la raíz cuadrada de la media de la suma de las diferencias entre intervalos NN ( $F = 9.74$ ,  $p=0.004$ ), fueron significativamente superior en los sujetos sanos que en los supervivientes de linfoma.

En el índice HRV no hubo diferencias significativas entre los grupos ( $F = 0.03$ ,  $p=0.85$ ), ni en los parámetros del dominio frecuencia LF ( $F = 1.94$ ,  $p=0.17$ ) HF ( $F = 0.35$ ,  $p=0.55$ ) y ratio LF/HF ( $F = 3.07$ ,  $p=0.09$ ). Conclusiones: Los valores de variabilidad de la frecuencia cardiaca fueron menores en los supervivientes de linfoma durante el primer año tras finalizar el tratamiento que en los controles sanos por lo que presentan un desequilibrio cardiovascular en comparación con sujetos sanos apareados.



# 3. PRESENTACIÓN DE CENTROS

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## GRUPO IBS-TEC-01: ESTUDIO DE PRÁCTICA SEGURA EN EL USO DE MEDICAMENTOS IBS.GRANADA

**Cabeza Barrera J (1), Belda Rustarazo S (1), Cuadros Rodríguez (2), Dávila Fajardo CL (1), García Lirola MA (1), Gómez Peña C (1), Hermosilla J (2), Hernández j (2), Morales A (2), Morón Romero R (1), Navas Iglesias N (2), Pérez Robles R (2), Salmerón García A (1), Vallejo Rodríguez MI (1), Díaz Villamarín (1), Antúnez Rodríguez A (1).**

(1) UGC Farmacia Hospitalaria, Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA) Hospital Universitario San Cecilio de Granada, E-18012 Granada, España.

(2) Departamento de Química Analítica. Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA), Universidad de Granada, E-18071 Granada, España.

*Correspondencia: natalia@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

El grupo de investigación TEC-01 “Estudio de práctica segura en el uso de medicamentos” del Instituto Biosanitario de Granada (ibs.Granada) es el resultado de la unión de profesionales pertenecientes a la UGC de Farmacia del Hospital San Cecilio y a la Universidad de Granada. Liderado por el Dr. José Cabeza Barrera (Jefe del Servicio de Farmacia, Hospital San Cecilio, Granada), se constituyó en el año 2009 para profundizar en

el estudio de la estabilidad química de los medicamentos en condiciones de uso clínico, así como para estudiar las variantes genéticas que intervienen y afectan a la eficacia, toxicidad y dosificación de los medicamentos y su aplicación a la práctica clínica diaria. Además, está también enfocado al estudio y profundización de los resultados en salud del uso de los medicamentos. El grupo, formado por profesionales del ámbito de la asistencia sanitaria y del ámbito académico de la Universidad de Granada, se constituyó como un grupo joven; ha conseguido una proyección ascendente constatable por el aumento de sus publicaciones de impacto, la dirección de tesis doctorales, la consecución de proyectos competitivos nacionales y la participación en importantes proyectos europeos. Mediante la aplicación de nuevas tecnologías, el grupo está contribuyendo al conocimiento científico mediante la aplicación de la farmacogenética a la práctica clínica y terapéutica; y además se está constituyendo como un grupo de referencia nacional e internacional en los estudios de proteínas terapéuticas en condiciones de uso hospitalario.

Entre sus líneas de investigación específicas destacan:

- Estudio de la estabilidad de los medicamentos químicos y proteicos en condiciones de uso clínico.
- Estudio de las prácticas que contribuyen a mejorar la seguridad de los medicamentos en la práctica clínica.
- Estudio de resultados en salud del uso de los medicamentos.
- Estudio de variantes genéticas que afectan a la eficacia, la toxicidad o la dosificación de los medicamentos.

Este grupo de investigación forma parte del área científica “Terapias avanzadas y nuevas tecnologías biomédicas” del ibs.Granada,

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## EL AULA DEL MAR DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA EN EL ENTORNO DEL PTS.

**Sánchez Castillo, P. (1), Pula Moreno, H. (1), Plaza Montoya, L. (2) y Banqueri Ozáez, J. (2)**

(1) Aula del Mar, Universidad de Granada. (2) OTRI, Universidad de Granada.

*Correspondencia: psanchez@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

El Aula del Mar CEI.MAR-UGR es un centro de la Universidad de Granada vinculado al Campus de Excelencia Internacional del Mar (CEI.MAR). Su misión básica es aportar apoyo docente, investigador y de divulgación a los grupos de investigación de la UGR que forman parte de CEI.MAR.

Nuestra Aula del Mar, como el mismo CEI tiene la vocación de ser un punto de encuentro y colaboración entre investigadores e instituciones, donde se den cita todas las temáticas marinas incluidas en las Ciencias, las Ingenierías y las Humanidades. En los últimos años se está percibiendo un especial interés, por parte de los grupos de investigación implicados en CEI.MAR-UGR, en temáticas relacionadas con el estudio y la aplicación de los productos naturales de origen marino, motivo por el que nos ha parecido de interés presentar nuestro centro al conjunto de centros y empresas que constituyen el PTS.

En el Aula del Mar han confluído hasta ahora investigadores interesados básicamente en el estudio de las condiciones oceanográficas generales, en la caracterización ambiental del medio marino, hasta aquellos más biológicos interesados en el estudio de la biodiversidad de los micro y macroorganismos marinos que lo pueblan. El creciente interés de investigadores del campo de Ciencias y Técnicas de la Salud, nos hace pensar que el Aula puede actuar como un centro donde converjan una serie de interesantes sinergias de enorme interés aplicado. Sobre la base ecológica y taxonómica antes comentada, el desarrollo de estudios de ecotoxicología, farmacología, bioquímica, genética, junto a aquellos que tratan de optimizar la actividad física y la salud, tan ligadas al mar, consideramos que el Aula del mar

puede ser un centro de gran interés para el entorno del Parque Tecnológico de la Salud.

Dado el claro compromiso del Campus de Excelencia Internacional del Mar con sus instituciones, con su territorio y con la sociedad, nuestra Aula del Mar está especialmente interesada en desarrollar una intensa actividad de divulgación, docencia y transferencia en el entorno de la costa de Granada, donde ya contamos con la colaboración del Puerto de Motril, que ha puesto a nuestra disposición unas instalaciones básicas desde las que comenzaremos a trabajar a partir de esta primavera.

La colaboración con las instituciones y con el tejido empresarial de la costa de Granada y del PTS son algunos de los retos más importantes que queremos desarrollar a lo largo de los próximos años.

# 4. MEDICINA GENÓMICA

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY IN CHAGAS'S DISEASE AND CHRONIC CHAGAS CARDIOMYOPATHY TO IDENTIFY NOVEL SUSCEPTIBILITY *LOCI*.

Desiré Casares-Marfil\* (1), Marialbert Acosta-Herrera\* (1), Luis Eduardo Echevarría(2), Clara Isabel González (3), Javier Martín (1).

(1)Instituto de Parasitología y Biomedicina 'López-Neyra', IPBLN-CSIC, PTS Granada, Granada, Spain.(2)Clínica de Falla Cardíaca y Trasplante. Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Santander, Colombia.(3)Grupo de Inmunología y Epidemiología Molecular, GIEM, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia. \*Joint first authors.

*Correspondencia: desicasmar@ipb.csic.es*

*Modalidad: Oral*

Chagas disease (CD) is an infectious pathology caused by the parasitic protozoan *Trypanosoma cruzi*. CD is endemic from Latin America, however it has become a challenge for other countries given migrations and globalization. Its development includes an acute phase and a chronic phase with digestive or cardiac symptoms. To date, little is known of the genetic component of the disease and it is still unknown why some patients evolve to the chronic phase, while others remain asymptomatic. The goal of our study is to identify novel susceptibility genetic *loci* associated with CD and chronic chagas cardiomyopathy (CCC). In total,

we analyzed 1,505 individuals, classified as seropositive (n=913), seronegative (n=592), seropositive asymptomatic (n=367) and CCC (n=543), by performing a genome-wide association study (GWAS) in individuals from Santander, Colombia. PLINK and EMMA were used for quality control and population stratification analysis. Genotype imputation was performed using the 1000 genomes project ph3 as reference panel, and EPACTS was used for logistic regression analysis adjusted by age and sex. We analyzed 10 million single nucleotide polymorphisms (SNPs) and despite no variant were identified at genome-wide level ( $p < 5 \times 10^{-08}$ ), we were able to identify 24 independent suggestive SNPs ( $p < 5 \times 10^{-05}$ ) for CD and 21 for CCC. The most interesting suggestive *loci* for CD was the *IL6*, which is key in the inflammatory process during infections. Suggestive *loci* for CCC include *KDM7A*, *BACH2* and *FCRL*. Previous studies related *BACH2* and *FCRL* with infectious-inflammatory process in malaria while *KDM7A* could indirectly affect the embryonic development of heart formation in humans. This initial stage suggests the presence of genetic factors associated with CD and chagas cardiomyopathy. Further studies in well-powered cohorts and in other Latin American populations will be necessary to validate our findings.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## DETERMINACIÓN DEL EFECTO FUNCIONAL DE LA VARIANTE DEL GEN *SP140* ASOCIADA CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y OTRAS ENFERMEDADES HUMANAS

**Fuencisla Matesanz (1), María Fedetz (1), Isabel García Sanchez (2), Guillermo Izquierdo Ayuso (3), Antonio Alcina (1)**

(1) Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra, Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Avda. del Conocimiento 17, Granada (2) Biobanco Hospitalario Virgen Macarena. Avda. Doctor Fedriani, 3, Sevilla. (3) Fundación DINAC. Hospital Vithas NISA. Avda. Plácido Fernández Viagas, s/n. Castilleja de la Cuesta, Sevilla

*Correspondencia: lindo@ipb.csic.es*

*Modalidad: Oral*

El locus que contiene el gen *SP140* se ha visto asociado, mediante estudios de asociación de genoma completo (GWAS), con esclerosis múltiple (EM) enfermedad de Crohn y leucemia linfocítica crónica (CLL). Todas las variantes asociadas se encuentran en fuerte desequilibrio de ligamiento (LD). El objetivo de este estudio fue determinar el polimorfismo y gen causales de estas asociaciones. Para ello, analizamos los efectos de estas variantes en la expresión de los genes del locus. Encontramos que las variantes más asociadas con EM se correlacionaban con la reducción de la expresión del gen *SP140* a nivel de RNA y proteína. Demostramos, que el alelo rs28445040-T, dentro del bloque de LD asociado con EM, era el factor causal de esta reducción de la expresión debido a la producción de un *splicing* alternativo del exón 7. (1) Con el objeto de comprender por qué la reducción de la expresión de *SP140* aumenta el riesgo a padecer EM, se silenció mediante RNA de interferencia en líneas celulares linfoblastoides (LCL) y se determinó, mediante secuenciación de RNA-seq, los genes para los que su expresión se veía alterada. Analizamos estos genes

por ontología (GO), comparación de perfiles de transcriptomas, enriquecimiento de factores de transcripción (TF) en los promotores de estos genes y colocación con variantes de riesgo de GWAS. Identificamos 100 genes cuya expresión estaba incrementada y 22 que estaba disminuida. El análisis GO reveló que los genes afectados por la reducción de la expresión de SP140 estaban involucrados en la regulación de la producción de citoquinas, respuesta inflamatoria y adhesión célula-célula. Observamos un enriquecimiento de NF- $\kappa$  en el promotor de los genes regulados al alza y un aumento de la actividad NF- $\kappa$  en líneas celulares en las que se silenció SP140. Mostramos que había un enriquecimiento de los genes regulados por SP140 en los loci de riesgo a la EM (14,63 veces), la enfermedad de Crohn (4,82 veces) y la enfermedad inflamatoria intestinal (4,47 veces), no observado en otras enfermedades (2). Nuestros hallazgos mostraron que SP140 es un importante represor de genes implicados en la inflamación, lo que sugiere que la disminución de la expresión de SP140, promovida por la variante de riesgo rs28445040-T, puede conducir a una regulación positiva de estos genes mediante la inhibición de NF- $\kappa$  en las células B.

(1) Matesanz F, et al. A functional variant that affects exon-skipping and protein expression of SP140 as genetic mechanism predisposing to multiple sclerosis. *Hum Mol Genet.* 2015; 24(19):5619-27. (2) Karaky M, Fedetz M, Potenciano V, Andrés-León E, Codina AE, Barrionuevo C, Alcina A, Matesanz F. SP140 regulates the expression of immune-related genes associated with multiple sclerosis and other autoimmune diseases by NF- $\kappa$  inhibition. *Hum Mol Genet.* 2018; 27(23):4012-4023.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## EXCESS OF POTENTIAL PATHOGENIC VARIANTS IN AXONAL GUIDANCE SIGNALING-RELATED GENES IN SPORADIC MENIERE DISEASE

**Gallego-Martinez A (1,2), Requena T (2), Roman-Naranjo P (2), May P (1), Lopez-Escamez JA (2)**

(1) Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), University of Luxembourg, Esch-sur-Alzette, Luxembourg

(2) Otology and Neurotology Group, GENYO - Centre for Genomics and Oncological Research: Pfizer / University of Granada / Andalusian Regional Government, Granada, Spain

*Correspondencia: alvaro.gallego@genyo.es*

*Modalidad: Oral*

**Introduction:** Meniere disease (MD) is a rare inner ear disorder characterized by vertigo, sensorineural hearing loss (SNHL) and tinnitus. Its prevalence of 75 cases in 100,000 people, although this prevalence fluctuates from 50/100.000 to 110/100.000 attending to different populations. MD has been described mostly in sporadic cases, being familial cases around 10 % of total observed cases. The main molecular pathways showing higher differentially expressed genes in the supporting cells of the inner ear are related to cochlea-vestibular innervation, cell adhesion and leukocyte activity. In this study, we search genes that interact with the main signaling pathways in supporting cells of the inner ear.

**Materials and methods:** We designed a targeted-sequencing panel including genes related with the main molecular pathways in supporting cells and sequenced 860 Spanish sporadic MD patients. The frequency of rare variants (with a MAF inferior to 0.1) in the gene panel was compared with three independent datasets as controls for the gene burden analysis. Variants were classified as loss of function, missense, synonymous and missense with a Combined Annotation Dependent Depletion (CADD) score of 20 or superior (potential pathogenic variants, PPV).

**Results:** We have observed a burden of PPV in few key genes, including the *NTN4* gene, associated with axon guidance signaling pathways in sporadic MD patients. We have also identified pathways and active subnetworks having an enrichment in sporadic MD.

**Conclusion:** A significant burden of PPV in the *NTN4* gene suggests axonal guidance signaling as a novel pathway involved in MD.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

**A CROSS-DISEASE META-GWAS  
IDENTIFIES *IRF1*, *STAT3* AND  
*ZBTB9-BAK1* AS NEW SHARED  
SUSCEPTIBILITY LOCI IN SYSTEMIC  
SCLEROSIS AND CROHN'S DISEASE**

**González-Serna D(1), Ochoa E(2), López-Isac E(1), Julià A(3),  
Degenhardt F(4), van Beelen Grønlund A(5), Carreira PE(6),  
Simeon CP(7), Ortego-Centeno N(8), González-Gay MA(9),  
Vicente E(10), Beltran E(11), Alegre-Sancho JJ(12), Spanish  
Scleroderma Group, Beretta L(13), Santaniello A(13), Lunardi  
C(14), Hunzelmann N(15), Riemekasten G(16), Witte T(17),  
Distler JHW(18), Kreuter A(19), Airó P(20), Koeleman  
BPC(21), Voskuyl AE(22), de Vries-Bouwstra JK(23),  
Radstake TRDJ(24), Wijmenga C(25), Assassi S(26), Franke  
A(4), Marsal S(3), Mayes MD(26), Martin J(1), Márquez  
A(1)(27).**

- (1) Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), PTS, Granada, Spain
- (2) Medical Genetics department, University of Cambridge, Cambridge, UK
- (3) Rheumatology Research Group, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain
- (4) Institute of Clinical Molecular Biology, Christian-Albrechts-University of Kiel, Kiel, Germany
- (5) Centre of Molecular Inflammation Research, NTNU, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway
- (6) Department of Rheumatology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain
- (7) Department of Internal Medicine, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain
- (8) Systemic Autoimmune Diseases Unit, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, Spain
- (9) Department of Rheumatology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, University of Cantabria, Santander, Spain
- (10) Rheumatology Service, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain

- (11) Rheumatology and Ophthalmology, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain
- (12) Department of Rheumatology, Hospital Universitario Dr Peset, Valencia, Spain
- (13) Referral Center for Systemic Autoimmune Diseases, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Milan, Italy
- (14) Department of Medicine, Università degli Studi di Verona, Verona, Italy
- (15) Department of Dermatology, University Hospital Cologne, Cologne, Germany
- (16) Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité University Hospital, Berlin, and Department of Rheumatology University of Lübeck, Lübeck, Germany
- (17) Department of Clinical Immunology and Rheumatology, Medical University Hannover, Hannover, Germany
- (18) Department of Internal Medicine, Institute for Clinical Immunology, University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany
- (19) Department of Dermatology, Venereology, and Allergology, HELIOS St. Elisabeth Hospital Oberhausen, Oberhausen, Germany
- (20) Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Spedali Civili, Brescia, Italy
- (21) Section Research Genetics, Department of Medical Genetics, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands
- (22) Department of Rheumatology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands
- (23) Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
- (24) Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands
- (25) Department of Genetics, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands
- (26) Division of Rheumatology and Clinical Immunogenetics, The University of Texas Health Science Center-Houston, Houston, TX, USA
- (27) Systemic Autoimmune Disease Unit, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada, Spain

*Correspondencia: sna.david@ipb.csic.es*

### *Modalidad: Oral*

Systemic sclerosis (SSc) and Crohn's disease (CD) are complex disorders characterized by chronic deregulation of the immune response. In recent years, genome-wide association studies (GWAS) have identified a

number of genetic risk loci associated with SSc and CD, some of which appear to confer susceptibility to both diseases. The aim of our study was to identify new susceptibility loci shared between SSc and CD by performing an exhaustive analysis of this genetic overlap.

For this purpose, we performed a meta-analysis of GWAS data from 4,269 patients (2,281 with SSc and 1,988 with CD) and 7,388 controls, all of them from European-descent populations. The top associated single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the discovery phase were selected for replication in additional GWAS datasets comprising 3,453 SSc patients, 2,600 CD patients, and 7,180 unaffected controls. PLINK was utilized for quality control and to perform all statistical analyses. Genotype imputation was performed using Minimac in the Michigan Imputation Server with the Haplotype Reference Consortium as reference panel. In addition, in order to study the functional implication of one of the shared susceptibility loci identified, expression levels of the *IRF1* gene were compared between 161 cases (135 SSc and 26 CD) and 77 controls.

After meta-analysis of GWAS data from both, the discovery and replication cohorts, we identified 3 new loci shared between SSc and CD, specifically *IRF1*, *STAT3*, and *ZBTB9-BAK1*. The *ZBTB9-BAK1* locus has not been previously associated with any of the two analyzed diseases, whereas *IRF1* and *STAT3* represent new potential susceptibility loci for SSc. Interestingly, these three new shared loci showed opposite allelic effects across SSc and CD. Subsequent *in silico* functional annotation showed that the top signals within the *ZBTB9-BAK1* and *STAT3* regions act as expression quantitative trait loci (eQTLs) regulating the expression levels of the *TAPBP* gene (essential for optimal peptide loading on the MHC class I molecule) and the *STAT3* gene (a transcription factor activated in response to cytokines), respectively. Finally, expression analysis of *IRF1*, which plays a pivotal role in the regulation of immune responses, revealed altered expression levels of this gene in SSc and CD compared with healthy controls.

In conclusion, through the first comprehensive large-scale analysis on the genetic overlap between SSc and CD, we have identified three new susceptibility loci shared between both diseases, all of them showing opposite allelic effects. This suggests that the risk of suffering from one disease could be related to a reduced risk of suffering from the other one.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## TRANSCRIPTOME AND METHYLOME INTEGRATIVE MOLECULAR ANALYSIS UNCOVERS A NEW SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASE CLASSIFICATION

**Guillermo Barturen (1), Sepideh Babaei (2), Francesc Catala-Moll (3), Zuzanna Makowska (2), Antonio García-Gómez (3), Anne Buttgereit (4), Elena Carnero-Montoro (1), Sikander Hayat (4), Martin Kerick (5), Thomas Charlon (6), David C Gemperline (7), Lucas Le Lann (8), Rosa Quirantes-PIné (9), Isabel Borrás-Linares (10), Jorge Kageyama (4), Javier Rodríguez-Ubreva (3), Alvaro Fernández-Ochoa (9), Pedro Carmona Sanz (11), Christophe Jamin (8), Ralf Lesche (2), Robert J. Benschop (7), Chris Chamberlain (12), Ernst R. Dow (7), Tania Gomes (1), Maria Juárez (13), Laurence Laigle (14), Jacqueline Marovac (12), Fiona MacDonald (15), Jerome Wojcik (6), Esteban Ballestar (16), Lorenzo Beretta (17), Maria Orietta Borghi (18), Johan Frostegård (19), Maria Luisa Garcia (20), Javier Martín (5), Jacques-Olivier Pers (8), Yves Renadineau (21), Antonio Segura Carretero (9) and Marta Alarcón-Riquelme (1,19)**

(1) Medical Genomics, Center for Genomics and Oncological Research (GENYO), Granada, Spain. (2) Pharmaceuticals Division, Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Berlin, Germany. (3) Cancer Epigenetics and Biology Program, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain. (4) Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Berlin, Germany. (5) Institute of Parasitology and Biomedicine López Neyra, Spanish National Research Council, Granada, Spain. (6) QuartzBIO, SA, Geneva, Switzerland. (7) Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, 8U1227. (8) Université de Brest, Inserm, Labex IGO, CHU de Brest, Brest, France. (9) Department of Analytical Chemistry, University of Granada, Granada, Spain. (10) Analytical Chemistry, University of Granada, Granada, Spain. (11) Unit of Bioinformatics, Center for Genomics and Oncological Research (GENYO), Pfizer-University of Granada-Andalusian Regional Government, Health Sciences Technology Park, Granada, Spain. (12)

UCB Pharma, Slough, United Kingdom. (13) UCB, Slough, United Kingdom. (14) Institut de Recherches Internationales Servier, Suresnes, France. (15) Bayer Pharma G, Berlin, Germany. (16) Cancer Epigenetics and Biology Programme (PEBC), Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain. (17) Scleroderma Unit, Referral Center for Systemic Autoimmune Diseases, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Milan, Italy. (18) University of Milan, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy. (19) Unit for Chronic Inflammatory Diseases, Institute for Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. (20) Nano-Imaging, BIONAND. Centro Andaluz de Nanotecnología y Biomedicina, Malaga, Spain. (21) U1227, Université de Brest, inserm, Labex IGO, CHU de brest, Brest, France.

*Correspondencia: guillermo.barturen@genyo.es*

*Modalidad: Oral*

**Background/Purpose:** Systemic autoimmune diseases (SADs) are chronic inflammatory conditions with autoimmune aetiology and many common clinical features, difficulting diagnosis and adequate treatment decisions. Finding new treatments or applying the existing ones in a more effective way is especially hard in SADs due to the heterogeneity of molecular mechanisms within the same disease class. Based on this premise, the first step towards establishing a precision medicine strategy for SADs is to reclassify these conditions at the molecular level, which might result in a more homogenous stratification in terms of pathological molecular pathways. SADs have a multi-factorial predisposition, where the interplay between genetic, epigenetic and environmental conditions is essential in the pathogenesis of the diseases. Thus, in order to capture as many aspects as possible the molecular stratification is performed using multiple layers of information (e.g. genome, transcriptome, methylome or metabolome). Among all available molecular levels of information, the most informative in terms of functionality and dimensionality are transcriptome and methylome, reflecting different aspects of regulation and environmental influence, respectively, giving a wide view of the molecular background.

**Methods:** We performed an unsupervised integrative clustering analysis to classify SADs patients into subtypes based on genome-wide transcriptome and methylome profiling of 800 cases distributed across 7 diffe-

rent clinical entities (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, primary Sjögren's syndrome, primary antiphospholipid antibody syndrome, mixed connective tissue disease and undifferentiated connective tissue disease) and 200 healthy individuals.

Results: Interestingly, patients with different diagnoses were grouped statistically into new groups in terms of molecular functions. These results were replicated in two independent subsets of patients. The new groups of patients are characterized by a major subdivision, where some clusters show an increased inflammatory response and neutrophil degranulation functions, while others are enriched in lymphocyte proliferation and differentiation signatures. This major signal is subdivided into more specific subgroups defined by functional signatures such as type I interferon signaling, complement activation or neural functionalities among others.

Conclusion: This is the first attempt of integrating and characterizing SADS patients based on molecular profiles. The results show that we are able to identify new groups of patients sharing molecular features that do not reflect the clinical diagnoses. This new molecular classification might suppose a first step through precision medicine in SADS.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ANALYSIS OF PLASMA MICRORNAS AS PREDICTORS AND BIOMARKERS OF AGING AND FRAILITY IN HUMANS

**Iryna Rusanova, María E. Diaz-Casado, Marisol Fernández-Ortiz, Paula Aranda-Martínez, Ana Guerra-Librero, Francisco J. García-García, Germaine Escames, Leocadio Mañas, and Darío Acuña-Castroviejo**

(1) Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, (2) Centro de Investigación Biomédica, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada (3) CIBERfes, ibs.Granada, Granada, Spain (4) CIBERfes, División de Medicina Geriátrica, Hospital Virgen del Valle, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, Spain (5) CIBERfes, Servicio de Geriatria, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain (6) UGC de Laboratorios Clínicos, Complejo Hospitalario de Granada, Granada, Spain

*Correspondencia: irusanova@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

Although circulating microRNAs (miRNAs) can modulate gene expression and affect immune system response, little is known about their participation in age-associated frailty syndrome and sarcopenia. The aim of this study was to determine miRNAs as possible biomarkers of age and frailty and their correlation with oxidative and inflammatory state in human blood. Three inflammation-related miRNAs (miR-21, miR-146a, and miR-223) and one miRNA related with the control of melatonin synthesis (miR-483) were analyzed. Twenty-two healthy adults, 34 aged robust, and 40 aged fragile patients were selected for this study. The expression of plasma miRNAs was assessed by RT-qPCR; plasma cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, and TNF $\alpha$ ) were analyzed by commercial kits, and plasma advanced oxidation protein products (AOPP) and lipid oxidation (LPO) were spectrophotometrically measured. Fragile subjects had higher miR-21 levels than control subjects, whereas miR-223 and miR-483 levels increased at a similar extend in both aged groups. All cytokines measured increased in

aged groups compared with controls, without differences between robust and fragile subjects. The fragile group had a  $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$  ratio significantly higher than robust and control groups. Aged groups also had higher AOPP and LPO levels than controls. Women presented higher AOPP and LPO levels and increased expression of miR-483 compared with men. Positive correlations between miR-21 and AOPP and between miR-483 and IL-8 were detected. The expression of miR-21 and the  $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$  ratio were correlated positively with the presence of frailty, which suggests that these markers can be considered as possible biomarkers for age-related frailty.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## A MS-HRM APPROACH FOR METHYLATION ANALYSIS OF THE PROMOTER REGION OF *SRD5A* GENES IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Jordá S (1), García C (2), López R (2), Sánchez P (1), Cózar JM (3), García R (2), Ortega E (1), Torres J (1).

(1) Dpto. de Bioquímica, Biología Molecular III e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

(2) UGC de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Campus de la Salud de Granada.

(3) UGC de Urología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

*Correspondencia: sarajrcl@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Background:** Prostate Cancer (PCa) is a cause of public concern in the Western World. Within the prostate, the isozyme steroid  $5\alpha$ -Reductase ( $5\alpha$ -R) converts circulating testosterone (T) into dihydrotestosterone (DHT), the primary androgen responsible for the development, maturation and function of the prostate gland and it is also implicated in the pathogenesis of prostatic diseases. Currently, there are no prognosis biomarkers for PCa, but the need for personalized treatment for each patient illustrates that the discovery of new markers are becoming increasingly urgent. DNA methylation is an important epigenetic mechanism for gene expression regulation, and plays an essential role in the initiation and progression of tumours, where hypermethylation of critical genes are associated with gene silencing. Thus, this epigenetic mark could be a potential biomarker and a target for treating PCa. Epigenetic research uses powerful techniques for the study of DNA methylation, such as sodium bisulfite modification of DNA associated with polymerase-chain-reaction procedures. One of these approaches is the Methylation-Sensitive High Resolution Melting (MS-HRM), a new sensitive and specific method for the detection of methylation. It allows analyzing the methylation status of an unknown sample by comparing its dissociation or melting profile with the melting profiles

of DNA controls with a known percentage of methylation. We hypothesized that the methylation status of CpG islands in the promoter region of *SRD5A* genes may play a role in the development and progression of PCa. The objective of this study is to establish an optimal workflow using MS-HRM in order to detect changes in the methylation levels of *SRD5A1* and *SRD5A2* promoters, in normal and malignant prostate tissues from patients with different grade of PCa.

**Patients and Methods:** We used formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue samples from 20 patients with a different grade of PCa (n=11 low-grade PCa; n=9 high-grade PCa). Due to the challenging use of this type of starting material, we established an optimal methodology to isolate the DNA with the highest concentration and quality and we optimized the design of primers for a MS-HRM downstream analysis.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **PATRONES DE EXPRESIÓN EN TEJIDO MIOCÁRDICO, SANGRE Y LÍQUIDO PERICÁRDICO Y SU UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE LA CAUSA DE MUERTE.**

**Lucas González-Herrera (1), Ana Belén Márquez-Ruiz (1),  
María José Serrano (2), Valentín Ramos (3), José Antonio  
Lorente (1) and Aurora Valenzuela (1)**

(1) Dpto. de Medicina Legal de la Universidad de Granada. (2) Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO). (3) Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Málaga.

*Correspondencia: lgh@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

La expresión génica se ha convertido en un área de investigación de suma importancia en patología forense con la finalidad de conocer mejor, a nivel molecular, el proceso de muerte. Con el objetivo de proponer nuevos marcadores moleculares de isquemia miocárdica de uso potencial en el diagnóstico postmortem de daño miocárdico isquémico en casos de muerte súbita cardíaca (MSC), se han analizado los cambios en los patrones de expresión génica en relación con la causa de muerte, de varias moléculas relacionadas con la fisiopatología de la isquemia miocárdica y su reparación. En este sentido, determinamos los niveles de ARNm de cinco proteínas: Troponina T cardíaca (TNNI3), la cadena ligera de la Miosina (MYL3), el factor de crecimiento transformante Beta 1 (TGFB1), la metaloproteínasa de matriz 9 (MMP9) y el factor de crecimiento de endotelio vascular A (VEGFA), en sitios específicos del miocardio, en sangre y en líquido pericárdico en muestras de 30 cadáveres con diferentes causas de muerte: MSC, politraumatismos, asfixias mecánicas y otras muertes naturales. La expresión de TNNI3 en sangre y la expresión de MMP9 en el líquido pericárdico fueron significativamente mayores cuando la causa de la muerte fue la asfixia mecánica, probablemente debido a la respuesta más sensible de

estas proteínas a la hipoxia / isquemia sistémica aguda. Específicamente, entre los casos de MSC, se encontraron valores incrementados de MYL3, VEGFA y MMP9 en la pared anterior del ventrículo derecho cuando la causa confirmada de muerte fue un infarto agudo de miocardio (IAM). Por otro lado, en los casos de MSC isquémica se encontró una mayor expresión de TGFB1 en el tabique interventricular cuando el IAM no fue la causa de la muerte, probablemente como un reflejo de la corta duración de la isquemia. De este modo las técnicas de biología molecular pueden proporcionar herramientas complementarias para el diagnóstico forense del daño miocárdico isquémico temprano y del IAM, y pueden permitir determinar la duración y la gravedad de la isquemia miocárdica.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **HYPOXIA REGULATES MEGAKARYOPOIETIC DIFFERENTIATION OF HUMAN PLURIPOTENT STEM CELLS**

**Mar Lamolda (1,2), Lourdes Lopez-Onieva (1,2), Oscar Navarro-Montero (1), Veronica Ayllon (1), Rosi Montes (1), Xiomara Guerrero-Carreño (1), Veronica Ramos-Mejia (1), Pedro J. Real (1,2).**

(1) Gene Regulation, Stem Cells and Development Group. Department of Genomic Oncology. GENYO (Centre for Genomics and Oncological Research Pfizer-University of Granada-Junta de Andalucía). PTS Granada, Spain.

(2) Department of Biochemistry and Molecular Biology I. Faculty of Science. Granada, Spain.

*Correspondencia: mar.bonillo@genyo.es*

*Modalidad: Póster*

Platelet transplantations are essential to treat patients with thrombocytopenias who show a decrease in the number of circulating platelets in the bloodstream. Nowadays, peripheral blood from healthy donors is the only source of platelets in clinic.

Human platelet production from several hematopoietic stem cells sources has been successfully reported. Human pluripotent stem cells (hPSCs) represent a potential donor-independent source of platelets which could constantly provide hospitals with these blood components, due to their unlimited growth capability in vitro. Although there have been some advances in this field, the production of platelets from hPSCs is still inefficient and more effective protocols are required. A possibility may be trying to reproduce physiological conditions found in the bone marrow niche where megakaryopoiesis occurs.

We analyse the role of hypoxia in megakaryopoiesis from hPSCs in vitro. Our results demonstrate that hypoxia reduces cell viability of hPSCs selecting progenitors with a higher megakaryopoietic potential. Importantly, an increase in the number of both mature megakaryocytes and platelets derived from hPSCs was observed. Recently, our group showed

that SCL-overexpression potentiated megakaryopoiesis from hPSCs. However, hypoxia reduces megakaryocyte production in SCL-overexpressing hPSCs. A more detailed molecular analysis has allowed us to demonstrate that hypoxic conditions accelerate SCL degradation through MAPK mediated-phosphorylation and proteasome degradation.

These results have allowed us not only to increase our understanding of the molecular mechanisms controlling human megakaryopoiesis from hPSCs, but also to improve our current megakaryocytic differentiation protocols.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## EXPRESSION QUANTITATIVE TRAIT LOCI -EQTL- ANALYSIS IN SYSTEMIC SCLEROSIS

**Martin Kerick(1), David Gonzalez Serna(1), Maria Teruel(2),  
Sepideh Babaei(3), Marialbert Acosta-Herrera(1), Elena  
Carnero-Montoro(2), Zuzanna Makowska(3), Anne  
Buttgereit(3), Guillermo Barturen(2), Sikander Hayat(3),  
Jorge Kageyama(3), Manuel Martínez-Bueno(2),  
PRECISESADS Clinical Consortium, Ralf Lesche(3), Marta  
Alarcón-Riquelme(2) and Javier Martin(1)**

(1) Institute of Parasitology and Biomedicine López-Neyra, IPBLN-CSIC, Granada, Spain (2) Center for Genomics and Oncological Research (GENYO), Granada, Spain (3) Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Berlin, Germany

*Correspondencia: mkerick@ipb.csic.es*

*Modalidad: Póster*

Background: Systemic Sclerosis (SSc) is a complex systemic autoimmune disorder characterized by fibrosis of the skin and internal organs. Genetics and environmental factors contribute both to the etiology of the disease. Most variants discovered by GWAS locate in non-coding regions, which impedes immediate interpretation. Expression quantitative trait locus (eQTL) mapping is one tool to discover the molecular mechanisms by which SSc- genetic variants exert their risk. Methods: In this study, we performed eQTL analysis for 24 known SSc associated SNPs using GWAS and RNA-Seq data derived from whole blood samples of 240 SSc patients and 380 healthy control subjects. All samples analyzed are of European ancestry and form part of the PRECISESADs project dataset. We used matrixEQTL with PCA cofactors to eliminate confounding effects. Results: We show that SSc-associated variants have widespread effects on genome-wide DNA expression levels. By means of stratified and interaction analyses we further show the disease-specific context of SSc-eQTL variants. Interestingly, in SSc patients we found six independent variants, which affect expression levels of the SPARC gene an effect not seen in

control subjects. SPARC is overexpressed in SSc and related to the profibrotic effect of TGFbeta. We modeled the expression of SPARC using both variants and assessed the variance explained. Conclusion: Our results show how SSc context-specificity works at the molecular level and serve to illustrate the possible regulatory downstream effects of risk variants. This will ultimately inspire the generation of new hypotheses needed to increase our understanding of the biology of SSc and autoimmunity.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS MECANISMOS MOLECULARES DE LA AZOOSPERMIA NO OBSTRUCTIVA MEDIANTE LA INTEGRACIÓN DE DATOS GENÓMICOS Y TRANSCRIPTÓMICOS.**

**Miriam Cerván Martín(1), Rocío Rivera Egea(2), Nicolás Garrido Puchalt(3), Saturnino Lujan Marco(4), Gema Romeu Magraner(5), IVIRMA group, J. Antonio Castilla Alcalá(5), M. Carmen Gonzalvo López(5), Ana Clavero Gilabert(5), F. Javier Vicente Prados(6), Vicente Maldonado Ezequiel(7), Sara Larriba Bartolomé(8), Lluís Bassas Arnau(9), Alexandra Lopes(10), Francisco J. Barrionuevo Jiménez(11), Rafael Jiménez Medina(11), Miguel Burgos Poyatos(11), Rogelio J. Palomino Morales(12)\*, F. David Carmona López(11)\*.**

1. Departamento de Genética, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, Granada, Spain.
2. Andrology Laboratory and Sperm Bank, IVIRMA Valencia, Valencia, Spain.
3. Fundación Instituto Valenciano de Infertilidad (FIVI), Instituto Universitario IVI (IUIVI), IVIRMA, Valencia, Spain.
4. Unidad de Medicina Reproductiva, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe), Valencia, España.
5. U. Reproducción, UGC Laboratorio clínico y UGC Obstetricia y Ginecología, HU Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, Spain.
  6. UGC de Urología, HU Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, Spain.
  7. UGC de Obstetricia y Ginecología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, Spain.
  8. Human Molecular Genetics Group, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.
  9. Laboratory of Seminology and Embryology, Andrology Service-Fundació Puigvert, Barcelona, Spain.
  10. IPATIMUP - Institute of Molecular Pathology and Immunology of the University of Porto, Porto 4200-135, Portugal; i3S - Instituto de Investigaçao e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto 4200-135, Portugal.

11. Departamento de Genética e Instituto de Biotecnología, Universidad de Granada, Granada, Spain.
12. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I, Universidad de Granada, Granada, Spain.

\* Both authors are co-PIs of the project.

*Correspondencia: mcervan@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

La infertilidad masculina es uno de los grandes problemas de salud de las sociedades desarrolladas actuales. Este problema afecta al 15 % de las parejas en edad fértil. Una de sus manifestaciones más comunes es la azoospermia, que se divide en azoospermia obstructiva (OA) y azoospermia no obstructiva (NOA), siendo esta última la más grave. NOA se caracteriza por la incapacidad del testículo de producir espermatozoides, normalmente por un fallo en el proceso de espermatogénesis. Esta enfermedad se asocia principalmente a factores genéticos. Por ejemplo, en numerosos estudios se han identificado aberraciones genéticas (tales como anomalías del cariotipo y microdeleciones del cromosoma Y) implicadas directamente en el desarrollo de NOA. Aun así, las causas conocidas sólo explican el 15 % de los casos y el resto de pacientes se clasifican como idiopáticos. Los estudios de gen candidato realizados durante las últimas décadas han mostrado que las variaciones genéticas comunes, en concreto los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), parecen jugar un papel central en la susceptibilidad a desarrollar NOA. Respecto a los estudios genéticos a gran escala, sólo existen dos estudios de asociación de genoma completo (GWAS) consistentes, ambos realizados en poblaciones Han de China y sin replicación en poblaciones no asiáticas. Además, se ha visto que la mayoría de SNPs asociados a enfermedades complejas se localizan en regiones no codificantes del genoma, que suelen afectar a la expresión de los genes causales del fenotipo patológico. Así, los estudios que integran datos genómicos y transcriptómicos han permitido avanzar considerablemente en el conocimiento de la fisiopatología de muchas enfermedades complejas. No obstante, enfermedades como NOA aún no han podido beneficiarse de este tipo de estudios en todo su potencial. Por ello, el objetivo principal de nuestra línea de investigación es llevar a cabo el primer estudio genético a gran escala sobre la infertilidad masculina debida a NOA en una pobla-

ción amplia de origen europeo. Para ello, pretendemos realizar un GWAS en 700 pacientes españoles con NOA y relacionar esos datos con los datos obtenidos de la secuenciación masiva del transcriptoma de muestras de biopsias testiculares de 100 de esos individuos. Además, realizaremos una anotación funcional de los resultados obtenidos utilizando distintas bases de datos públicas y herramientas bioinformáticas, con el fin de identificar los genes y rutas moleculares causales de la enfermedad.

Palabras clave: Genética de la infertilidad masculina, SNP, GWAS, NOA, eQTL.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **EFFECT OF TCERG1 ON CAJAL BODY ASSEMBLY AND SNRNP BIOGENESIS**

**Moreno-Castro C (1), Prieto-Sánchez S (1),  
Sánchez-Hernández N (1), El Yousfi Y (1), Boyero-Corral S  
(1), Hernández-Munain C (2) and Suñé C (1).**

(1) Department of Molecular Biology and (2) Department of Cell Biology and Immunology, Institute of Parasitology and Biomedicine “López Neyra” (IPBLN-CSIC), PTS, Granada 18016, Spain.

*Correspondencia: cmcastro1988@ipb.csic.es*

*Modalidad: Póster*

TCERG1 is a nuclear protein involved in transcription and splicing regulation. TCERG1 binds to transcription and splicing components, localizes at the interface of nuclear speckles and what are presumably nearby transcription/splicing sites, and affects the transcriptional activity of CCAAT / enhancer-binding protein alpha (CEBPA) and the alternative pre-mRNA splicing of several splicing reporters. Based on these data, TCERG1 has been suggested to couple the transcribing RNA polymerase II (RNAPII) with spliceosome complexes to regulate co-transcriptional splicing events. We recently found support for this hypothesis by showing that TCERG1 regulated the alternative splicing of the BCL2L1 gene by modulating the rate of RNAPII transcription.

Recently, we have identified and characterized the speckle-targeting signal of TCERG1 that might participate in the coordination of transcription and splicing. In an effort to investigate the mechanism of TCERG1 recruitment to active processing sites, we identified a nuclear protein that specifically interacts with the speckle-nuclear localization signal of TCERG1. Surprisingly, this protein was NOLC1, a nucleolar phosphoprotein that shuttles between the nucleolus and the Cajal body, which have been implicated in the biogenesis of the small nuclear ribonucleoproteins (snRNPs) to form the spliceosome. Here, we present data concerning the biochemical characterization of this novel interaction, the requirement of TCERG1 for correct Cajal body formation, and the involvement of

TCERG1 in regulating snRNPs biogenesis. Our studies provide new insights into the spatial organization and dynamics of transcription and pre-mRNA processing within the highly compartmentalized eukaryotic nucleus, which are fundamental to fully understand how the regulation of gene expression is exerted in the cell.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## NUEVOS MARCADORES MOLECULARES PARA LA ESTIMACIÓN DE LA EDAD.

Márquez-Ruiz AB, González-Herrera L, Luna JD<sup>(1)</sup>, Valenzuela A.

Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Antropología Física, Facultad de Medicina, Universidad de Granada.

<sup>(1)</sup> Departamento de Estadística e Investigación Operativa, Facultad de Medicina, Universidad de Granada.

*Correspondencia: abmarquez@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

**Antecedentes:** La estimación de la edad del sujeto forma parte del complejo proceso de identificación, constituyendo un desafío que se presenta con relativa frecuencia en la práctica pericial forense. Sin embargo, la precisión de los métodos más comúnmente utilizados se reduce notablemente en la edad adulta. En la búsqueda de nuevos métodos para estimar la edad, los estudios más recientes se han centrado en las alteraciones que se producen en las biomoléculas durante el proceso natural de envejecimiento (racemización del ácido aspártico, glicación no enzimática de las proteínas, deleciones del ADN mitocondrial, acortamiento telomérico y metilación del ADN). A pesar de que los dientes son una excelente fuente de ADN, especialmente cuando se dispone únicamente de restos esqueléticos, muy pocos estudios los han incluido en sus análisis.

**Objetivos:** Determinar la correlación entre la longitud telomérica relativa, medida por qPCR en 91 dientes de individuos de sexo y edad cronológica conocida entre los 15 y 85 años, y la edad, y proponer un modelo de regresión estadística para estimar la edad del sujeto. En segundo lugar, evaluar la correlación entre los niveles de metilación, medidos por pirosecuenciación, de 21 sitios CpG ubicados en los genes ELOVL2, ASPA y PDE4C, seleccionados entre los genes más informativos, y la edad, así como comparar estos resultados con los obtenidos tras medir la longitud telomérica relativa en el mismo conjunto de muestras (65 dientes de individuos de sexo y edad conocida entre los 15 y 85 años), con el fin de



evaluar la precisión de ambos biomarcadores para predecir la edad.

**Resultados:** Los resultados mostraron una correlación negativa significativa entre la edad y la longitud del telómero. Sin embargo, la ecuación propuesta para predecir la edad ofreció un error medio de 9.85 años. Por su parte, los niveles de metilación en los genes ELOVL2 y PDE4C se correlacionaron de forma positiva y significativa con la edad. Sin embargo, aunque se encontró una correlación negativa para el gen ASPA, esta no fue significativa. Empleando la regresión cuantílica, y considerando ambos marcadores, se obtuvo un modelo preliminar para la predicción de edad que proporcionó un error absoluto medio de 4.04 años, que aumentó ligeramente hasta los 4.16 años cuando se excluyó la longitud telomérica del modelo.

**Conclusiones:** La estimación de la edad basada en métodos moleculares aplicados en ADN dental se presenta como un procedimiento novedoso y útil, especialmente en aquellos casos en los que solo se disponga de restos esqueletizados, siendo la metilación del ADN el biomarcador más predictivo.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **A BURDEN OF RARE MISSENSE VARIANTS ASSOCIATED WITH COMMON VARIANTS IN CERTAIN SENSORINEURAL HEARING LOSS GENES MAY DRIVE PHENOTYPE IN FAMILIAL MENIERE DISEASE**

**Roman-Naranjo P (1), Jimenez-Ruiz CA (1), Moleon MC (2), Gallego-Martinez A (1), Lopez-Escamez JA (1) (2)**

(1) Otolology & Neurotology Group CTS495, Department of Genomic Medicine, GENYO - Centre for Genomics and Oncological Research – Pfizer/University of Granada/ Junta de Andalucía, PTS, Granada, Spain.

(2) Department of Otolaryngology, Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain.

*Correspondencia: pablo.roman@genyo.es*

*Modalidad: Póster*

**Introduction:** Meniere disease (MD) is a rare inner ear disorder characterized by vertigo, sensorineural hearing loss (SNHL) and tinnitus with a prevalence of 75 cases in 100,000 people. Although most cases are considered sporadic, familial aggregation exists among 10 % of MD cases, supporting a genetic background for this disease. Several genes have been described in familial MD such as DTNA, FAM136A, PRKCB, DPT and SEMA3D genes, showing genetic heterogeneity. Thus, the goal of this study is to define new candidate genes for familial MD.

**Materials and Methods:** We recruited 62 familial MD cases, whose DNA was isolated from blood or saliva samples to perform whole-exome sequencing. Variant calling was performed with the Genome Analysis Tool Kit (GATK), following the GATK Best Practices Pipeline. Candidate genes were prioritized based on predicted variant pathogenicity and phenotypic similarity of diseases associated with the genes harboring these variants using the PhenIX pipeline. Motivated by the results with PhenIX, a single rare variant analysis (SRVA) focused on SNHL genes was performed to identify rare variants with a strong effect on MD using as

a cutoff a minor allele frequency  $<0.001$ . In parallel to the SRVA, a gene burden analysis (GBA) focused on SNHL genes was performed to analyze the interaction of multiple common and rare variants. We increased the MAF value up to  $<0.05$  to simulate variants interaction. Finally, we studied and compared the relationship between rare variants and common variants which modulate gene expression according GTE<sub>x</sub> Portal in our MD cohort with a Spanish control database (<http://csvs.babelomics.org/>) and the controls available in the 1000 Genomes Project.

Results: PhenIX pipeline showed that 40% of familial MD cases carried, at least, a novel or ultrarare variant in genes related with SNHL. These variants are likely pathogenic according to its Combined Annotation Dependent Depletion (CADD) value since it is higher than 15. Ninety-four rare likely pathogenic variants were selected following the SRVA pipeline. Nevertheless, these variants are mostly specific to a particular family (private variants), supporting the hypothesis that familial MD shows a genetic heterogeneity involving several genes. A total of 222 rare likely pathogenic variants were retrieved with the GBA. After Bonferroni correction, OTOF gene was the gene with a higher enrichment of rare likely pathogenic variants. Two rare variants present in our cohort showed a significant association with two common variants which modulate the OTOF expression compared with Spanish and 1000 Genomes controls.

Conclusion: At least a novel or ultrare variant in SNHL genes was found in 40% of familial MD cases, suggesting a strong effect of these genes in MD phenotype. Among them, OTOF gene showed a significant accumulation of rare variants. Two of these variants are associated to two common variants in patients with MD and they regulate OTOF gene expression.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

**INTEGRATIVE EPIGENOME-WIDE  
ANALYSIS IDENTIFIES DNA  
METHYLATION LEVELS AT INTERFERON-  
RELATED GENES AS AN INTERMEDIARY  
OF GENETIC RISK IN PATIENTS WITH  
SJÖGREN SYNDROME.**

**Teruel M (1), Kerick M (2), Barturen G (1), Gonzalez-Serna D (2), Acosta-Herrera M (2), Barroso M (1), Povedano E (1), Martinez-Bueno M (1), Català-Moll F (3), Pallarés A (2), PRECISESADS Clinical Consortium, Ballestar E (3), Martin J (2), Carnero-Montoro E (1) and Alarcón-Riquelme ME (1).**

(1) GENYO, Center for Genomics and Oncological Research Pfizer/University of Granada/Andalusian Regional Government, 18016 Granada, Spain (2) CSIC-IBPLN, Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Granada 18016, Spain (3) IDIBELL, Bellvitge Biomedical Research Institute 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain Abstract

*Correspondencia: maria.teruel@genyo.es*

*Modalidad: Oral*

**Objective:** Sjögren's syndrome (SjS) is a systemic autoimmune disease characterized by lymphocytic infiltration and tissue damage of exocrine glands, mainly salivary and lacrimal glands. The etiology of SjS is complex and both environmental taggers and genetic factors are involved. Epigenetic alterations such as DNA methylation are also relevant and can be integrators of the genetic-environment interaction. The aim of this study is to discover novel epigenetic associations and investigate the possible genetic control for associated DNA methylation profiles in SjS patients.

**Material and Methods:** We have conducted an epigenome-wide association analysis using the Infinium MethylationEPIC BeadChip (Illumina, USA) in whole blood samples from a total of 234 SjS patients and 319

healthy individuals. All samples are of European ancestry and form part of the PRECISESADS project. Through genome-wide methylation quantitative trait loci (meQTL) analysis we identified genetic variants controlling DNA methylation levels at the identified differentially methylated sites, and further explored their link to the disease.

**Results:** An overall hypomethylation was observed in SjS patients, especially in genes involving interferon signaling. In addition, our integrative analysis showed a widespread effect of genetic variants on SjS-associated DNA methylation sites. Interestingly, we found a genetic variant located within a LincRNA strongly associated in trans- with 6 DNA methylation sites, all of them on interferon-related genes such as *IFIH1*, *DDX6*, *PARP9-DTX3L*. We also observed genetic variants associated in cis- with *HLA class I* DNA methylation. All results were replicated in an independent cohort.

**Conclusion:** Our results illustrate a molecular mechanism by which genetic variants exert their risk for SjS susceptibility through alteration of DNA methylation levels, especially in interferon related genes, key in the pathogenesis of SjS.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ASSOCIATION OF WEIGHT GAINS DURING PREGNANCY WITH PLACENTA MITOCHONDRIAL DNA INTEGRITY. THE GESTAFIT PROJECT.

**V.A. Aparicio (1,2), A. Varela-Lopez (1), P. Acosta-Manzano (2-3), L.M. De la Flor-Alemaný (1,2), I. Coll-Risco (1,2), L. Baena-Garcia (4), L. Romero-Gallardo (2-3), C. Sanchez-González (1,2), P. Aranda (1,2), J.L. Quiles (1).**

(1) Department of Physiology, Institute of Nutrition and Food Technology, Biomedical Research Centre, University of Granada, Spain; (2) Sport and Health Research Centre, University of Granada, Spain; (3) Department of Physical and Sports Education, Faculty of Sports Science, University of Granada, Spain; (4) Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Granada, Spain;

*Correspondencia: virginiaaparicio@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**BACKGROUND:** An adequate gestational weight gain (GWG) is essential for a healthy pregnancy for both, the mother and foetus. Thus, excessive GWG is directly associated with higher adiposity in the offspring and greater complications during pregnancy. Maternal adiposity or excessive GWG can also affect placenta function. Very related to placental function is the placental integrity of mitochondria and mitochondrial DNA (mtDNA). In fact, alterations in mtDNA density (copy number) have been related to higher risk of placental abruption. Moreover, mitochondrial mutations such as deletions can condition bioenergetics capacity of this tissue, and its exposure to oxidative stress. **AIMS:** To investigate the influence of GWG during pregnancy on the placental mtDNA copy number and complex I deletion. **METHODS:** Thirty pregnant women ( $31.8 \pm 4.6$  years old, body mass index:  $24.8 \pm 4.7$  Kg/m<sup>2</sup>) were included in these analyses. Differences in body weight from 16th gestational week until 34th gestational week were registered. Placenta was extracted and processed. RT-PCR

was used to determine mtDNA copy number and ND1/ND4 deletion. RESULTS: Mean GWG until 34th week of gestation was  $10.7 \pm 4.1$  Kg, which can be considered high for that gestational stage. GWG was associated with lower mitochondrial copy number ( $r = -0.539$ ,  $p = 0.002$ ) and greater mitochondrial DNA deletions ( $r = 0.427$ ,  $p = 0.019$ ). CONCLUSION: GWG was associated with worse placental status, which might be mediated through impaired mitochondrial bioenergetics and antioxidative capacity induced by excessive adiposity.

Key words: pregnancy, weight gains, placenta; mitochondria; DNA.

Funding: This study was partially funded by the Regional Ministry of Health of the Junta de Andalucía (PI-0395-2016).

References: 1. Cheikh Ismail L, Bishop DC, Pang R, et al. Gestational weight gain standards based on women enrolled in the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project: a prospective longitudinal cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 2016;352:i555.





# 5. SALUD PÚBLICA

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## COMPORTAMIENTO DE LOS BIOMARCADORES DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA. MODELO PREDICTIVO. ESTUDIO BECOME

**Aguilar-Cordero MJ<sup>1,2,3</sup>, Leon-Rios XA<sup>2</sup>, Rivero-Blanco T<sup>2</sup>, Sanchez-Garcia JC<sup>2</sup>, Perez- Castillo I<sup>2</sup>, Sanchez-Hernandez S<sup>4</sup>, Rodríguez-Blanque R<sup>2,3</sup>**

(1) Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada (España). (2) Grupo de Investigación CTS 367. Plan Andaluz de Investigación. Junta de Andalucía (España). (3) Complejo Hospitalario Universitario de Granada (España). (4) Departamento de Nutrición y Bromatología. Universidad de Granada (España).  
*Correspondencia: ximenaleonr18@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** El embarazo constituye un estado fisiológico que forma parte de la vida reproductiva de la mujer. Sin embargo, conlleva una serie de modificaciones en el metabolismo materno que en algunos casos pueden actuar como factores de riesgo para el desarrollo de patologías durante el transcurso del mismo. Algunos estudios han descrito que los biomarcadores (triglicéridos, prolactina, glucosa y colesterol) experimentan una mayor elevación en gestantes diabéticas, hipertensas y obesas desarrollando un mayor riesgo de sufrir preeclampsia. También, la Enfermedad Periodontal tiene un potencial directo e indirecto para influir en la salud materno-infantil. La descripción del comportamiento en distintas poblaciones de

embarazadas (sanas y de riesgo) permitiría establecer la relación de los mismos con algunas de las alteraciones que aparecen con mayor frecuencia en la gestación. **Objetivo:** El objetivo es determinar la evolución de los perfiles de lípidos, a través de la creación de modelos predictivos, que ayuden a establecer umbrales, por encima de los cuales el aumento de los lípidos deja de ser considerado como algo fisiológico y se convierte en patológico. Así como, determinar la relación entre la enfermedad periodontal y las complicaciones del embarazo. **Diseño/metodología:** Se está llevando a cabo un estudio de cohorte con mujeres durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres participantes se dividen en dos grupos. Uno integrado por mujeres sanas y el otro embarazadas con antecedentes de riesgo. Se recogen en cada grupo los antecedentes personales, familiares, así como una historia clínica detallada. También, se realizan varios controles analíticos a lo largo de la gestación, así como una evaluación bucodental completa. La captación de la muestra se efectúa en las consultas de Ginecología del Hospital Virgen de las Nieves en el Complejo Hospitalario Universitario de Granada (España). La creación de un modelo predictivo de los niveles de biomarcadores en los distintos meses de embarazo y en las distintas patologías de la gestante, puede ser muy eficaz para conocer los riesgos que suponen para la madre y para el bebé.

Referencias bibliográficas 1. United Nations General Assembly. United Nations Millennium Declaration. A/RES/55/2. 1-9-2000. UN General Assembly, 55th session, agenda item 60(b). (ODM) 2. Ukah V, De silva D et al. Prediction of adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review. *Pregnancy Hypertension* 11 (2018) 115-123 3. Andrietti S, Silva M et al. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jul;48(1):72-9. doi: 10.1002/uog.15812. Epub 2016 4. 5. Aguilar- Cordero MJ, Rivero-Blanco T, Leon-Rios X, Rodriguez-Blanque R, Gil-Montoya JA. Periodontal Disease as a risk factor for complications during pregnancy and childbirth. *JONNPR.* 2018

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE FORMULACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE AFTAS BUCALES (PERIDENT)

**Anabel Torrente 1, Gabriella Russo 1, Ana Leticia Jiménez 1,  
Almudena Gómez 1, Adolfin Ruiz 2**

(1) Inves Biofarm, Granada, España. (2) Departamento de Tecnología  
Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada,  
España.

*Correspondencia: anabel.torrente@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**INTRODUCCIÓN** Las aftas bucales son pequeñas llagas redondas que pueden producirse por una infección viral, estrés, alergias a los alimentos, falta de vitaminas y minerales, cambios hormonales o periodos menstruales. No son contagiosas, y generalmente no se necesita tratamiento cuando son leves. Sin embargo, las aftas grandes o dolorosas requieren atención médica. Los factores de riesgo que desencadenan la aparición de las aftas son:

- Limpieza dental agresiva.
- Pasta dental y enjuagues que contienen dodecilsulfato sódico.
- Enjuagues bucales con el esteroide dexametasona o lidocaína.
- Situaciones de estrés.
- Alimentación: comida picante o muy ácida, bebidas gaseosas y especias, frutas y vegetales como piñas o tomates.
- Enfermedades gastrointestinales como la celiaquía o la enfermedad de Crohn.
- Productos que se apliquen sobre las mucosas.

Actualmente los casos graves de aftas tienen tratamientos muy agresivos, ya sea porque incluyen medicamentos o consisten en tratamientos invasivos (cirugía), o bien su acción está sujeta al grado de retención de

la formulación en el lugar de acción. Por todo ello, se establece la necesidad de desarrollar tratamientos no invasivos que incluyan componentes de demostrada eficacia como rellenos de tejido y que presenten un alto grado de adherencia. INVES BIOFARM posee una larga trayectoria en desarrollo y fabricación de implantes de relleno dérmico a base de componentes biotecnológicos, principalmente ácido hialurónico. Además está especializada en el manejo de proteínas recombinantes, obteniendo una patente para la estabilización de las mismas en medio oleoso. Por este motivo se decide transferir este know-how al desarrollo de formulaciones destinadas a la mucosa bucal.

**OBJETIVO** Desarrollar formulaciones para el tratamiento de enfermedades periodontales y de aftas bucales que mejoren la evolución de dichas alteraciones sin suponer un tratamiento invasivo.

-Investigar las características necesarias de las formulaciones con un alto grado de adhesión.

-Definir los agentes y procesos de encapsulación necesarios para proteger los activos frente a su degradación y prolongar su efecto en el tiempo.

-Determinar la estabilidad de las formulaciones propuestas.

-Incorporar una herramienta tecnológica que permita realizar una gestión integral de todos los procesos de Investigación y Desarrollo, de forma que se garantice la calidad de los procedimientos y se realice un seguimiento de toda la información generada.

**MÉTODOS** Se han desarrollado geles de hialuronato sódico y alginato de sodio, como base de micropartículas. Por otra parte se ha creado una matriz con base HA para su aplicación en encía con propiedades adhesivas para permanecer en el lugar diana y liberar los activos en el tiempo.

**RESULTADOS** Como resultados se han obtenido micropartículas estables para ser incorporadas en formas de administración tópica para el tratamiento de aftas bucales.

**CONCLUSIÓN** Se plantea a futuro un ensayo de eficacia.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## EFICACIA DE REPAIR PLUS Y WIOTECH ACNÉ EN EL TRATAMIENTO DEL ACNÉ INFLAMATORIO

**Andrea Rodríguez(1), Gabriella Russo(1), Mariano Viedma(1),  
Teo Mayayo(1), Jairo Victoria(2)**

(1)Inves Biofarm (2)Programa de Especialización en Dermatología, Facultad  
Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia

*Correspondencia: andrearl0906@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**INTRODUCCIÓN** El acné es una enfermedad común que afecta a casi el 80 % de las personas en algún momento de su vida. Suele presentarse en cara, pecho y espalda. Puede producir lesiones inflamatorias, asociadas a alteraciones en el aspecto exterior, lo cual afecta a la autoestima del paciente.

**OBJETIVO** El objetivo general de este estudio es determinar la eficacia, seguridad y grado de satisfacción de una preparación de ácido hialurónico, factor de crecimiento y caléndula para el tratamiento del acné inflamatorio y cicatrices de acné. REPAIR PLUS<sup>®</sup> y WIOTECH ACNÉ<sup>®</sup>.

**METODOLOGÍA** Se lleva a cabo un ensayo clínico no controlado, con 30 pacientes, 18 hombres de 13 a 30 años y 12 mujeres de 13 a 38 años, con acné inflamatorio activo y cicatrices de acné. En la primera consulta, se tomaron los datos generales, se clasificó el tipo de acné, su severidad y el tipo de cicatrices y su severidad. La duración del tratamiento fue de 3 semanas, con un total de 5 sesiones de tratamiento con REPAIR PLUS<sup>®</sup> empleando un equipo de electroporación, acompañado de un tratamiento domiciliario diario con Wiotech Acné<sup>®</sup>. En cada consulta y antes de cada tratamiento se tomaron fotografías para detectar la mejoría de forma objetiva y clara. Los datos obtenidos fueron clínicamente analizados, con un análisis de tipo analítico.

**RESULTADOS** El tamaño de la muestra fue de 30 pacientes, terminaron 28 pacientes el tratamiento, 6 de ellos con acné de tipo Pápulo-Comedoniano Leve, 18 con acné Pápulo-Comedoniano Moderado, 3 con

acné Pápulo-Pustuloso Moderado y 1 con acné Pápulo-Pustuloso Severo. Tras el tratamiento, 21 de los 28 pacientes presentaron una mejoría del 80% y el 75% tuvieron un alto grado de satisfacción, por la reducción clínica significativa de su acné y la disminución de sus cicatrices, específicamente por la disminución del eritema y la pigmentación, además de encontrar la piel más suave y con un tono brillante.

**DISCUSIÓN** Dos estudios previos han demostrado que el Factor de Crecimiento Epidérmico tópico puede mejorar la apariencia de las cicatrices atróficas del acné, el presente estudio es el más grande realizado según la bibliografía revisada y al encontrar resultados similares se aumentará el tamaño a 50 pacientes como parte importante en el tratamiento del acné y en las cicatrices que esta enfermedad produce.

**CONCLUSIONES** Se ha comprobado la eficacia y seguridad de la preparación de ácido hialurónico, factor de crecimiento y caléndula para el tratamiento del acné inflamatorio. Adicionalmente ninguno de los pacientes que terminaron el estudio reportaron efectos adversos debidos al tratamiento. El estudio ha demostrado que este tipo de tratamiento ayuda a mejorar no solo el acné pápulo comedoniano leve y moderado como enfermedad, sino también las cicatrices tipo Boxcar de leves a moderadas como complicaciones de la misma.

**PALABRAS CLAVE** Acné, ácido Hialurónico, EGF.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **BISPHENOL A IS NOT ASSOCIATED WITH COGNITIVE FUNCTION OR IQ IN SCHOOL-AGE BOYS FROM SPAIN: IS BPA PREDOMINANTLY RELATED TO BEHAVIOR PROBLEMS?**

**Andrea Rodríguez-Carrillo, Vicente Mustieles, Rocío Pérez-Lobato, Iris Reina-Pérez, Fernando Vela-Soria, Francisco Peinado, Irene Calvente, Nicolás Olea, Mariana F. Fernández**

Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Spain.

Biosanitary Research Institute of Granada (ibs.GRANADA), University  
Hospitals of Granada, Spain.

Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health  
(CIBERESP), Spain, 18100.

Department of Radiology and Physical Medicine, School of Medicine, University  
of Granada, Spain

*Correspondencia: andrearc@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Background:** Bisphenol A (BPA) is associated with children's behavior problems. However, few epidemiological studies have also analyzed associations with cognitive function.

**Objective:** To study if urinary BPA concentrations were associated with cognitive traits and intelligence quotient (IQ) among boys.

**Methods:** Urinary BPA concentrations and cognitive function were assessed in 269 boys from the INMA-Granada cohort at 9-11 years of age. Child cognition was evaluated by a trained psychologist using a comprehensive neuropsychological battery of tests. Cross-sectional associations were analyzed using linear regression models.

**Results:** After adjusting for confounders, boys in the third and fourth quartile of BPA concentrations showed better processing speed than boys in the first quartile [ $\beta$ (SE)=5.47(2.02)\*] and [ $\beta$ (SE)=3.57(2.01)\*] respectively, while boys in the third quartile showed better interference [ $\beta$ (SE)=1.56(0.94)\*]

and impulsivity [ $\beta(\text{SE})=-4.19(2.29)^*$ ]. Boys in the fourth quartile showed poorer working memory scores than those in the first quartile [ $\beta(\text{SE})=-1.09(0.50)^*$ ]. However, when creatinine-standardized BPA concentrations were used, all of these previous associations were attenuated.

Conclusions: Our results do not support a consistent association between urinary BPA concentrations and cognitive function or IQ. Although more studies are needed, our findings suggest that BPA could be predominantly associated with children's behavior.

\*Statistically significant (p-value lower than 0.05)



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ASSOCIATIONS BETWEEN METABOLIC SYNDROME AND CHRONIC EXPOSURE TO ORGANOCHLORINE PESTICIDES AND POLYCHLORINATED BIPHENYLS

**Artacho-Cordon F, Jimenez-Diaz I, Reina-Perez I, Mustieles V, Peinado F, Arrebola JP, Olea N, Fernandez MF**

Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Spain.

Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA), Hospitales  
Universitarios de Granada; Spain

University of Granada, Radiology and Physical Medicine Department, Spain

Biomedical Research Centre Network for Epidemiology and Public Health  
(CIBERESP), Spain

*Correspondencia: irisreina@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Introduction:** Metabolic syndrome (MetS) is increasing in both young and adult populations. Beyond lifestyle, accumulation of persistent organic pollutants (POPs) in adipose tissue has been proposed as an additional risk factor.

**Methods:** Adipose tissue samples were collected from 117 patients undergoing a surgical intervention in two hospitals from Southern Spain. Several organochlorine pesticides (OCPs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) were measured to estimate long-term exposure to these compounds. Waist circumference (WC), systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP, respectively), as well as serum glucose, triglycerides and HDL cholesterol were quantified. Participants were classified as MetS+ when they have at least 3 out of 5 MetS components. The association between concentrations of selected POPs and MetS components were examined using both logistic and linear regression analyses.

**Results:** One third of the sample population was male (36.8%) and median age was 44 years. 41 participants (35.0%) showed a clinical diagnosis of MetS. WC was positively correlated with concentrations of all OCPs.

Higher fasting blood glucose levels were related to higher HCB and  $\gamma$ -HCH concentrations, while the rest of OCPs and PCBs were not associated with this MetS component. HCB was inversely associated with HDL cholesterol levels after adjusting for age and gender, while PCB-180 and HDL cholesterol were positively associated. Concentrations of HCB and  $\gamma$ -HCH were borderline correlated with higher triglycerides levels. DBP and SBP levels were positively associated with exposure to HCB and  $\gamma$ -HCH, while PCB-138 was also positively associated with SBP. Both unadjusted and adjusted logistic models for age and gender revealed that exposure to HCB and  $\gamma$ -HCH was related to an increased risk for MetS [ORs (95 %CI) 1.53 (1.22-1.92) and 1.39 (1.10-1.76) respectively;  $p < 0.01$ ]. On the contrary, adipose tissue concentrations of other OCPs and PCBs were not associated with the risk of MetS.

**Conclusions:** Our findings shed light on the ability of long-term accumulated POPs in adipose tissue to increase the risk of MetS components, as well as the risk of MetS. Given the enormous economic cost expenditure derived from MetS patients, the identification of modifiable risk factors is a need for developing preventive public health interventions.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## BIORREFINERÍA DE MICRO- NANOCELULOSAS A PARTIR DE ALPEORUJO

**Autores: Gabriella Russo 1, Mariano Viedma1, Anabel Torrente 1, Rocio Amate 1, Almudena Gómez 1 , Pablo Gómez 2**

(1) Inves Biofarm (2) ACESUR

*Correspondencia: marianoviedma@invesbiofarm.com*

*Modalidad: Póster*

**INTRODUCCIÓN** Más del 80% de las aceitunas que entran a la almazara se convierten en alpeorujo que se transporta a las denominadas orujeras donde se obtiene aceite de orujo mediante extracción con hexano. El orujillo es el subproducto derivado de este proceso de secado y extracción, y se emplea frecuentemente como biomasa para combustión y obtención de bioenergía. Todavía existe un gran margen de mejora en el aprovechamiento de todas las corrientes y residuos generados desde el cultivo hasta la producción del aceite. La principal innovación que incorpora el proyecto es la obtención de micro y nanocelulosas a partir del alpeorujo. **OBJETIVO** Desarrollar nuevos procesos de biorrefinería para la transformación sostenible del alpeorujo en nanocelulosas y compuestos bioactivos, estudiando su incorporación en productos cosméticos, en fertilizantes y biomasa vegetal. El modelo de biorrefinería se puede aplicar a instalaciones como las orujeras y permitiendo de este modo mejorar su viabilidad técnico-económica y ambiental. Sin embargo, este concepto no se ha desarrollado en la práctica en España por lo que el presente proyecto se constituye como una iniciativa pionera. Necesidad de desarrollar polímeros naturales en cosmética La búsqueda de compuestos de origen natural está creciendo exponencialmente debido al aumento de la demanda de productos naturales que sean sostenibles. Investigar nuevas fuentes de material lignocelulósico que provenga de los residuos agroalimentarios es clave para reducir la dependencia de los recursos forestales y por tanto, asegurar la sostenibilidad de dicha producción. Necesidad de microencapsular ingredientes cosméticos con materiales novedosos. Muchos principios

activos usados en cosmética, presentan una tendencia a la oxidación y degradación química. Para esto desde hace años se están desarrollando sistemas de microencapsulados que permiten proteger los activos y liberarlos de manera gradual. El empleo de micro/nanofibras de celulosa, permite reducir su oxidación y a su vez permite mejorar su estabilidad mecánica y química. Además de este proyecto se espera obtener la separación de compuestos polifenólicos derivados de los residuos acuosos durante el proceso de extracción del aceite, y encapsularlos en micro-nanocelulosas.

**MÉTODOS** Búsqueda de compuestos derivados de las celulosas para la encapsulación de polifenoles comerciales como método de ensayo previo. Los componentes empleados han sido chitosán y carboximetilcelulosa. Se ha utilizado la técnica de gelificación iónica.

**RESULTADOS** Los resultados obtenidos fueron partículas con forma esférica.

**CONCLUSIÓN** En base a los resultados obtenidos, el método de síntesis seleccionado resulta adecuado para la obtención de las micropartículas. Siguiendo el siguiente paso del proyecto es incorporar los compuestos polifenólicos a la fórmula y obtener la micro encapsulación de los mismos. Aplicación de la técnica de microencapsulación con los derivados de celulosa sacados del proceso de biorrefinería

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## COHORTE DEL MAULE: MODELO PARA EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES CRÓNICA EN CHILE

**Catterina Ferreccio (1), Sandra Cortés (1,2), Andrea Huidobro (3), Claudia Bambs (1), Pablo Toro (1), Vanessa Van de Wyngard(1), Marco Arrese (1), Paz Cook (1), Juan P. Arrebola (4).**

1) Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDIS). 2) Centro de Desarrollo Urbano Sustentable (CEDEUS). 3) Escuela de Medicina, Universidad Católica del Maule 4) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, España.

*Correspondencia: scortes@med.puc.cl*

*Modalidad: Póster*

**INTRODUCCION** La Cohorte del Maule (MAUCO) es un estudio de cohorte que busca analizar la historia natural de las enfermedades crónicas en la comuna de Molina, Chile (40,000 habitantes), caracterizada por tener las tasas nacionales más altas de enfermedades cardiovasculares y diversos tipos de cáncer, y donde coexisten una mezcla factores de riesgo ambientales y sociales típicos de países subdesarrollados y desarrollados. **OBJETIVOS** El objetivo de MAUCO es evaluar la salud física y mental a nivel clínico y subclínico, junto a una amplia gama de exposiciones asociadas con salud y el envejecimiento saludable. En este trabajo se muestran los primeros resultados preliminares de la medición basal de la cohorte. **MÉTODOS** Población y muestreo: Residentes de Molina de 38 a 74 años de edad. Instrumentos: cuestionario de salud y factor de riesgo validados para la población chilena, evaluación de la condición física, mediciones de la presión arterial, mediciones de la frecuencia cardíaca, pruebas cognitivas. Muestras de orina, saliva y sangre. Mediciones antropométricas, Análisis de bio-impedancia, Prueba de fuerza de agarre, Electrocardiograma, Ecografía hepato-biliar, Examen oral. A partir de la revisión de

registros administrativos de consultas de urgencia y hospitalizaciones se identifican casos de enfermedad cardiovascular y cáncer principalmente. Se realiza seguimiento a los años 2, 5, 7 y 10. **RESULTADOS PRELIMINARES** Un total de 8176 participantes completaron su evaluación basal de salud con edad promedio de 53.5 años. La media de escolaridad fue de 8,8 años. De ellos, el 61.9% era empleado y el 48.6% de los participantes había sido trabajador agrícola. El 86,3% pertenecen al sistema de salud pública. Diferencias significativas entre mujeres y hombres para diabetes (16,6% vs 14,8%), hipertensión (47,1% vs 56,6%), enfermedad cardiovascular (7,0% vs 7,4%). Similares prevalencias se han observado en la subcohorte de trabajadores agrícolas, evidenciando un posible efecto de trabajador sano. Hasta la fecha, 82% de la población tiene su medición basal completa, mientras que de éstos, el 30% ya completó el año 2 de seguimiento. **DISCUSIÓN** El análisis basal y el seguimiento inicial confirman que esta es una población con alto riesgo de enfermedades crónicas. Esta cohorte es única dentro de las que existen en Chile, dado su tamaño, variedad de daños evaluados, su biobanco con estándares internacionales y por ser la única que realizó una medición basal de exposiciones a contaminantes ambientales.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

**MORE WEIGHT, MORE PAIN?  
ASSOCIATION OF BODY MASS INDEX AND  
SOME TISSUE DAMAGE-RELATED  
MARKERS WITH POSTOPERATIVE PAIN.  
THE ROLE OF LACTATE DEHYDROGENASE  
FOR POSTOPERATIVE PAIN PREDICTION**

**Cristina González-Callejas, BSc(1), María Sol Zurita, BSc(1),  
Paola De Castro, BSc(1), Virginia A. Aparicio, PhD 2, Carlos  
De Teresa, PhD, MD 3 and Teresa Nestares, PhD2**

1General Surgery Department, San Cecilio University Hospital, Granada,  
Spain 2Department of Physiology and Institute of Nutrition and Food  
Technology, University of Granada, Granada, Spain. 3Andalusia Center of  
Sport Medicine, Granada, Spain

*Correspondencia: callejascri21@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**ABSTRACT** Objectives: i) To analyse the association of body mass index (BMI) and some plasma tissue damage markers with postoperative pain; ii) To establish a biochemical marker cut-off point able to predict major postoperative pain. Design: Cross-sectional study. Subjects: 96 adult male patients from Southern Spain ( $55\pm 13$  years old) who underwent an inguinal hernioplasty. Methods: Postoperative pain (8 hours after surgery) was assessed through a visual analogic scale. BMI was calculated and medication, alcohol consumption and smoking habit registered. Some plasma tissue damage markers like fibrinogen, lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein, cortisol, creatine kinase and glutamic-pyruvic, glutamic oxaloacetic and gamma-glutamyltransferase transaminases were determined by standard procedures. Results: After adjusting for potential confounders, BMI was not associated with postoperative pain ( $p>0.05$ ). Plasma fibrinogen was associated with greater postoperative pain ( $\beta=0.333$ ,  $p<0.05$ ). Plasma LDH concentration was strongly associated with greater postoperative pain ( $\beta=0.606$ ,  $p<0.001$ ). Alcohol consumption was also

associated with higher postoperative pain ( $\beta=0.212$ ,  $p<0.05$ ). No associations were observed regarding age, tobacco and the rest of tissue damage biochemical markers studied. Plasma LDH concentration was able to discriminate between presence and absence of major postoperative pain (receiver operating characteristic area under the curve=0.655,  $p\leq 0.01$ ). A LDH concentration  $>204$  IU/L was associated to 3 times increased odd ratio of major postoperative pain. Conclusion: Contrary to expectations, greater BMI was not associated with higher postoperative pain. Notwithstanding, the assessment of plasma LDH might provide useful information to predict major postoperative pain, which can help to adjust analgesics, or other kind of pain relief.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## DISFUNCIÓN SEXUAL Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON HIDROSADENITIS SUPURATIVA

Cuenca-Barrales C(1), Ruiz-Villaverde R(1), Molina-Leyva A(2)

(1)Servicio de Dermatología del Hospital Universitario San Cecilio (2)Unidad de Hidrosadenitis Supurativa. Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves

*Correspondencia: carloscuenca1991@gmail.com*

*Modalidad: Oral*

### Introducción

La hidrosadenitis supurativa (HS) es una enfermedad autoinflamatoria crónica caracterizada por brotes de nódulos, abscesos y fístulas de predominio en áreas intertriginosas, que generan dolor, supuración, mal olor y prurito. Múltiples estudios revelan un gran impacto en la calidad de vida. Sin embargo, su impacto en la función sexual ha sido escasamente estudiado. Los objetivos de esta investigación son describir la frecuencia de disfunción sexual (DS) en las mujeres y de disfunción eréctil (DE) en los varones con HS, y explorar los factores clínicos y epidemiológicos potencialmente asociados.

### Pacientes y métodos

Estudio transversal mediante un cuestionario online crowd-sourced en colaboración con la asociación española de enfermos de HS (ASENDHI) entre el 1 y el 31 de marzo de 2018. Se recogieron datos socio-demográficos, biométricos, uso de medicación para otras comorbilidades y diversas características de la enfermedad. La presencia de DS se evaluó mediante el cuestionario validado Female Sexual Function Index-6 (FSFI-6), y la de DE mediante el International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5).

### Resultados

En total, 393 participantes respondieron el cuestionario, 7 de forma incompleta. De los 386 participantes finales, el 79,27% (306) fueron mujeres. La edad media fue 37,81 (9,26) años. Presentaron DS el 51% (IC

95 %: 45 %-57 %) de las mujeres y DE el 60 % (IC 95 %: 49 %-70 %) de los varones. Tras el análisis multivariante, los factores relacionados de forma estadísticamente significativa con DS en mujeres fueron el grado de actividad de la enfermedad, medido mediante la escala Patient's Global Assessment, y las Numeric Rating Scale de supuración y mal olor; la presencia de pareja estable fue un importante factor protector. Por su parte, tras el análisis ajustado, se encontró asociación estadísticamente significativa entre DE y la edad; la presencia de pareja estable nuevamente fue un factor protector.

### **Conclusiones**

Presentamos el estudio con mayor tamaño muestral hasta la fecha sobre sobre disfunción sexual en HS. Existe un importante impacto en la salud sexual de los pacientes con HS, con una alta prevalencia de DS y DE. Los resultados sugieren que la DS en pacientes con HS se debe, al menos en parte, a la actividad de la enfermedad y los síntomas, y resaltan la importancia de un tratamiento adecuado para mejorar su función sexual. La presencia de pareja estable se ha mostrado como un importante factor protector.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **SINDROME COMPARTIMENTAL ABDOMINAL. CUANDO REALIZAR UNA LAPAROTOMÍA DESCOMPRESIVA. LAPAROTOMÍA DE URGENCIAS EN PACIENTES CON PIA ELEVADO**

**De Castro Monedero , Paola,Zurita Saavedra Maria sol.  
Gonzalez Callejas Cristina,Cabrerizo Fernandez Mariajose,  
Gutierrez Sainz Javier, Garde Lecumberris Carlos, Puga  
Fernandez Cristina, Miron Pozo Benito**

Cirugia general y digestiva

*Correspondencia: pdcm23@hotmail.com*

*Modalidad: Póster*

La hipertensión abdominal se define como una medida de la presión intraabdominal elevada y el síndrome compartimental abdominal cuando se asocia a disfunciones orgánicas. El tratamiento quirúrgico en estos casos realizándose una laparotomía descompresiva esta indicada para mejorar el estado hemodinámico. Presentar un caso de síndrome compartimental abdominal y ver las indicaciones de tratamiento con laparotomía descompresiva. Paciente mujer de 76 años con antecedentes personales de HTA, DM tipo II, IVC, gonartrosis e intervenida de hernia discal remitida por el DCCU por dolor intenso lumbar de instauración brusca e inestabilidad hemodinámica con taquipnea e hipotensión. En la exploración abdomen doloroso a la palpación, levemente distendido con peritonismo. Se realiza angioTAC donde se evidencia aneurisma de aorta abdominal infrarrenal roto. Es intervenida colocándose endoprótesis y realizándose by-pass femoro-femoral. El postoperatorio cursa con mala evolución por lo que se interviene a las 24 horas por fuga periprótisis. Continúa con mala evolución con mal estado general, oliguria con vasoactivos a altas dosis y PIA 22 cmH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Es diagnosticada de síndrome compartimental abdominal por lo que se realiza laparotomía descompresiva. El postoperatorio cursa con

mejoría progresiva de la paciente siendo dada de alta a los 15 días del ingreso. La hipertensión abdominal se define como una medida de la presión intraabdominal elevada y el síndrome compartimental abdominal cuando se asocia a disfunciones orgánicas. La cavidad abdominal y el retroperitoneo se comportan como compartimentos estancos por lo que cambios en el volumen de su contenido producen cambios en la presión intraabdominal. El aumento de la misma de forma mantenida tiene repercusiones sobre diferentes sistemas provocando una disminución del flujo sanguíneo a los órganos abdominales y las mucosas de los mismos. Provoca igualmente un aumento de la compresión venosa mesentérica que aumenta el CO<sub>2</sub>, aumento de la permeabilidad de la mucosa y translocación bacteriana. Todo ello desemboca en un fallo multiorgánico. Para evitarlo contamos con medidas terapéuticas encaminadas a disminuir los efectos de la presión intraabdominal como mantener una adecuada PPA mayor de 50 mmHg, tratar los defectos de la coagulación y mejorar la función respiratoria. En cuanto a la descompresión quirúrgica numerosos estudios señalan que es necesario cuando la PIA es mayor de 35 mmHg o mayor de 26mmHg con disfunción orgánica o isquemia o con presiones entre 26 y 35 mmHg que con tratamiento médico no mejoran. Tras la descompresión suelen disminuir las cifras de PIA y mejoran las alteraciones fisiopatológicas con una recuperación de las disfunciones orgánicas variables. La supervivencia tras la descompresión se sitúa entre el 38 y el 71 % destacando una mayor supervivencia cuanto más precozmente se realice. El diagnóstico precoz de la HPA así como del SCA es fundamental para la realización de un tratamiento adecuado.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## IDENTIFICACIÓN DE NECESIDADES PALIATIVAS, FRAGILIDAD, COMPLEJIDAD Y SUPERVIVENCIA PREVISTA EN PACIENTES CRÓNICOS COMPLEJOS

**Esteban-Burgos AA, Montoya-Juárez R, López-Morales M,  
García-Caro MP**

Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada.

*Correspondencia: anaestebanburgos@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**INTRODUCCIÓN:** Los Cuidados Paliativos (CCPP) se definen por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un enfoque que mejora la calidad de vida de pacientes y familias que se enfrentan a enfermedades potencialmente mortales mediante la prevención y el alivio del sufrimiento. En España los CCPP tienen una trayectoria relativamente corta y a pesar de las estrategias gubernamentales, no se ha conseguido ofrecer atención paliativa generalizada a los pacientes crónicos complejos (PCC) debido a dificultades en la detección de las necesidades paliativas. Los PCC presentan enfermedades crónicas con disfunción de órganos o sistemas, o enfermedades oncológicas, junto con criterios de complejidad sanitaria y social. La atención a estos pacientes se caracteriza por la dificultad en su gestión y por la necesidad de aplicarles planes individuales específicos de acuerdo a sus necesidades. Presumiblemente muchos de los PCC presentarán necesidades paliativas, evolucionando la situación a Paciente Crónico Avanzado (PCA) y, según el pronóstico, a Situación de Enfermedad Terminal (SET), requiriendo cada etapa una atención distinta e individualizada.

**JUSTIFICACIÓN:** Existe un gran consenso en la literatura sobre los beneficios que conlleva una identificación precoz de los PCC y PCA. Se ha comprobado que, con una valoración estandarizada de las necesidades paliativas, que los PCC y PCA reciben unos cuidados más individualizados y acceden a los recursos de manera más adecuada. En Andalucía

no existe esta valoración estandarizada y esto provoca que muchos de los pacientes en esta situación se encuentren infradiagnosticados y no reciban los cuidados adecuados. Por lo tanto, una valoración como la que se propone en este estudio, permitirá a los profesionales identificar la situación en la que se encuentran, y movilizar los recursos de cuidados paliativos más adecuados para cada paciente.

**OBJETIVOS:** Identificar las necesidades paliativas, la fragilidad, la complejidad del caso y la complejidad paliativa de PCC en distintos contextos clínicos en Andalucía, así como estimar los PCC que han sido derivados a los recursos necesarios en un año. Secundariamente, comprobar la capacidad pronóstica y la utilidad clínica de los diferentes instrumentos de valoración para el desarrollo de estrategias relacionadas con los cuidados del PCC.

**METODOLOGÍA:** Se plantea un estudio observacional de cohortes multicéntrico en el que se realizará al menos a 420 PCC una valoración inicial y un seguimiento a los 6 y 12 meses de las necesidades paliativas mediante la herramienta NECPAL-ICO-CCOMS©3.1, de la complejidad del caso y de la paliativa mediante el IDC-PAL, del pronóstico mediante PPI, PPS y PROFUND. Las variables de resultado se medirán mediante indicadores específicos para obtener los porcentajes de recursos utilizados durante el periodo de seguimiento.

Este estudio cuenta con el informe favorable del Comité de ética e investigación provincial.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## RESULTADOS DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA NEUMONÍA ZERO.

**Fernández Fernández Rosario, Yuste Ossorio María Eugenia.**

Servicio Medicina Intensiva. Hospital San Cecilio.

*Correspondencia: rosariofdezdez83@gmail.com*

*Modalidad: Oral*

INTRODUCCIÓN NZ es un programa de intervención simultánea entre las UCIs españolas. Consta de un paquete de medidas preventivas. Con este programa, se pretenden reducir a menos de 9 episodios por 1.000 días de ventilación mecánica (dMV). Un grupo de expertos creó una lista de 7 recomendaciones obligatoria y 3 medidas adicionales muy recomendables. OBJETIVOS: Mostrar cómo NZ ha sido implementada en nuestra UCI. Evaluar la validez de las recomendaciones. MATERIAL Y MÉTODOS: - Estudio retrospectivo. 01.04.2011 / 31.12.2015. La fecha límite para la recogida de datos es en 2015 debido a un cambio en la gestión sanitaria granadina donde se fusionaron 2 hospitales, unificando las UCIs. - Campaña educativa con personal de UCI y Anestesiología y Reanimación (120 personas). Entrenando “online.<sup>a</sup> a través del módulo de capacitación del Ministerio de Salud con una duración de 10 horas, curso presencial (2 horas) y prácticas de 7 horas en turnos de trabajo. Evaluación .<sup>o</sup>n línea un diploma emitido por el Ministerio de Salud. - Colaboración con Servicio de Farmacia para preparar solución oral de clorhexidina (2%) para la limpieza oral, solicitamos tubos de la traqueotomía y las cánulas con aspiración subglótica. - Intervención normalizada mediante la aplicación de un conjunto de medidas básicas de cumplimiento obligatorio y otra de medidas específicas (altamente recomendadas) denominadas STOP VAP. Medidas obligatorias: formación adecuada en el manejo de vías respiratorias, control de la presión del neumotaponamiento (> 20 cmH<sub>2</sub>O), higiene bucal cada 6-8 horas, evitar, cuando sea posible, la posición supina a 0

°, reducir la intubación y / o su duración, evitar el cambio programado de tubos, humidificadores y tubos traqueales. Medida altamente recomendada: aspiración intermitente de secreciones subglóticas - Sesión mensual de evaluación de los resultados y refuerzo de las medidas adoptadas para reducir la incidencia de NAVM. RESULTADOS: El colectivo que obtuvo mejor nota en la evaluación fue el de médicos especialistas con un 26.13 de nota media sobre 30, seguidos por enfermería. Aceptación del programa por el 100 % del personal. Evolución tasas NAVM por 1000 dVM: Campaña educacional (01.04.11- 01.06.11): 14.02/ dVM. España 8.48 dVM. 01.06.11 - 01.04.12: 7,28 / dMV. España 7,91 / dMV. 01.04.12-01.04.13: 3.26 / dMV. España 5,59 / dMV. 01.04.13-01.04.14: 6.11 / dMV. España 5.17 / dMV. 01.04.14-01.04.15: 2.71 / dMV. España 5,92 / pMV. DISCUSIÓN Los datos son muy positivos y estimulantes, se ha logrado gracias a los esfuerzos del personal que ha logrado estandarizar y hacer rutinarias las recomendaciones. El aumento de 2013-2014, puede deberse a una caída significativa en el programa de higiene de manos desde la introducción de una nueva solución alcohólica que irritativa. Fue retirada más tarde volviendo a mejorar la tolerancia. Con esto demostramos que la NAVM puede ser drásticamente reducida con STOP NAMV.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **EFICACIA DE UNA FORMULACIÓN DE ÁCIDO HIALURÓNICO (HA) Y EGF EN DEFECTOS PERIODONTALES BLACK HOLES: ESTUDIO PILOTO CONTROLADO**

**Gabriella Russo 1, Javier Sánchez Sánchez 2, Gloria González Pérez 2, Ramón Gutiérrez Sánchez 3, Rocio Amate Marchal 4, Adolfin Ruíz Martínez 1, Elena Sánchez Fernández 2**

(1) Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, University of Granada, Granada, Spain. (2) Department of Oral Surgery, School of Dentistry, University of Granada, Granada, Spain. (3) Department of Statistics, University of Granada, Granada, Spain.

(4) Department R&D of Inves Biofarm, Granada Spain.

*Correspondencia: gabriellarusso@invesbiofarm.com*

*Modalidad: Póster*

**INTRODUCCIÓN:** En torno al 90 % de la población española mayor de 35 años presenta enfermedad periodontal. Afecta a los tejidos de soporte de los dientes, desde la gingivitis hasta su extensión hacia el ligamento periodontal y el hueso adyacente, dando lugar a la aparición de bolsas periodontales y provocando una pérdida ósea y de inserción progresiva. Se caracteriza por la presencia de defectos llamados "black holes".

**MÉTODOS:** Estudio controlado doble ciego en colaboración con la Universidad de Granada y la Clínica Dental de la Doctora E.S.F. tratando 23 pacientes con un producto compuesto por HA y EGF de Inves Biofarm aplicado por electroporación. Duración: 6 meses. Los pacientes entre 18 y 60 años fueron divididos en 2 grupos 1 y 0 de forma aleatoria. El grupo 1 tratado con un gel de HA 1% y el grupo 0 con una emulsión de HA 1% -EGF. Tratamiento de 10 sesiones: 1 sesión cada semana durante 4 semanas, 1 cada 2 semanas durante 2 meses y 1 sesión cada mes durante 2 meses. Se midieron Profundidad de sondaje (PD), pérdida ósea (ACL) con radiografía y pérdida de inserción clínica (CAL).

**RESULTADOS Y DISCUSIONES:** Los pacientes tenían entre 3 y 5 defectos periodontales. El tamaño de la muestra del grupo 0 fue de 41 agujeros negros analizados y 50 para el grupo 1. Se calcularon las diferencias de medias de las muestras de pares para las variables de resultados (PD), (ACL) y (CAL). Se consideraron las diferencias entre los datos iniciales y los datos de 3 meses (llamado I-3P), entre los datos iniciales y los datos de 6 meses (llamado I-6P) y entre los datos de 3 meses y los datos de 6 meses (llamado I-36P). Después de 6 meses, la disminución fue mayor en ambos grupos que después de 3 meses. La disminución de la media de PD (mm) indica la regeneración del periodonto. Hubo disminución de la PD después de ambos tratamientos. Después de 6 meses, la medida de ACL, que indica la regeneración del tejido óseo por lo cual su mejoría se mide con el aumento del área fue más alta que los datos iniciales en ambos tratamientos. La pérdida de inserción clínica (CAL) es el área de los agujeros negros. La regeneración del tejido gingival se calcula con la disminución de CAL. Ambos grupos disminuyen el área de los agujeros negros

**CONCLUSIÓN:** Ambos tratamientos, 1 % de emulsión HA-EGF y 1 % de gel HA aumentan el tejido gingival y óseo.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ASOCIACIONES ENTRE LA INFLAMACIÓN Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS EUROPEOS

**González-Gil EM (1,2,3,4), Nappo A (5), Javier Santabárbara J(1), Wolters M (6), Russo P (5), Aguilera CM (7) y Moreno Aznar L (1,2,3,4)**

(1) GENUD (Growth, Exercise, NUtrition and Development) Research Group, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza, Spain (2) Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2) (3) Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón) (4) Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBn) (5) Institute of Food Sciences, National Research Council, Avellino, Italy (6) Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology - BIPS, Bremen, Germany (7) Department of Biochemistry and Molecular Biology II, Institute of Nutrition and Food Technology, Centre for Biomedical Research, University of Granada, Granada, Spain

*Correspondencia: gonziesther@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

### Introducción

La aterosclerosis se asocia con factores de riesgo ya desde la infancia, aunque los síntomas puedan aparecer mucho más tarde. La proteína C-reactiva (PCR) representa el biomarcador inflamatorio más común y está asociado con adiposidad y marcadores de riesgo desde la infancia. Parece ser que la CRP también está asociada con la resistencia a la insulina incluso en edades tempranas. Por ello, el objetivo de este estudio es valorar la asociación entre la PCR y la resistencia a la insulina en niños Europeos.

### Métodos

2913 niños del estudio IDEFICS se incluyeron en los análisis (1509 niños y 1404 niñas) con edades comprendidas entre 2 y 10 años. Se midieron una serie de variables bioquímicas, entre ellas se valoró la insulina y la glucosa, a partir de la cual se calculó HOMA. La PCR fue categorizada en

tres grupos debido a que muchos sujetos estaban en el límite de detección 0.02 mg/dL. Se realizó análisis de ANCOVA para valorar las medias de HOMA según categoría de CRP, usando el BMI y el sexo como covariable.

#### Resultados

Se encontraron diferencias significativas ( $p$  menor de 0.001) entre las medias de insulina y los grupos de CRP, siendo las medias mayores cuanto mayor es la concentración de la CRP en el grupo total de niños participantes. Media y desviación estándar de HOMA para cada categoría: CRP I,  $0,86 \pm 0,65$ ; CRP II,  $0,91 \pm 0,71$  y CRP III,  $1,05 \pm 1,18$ . En cuanto a las diferencias por edades, las diferencias fueron las mismas tanto en el grupo de 2-6 años ( $p=0.031$ ) como en el grupo de 6-10 años ( $P$  menor de 0.001).

#### Conclusión

Estos resultados sugieren que aquellos niños que presentan CRP elevada tienen, a su vez, un HOMA elevado ya desde edades tempranas. Esto puede ser debido a que ambas condiciones comparten marcadores de riesgos cardío-metabólicos. Por ello la disminución y/o prevención de los factores de riesgo en la infancia es un factor clave para evitar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares futuras.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **PROGRAMAS PREOPERATORIOS EN LA INFANCIA PARA LA REDUCCIÓN DE LA ANSIEDAD: UN META-ANÁLISIS**

**Granados Santiago M, Romero Fernández R, Rodríguez Torres J, López López L, Ortiz Rubio A, Valenza MC.**

Departamento de Fisioterapia, Universidad de Granada

*Correspondencia: mGranados25@correo.ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Introducción** 5 millones de niños al año son sometidos a procedimientos quirúrgicos y casi el 75% experimenta ansiedad preoperatoria [1]. Esto puede generar dolor moderado-intenso en el postoperatorio [2], aumento de la estancia hospitalaria, retrasos al ingresar en el quirófano y menor cooperación del paciente.

**Objetivo** El propósito de esta revisión es evaluar la eficacia de las diferentes intervenciones realizadas para disminuir la ansiedad en población infantil antes de un proceso quirúrgico.

**Metodología** El diseño es una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados entre los años 2013 y 2018 en las bases de datos bibliográficas Pubmed, ScienceDirect y Google Scholar utilizando las palabras clave “preoperative” AND “children” AND “anxiety” AND “interventions”. La escala metodológica JADAD fue empleada para valorar la validez de los estudios.

**Resultados** Trescientos cincuenta y un estudios han sido analizados. De estos solo 7 fueron seleccionados para su revisión. En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos. La aplicación de un programa preoperatorio reduce significativamente la ansiedad en población infantil. La intervención aplicada por Gao 2014 [3] durante la inducción de la anestesia produjo la mayor reducción de la ansiedad frente al cuidado estándar.

**Conclusión** La aplicación de una intervención produce la reducción significativa de la ansiedad durante el preoperatorio de los niños sometidos a cirugía.

- [1] Perry JN, Hooper V, Masiongale J. Reduction of preoperative anxiety in pediatric surgery patients using age-appropriate teaching interventions. *Journal of Perianesthesia Nursing*. 2012; 27: 69-81. doi:10.1016/j.jopan.2012.01.00
- [2] Caumo W, Broenstrub JC, Fialho L, Petry SMG, Brathwat O, Bandeira D, et al. Risk factors for postoperative anxiety in children. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2000; 44: 782-789.
- [3] Xing Lian G, Ying L, Shi T, Dong Quing Z. Effect of interesting games on relief of preoperative anxiety in preschool children. *International Journal of Nursing Sciences*. 2014; 1 (1): 89-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2014.02.0>

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## MENSTRUAL BLOOD AS BIOMARKER OF EXPOSURE TO PARABENS AND BENZOPHENONES IN SPANISH WOMEN ON REPRODUCTIVE AGE

Iribarne-Durán LM (1,2,3,4), Ocón-Hernández O (2,5),  
Fernández MF (1,2,3,4), Barranco E (2,5), Domingo-Piñar S  
(2,5), Olea N (1,2,3,4), Artacho-Cordón F (1,2,3,4)

(1) Centro de Investigación Biomédica (CIBM). Universidad de Granada (2)  
Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada ibs.GRANADA (3)  
CIBERESP – Consorcio de Investigación Biomédica en Red – Epidemiología y  
Salud Pública (4) Departamento de Radiología y Medicina Física. Universidad  
de Granada (5) Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario  
San Cecilio – Departamento de Ginecología. Universidad de Granada.

*Correspondencia: fartacho@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Background:** Until now, there isn't a biological sample that fully characterize the exposure to endocrine disrupting chemicals (EDCs) in humans, such as parabens (PBs) and benzophenones (BPs). These chemicals have been used as conservatives and UV-filters in personal care products and food packaging. Therefore, it is necessary to explore different biological matrices that could offer additional information to the most standardized ones (urine and/or peripheral blood). In this regard, menstrual blood might be a useful non-invasive matrix to evaluate the exposure to PBs and BPs in women on reproductive age. **Aim:** To evaluate the levels of PBs and BPs in menstrual blood, and to identify some socio-demographic, dietary and cosmetic predictors of exposure, in order to explore the biological meaning of menstrual blood as a biomarker of exposure to PBs and BPs. **Material & Methods:** We determined the concentration of 4 PB congeners [methyl- (MeP), ethyl- (EtP), propyl- (PrP) and butyl-paraben (BuP)] and 6 BP congeners [BP-1, BP-2, BP-3, BP-6, BP-8 and OH-BP-4] in menstrual blood samples from 57 healthy

Spanish women on reproductive age. Socio-demographic information, as well as dietary habits and cosmetic use was gathered through an electronic questionnaire that participants filled via internet. Spearman correlations tests were performed, followed by stepwise multivariable linear regression analyses to assess determinants of the exposure. **Results:** Detection frequencies of PBs and BPs ranged from 0.0% to 98.2%. All analysed samples were positive for  $\geq 3$  of the selected xenobiotics, and the majority of samples (n=45, 78.9%) were positive for  $\geq 6$  compounds. MeP and BP-3 were the most frequently detected compounds, with a median concentration of 1.41 and 1.70 ng/mL of menstrual blood, respectively. Age was inversely associated with MeP levels. Regarding dietary habits positive associations were detected between fish consumption and both MeP and BP-6, meat consumption and BP-3, cold meat consumption and BP-1, bread consumption and both BP-1 and OH-BP-4, fruit consumption and EtP and organic food and OH-BP-4. Contrary, an inverse association was found between pasta consumption and EtP, dairy products and BP-6 and pulse consumption and BP-1. Finally, the use of dermal oil and creams were positively associated with BP-3 levels. **Conclusions:** This study reveals for the first time the presence of numerous PBs and BPs in menstrual blood from Spanish women on reproductive age, and the contribution of several dietary and cosmetic patterns to this exposure. These results also shed some light on the information offered by the menstrual blood as a potential biomarker to characterize the exposure to PBs and BPs.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## FUENTES DE EXPOSICIÓN A DISRUPTORES ENDOCRINOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

**Iribarne-Durán LM(1,2,3,4), Fernández MF (1,2,3,4), Freire C (1,2,3,4), Serrano L (2,5), Peña-Caballero M (2,5), Vela-Soria F (1,2,3,4), Olea N (1,2,3,4), Artacho-Cordón F (1,2,3,4)**

(1) Centro de Investigación Biomédica (CIBM). Universidad de Granada (2)

Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada ibs.GRANADA (3)

CIBERESP – Consorcio de Investigación Biomédica en Red – Epidemiología y Salud Pública (4) Departamento de Radiología y Medicina Física. Universidad de Granada (5) Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil Virgen de las

Nieves

*Correspondencia: luzmaria.irdu@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** En Europa, un 8 % de los recién nacidos (RN) presentan bajo peso al nacer, necesitando de cuidados intensivos neonatales (UCIN) por la inmadurez y deficiencias que presentan. En la UCIN están en contacto diario con una amplia variedad de productos en cuya formulación han podido utilizarse compuestos químicos con actividad hormonal [disruptores endocrinos (DEs)].

**Objetivo:** Identificar fuentes de exposición a DEs en la UCIN, analizar la exposición a DEs específicos (Bisfenol A-BPA y Parabenes-PBs), y analizar la actividad hormonal de: (1) algunos dispositivos plásticos, (2) textiles y (3) productos de cuidado personal de uso rutinario en las UCIN.

**Material y Métodos:** Se han testado un total de 23 productos plásticos, 19 productos textiles y 9 cosméticos. Estos materiales se someten a extracción química con tetrahidrofurano, acetato de etilo y/o metanol y los compuestos químicos extraídos se identifican y cuantifican mediante UHPLC-MS/MS. La actividad estrogénica de los extractos son testadas en bioensayos específicos de estrogenicidad (E-SCREEN) y anti-androgenicidad (A-SCREEN).

Resultados: Se han encontrado altas concentraciones de BPA en alguno de los materiales plásticos analizados (llave de tres pasos, 7958.7 ng/g; sonda de alimentación enteral, 329.2ng/g), y menores en otros (catéter umbilical venoso, tubo endotraqueal, alargadera del sistema de infusión intravenoso, guantes estériles, >100 ng/g). En los textiles analizados también se han encontrado concentraciones de BPA (esparadrapo con impresiones gráficas, >600 ng/g); además de MeP (200.9 ng/g). La tetina del chupete (2403.8 E2Eq/g), el esparadrapo con impresiones gráficas (2107.4 E2Eq/g), el sensor del pulsómetro (1400.0 E2Eq/g) y la llave de tres pasos (500 E2Eq/g), son los que presentaron mayor actividad en el ensayo E-Screen; mientras que la tetina del chupete (9,8 ProcEq/g), la llave de tres pasos (5.4 ProcEq/g) y los guantes estériles, la sonda de alimentación enteral y el esparadrapo con impresiones gráficas (>1 ProcEq/g), los activos en el ensayo de anti-androgenicidad.

Conclusión: Las UCIN son una fuente importante de exposición a DEs, que podría tener consecuencias adversas en salud de los RN hospitalizados en ellas.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## IMAGEN CORPORAL CON EL TEST DE SILUETAS DE STRUNKARD Y SU RELACIÓN CON EL ESTADO NUTRICIONAL EN ESTUDIANTES DE EDUCACIÓN SECUNDARIA OBLIGATORIA.

**Isabel Montosa(1) y Mercedes Vernetta(1).**

(1)Departamento Educación Física y Deportiva. Universidad de Granada.

*Correspondencia: isabelmontosa@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** El periodo de la adolescencia es fundamental para afianzar la Imagen Corporal (IC). Por ello, se precisa detectar posibles inquietudes respecto al físico para evitar trastornos alimenticios en este periodo. De ahí, que el objetivo del estudio sea determinar la imagen corporal del alumnado de 3º y 4º de ESO y su relación con el IMC y el perímetro de cintura (PC).

**Metodología:** Estudio descriptivo transversal donde participaron 97 estudiantes (51 chicos y 46 chicas) entre 15 y 17 años. Para determinar la IC se utilizó el test de las nueve siluetas, clasificándolas por categorías en función de la diferencia entre el IMC real y el IMC percibido o deseado. Para conocer el estado nutricional se midió el peso y la altura, obteniéndose el IMC y el PC.

**Resultados:** Los adolescentes presentan un IMC y un PC medio (21,58 kg/m<sup>2</sup> ±4,4 y 73,09cm ±11,02, respectivamente). El 14,8 % se ve mas gruesos que lo que realmente están y el 56,7 % se perciben como realmente son. Un 35,1 % están satisfechos con su silueta, mientras que al 44,3 % le gustaría estar más delgado (39 % chicos y 50 % chicas). Existió correlación entre la silueta percibida y deseada con el IMC y el perímetro de cintura (p<0,01).

**Conclusiones:** Más del la mitad de los estudiantes de 3º y 4º de ESO se perciben en general, como realmente son, existiendo no obstante, un porcentaje elevado de insatisfacción con su imagen corporal, detectándose

adolescentes que se ven más gruesos de lo que realmente son y desearían perder peso, siendo mayor en chicas que en chicos. El IMC y el PC se encuentran dentro de los valores referenciales. Se aconseja que las clases de educación física sirvan como contenido para detectar posibles casos de trastornos de la imagen corporal ya que podrían ser un buen medio para que los hábitos saludables se optimicen y consoliden. En futuras investigaciones se debería la muestra de estudio.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **BIOSAFETY TEST FOR ISOLATED STRAINS OF FUNGI: FUNGAL ENVIRONMENTAL AND HUMAN SAFETY INDEX (FEHSI).**

**Ledezma-Villanueva A (1), Lafeix L (1), Rosa-Masegosa A (1), Benavides A (1), Herrero-Cervera M (1), Calvo C (1), Aranda E (1), Manzanera M (1).**

(1) Instituto Universitario de Investigación del Agua, Universidad de Granada. Granada. Spain

*Correspondencia: ledezma@correo.ugr.es*

*Modalidad: Póster*

The role of fungi in the environment is of paramount importance. Some of them can be of great biotechnology interest. However, prior to their use as biotechnological tools any potential threat to human, animal or plant health should be ruled out.

Based on a previous biosafety test developed for bacteria in our group we have developed a Fungal Environmental and Human Safety Index (FEHSI). To provide an easy-to use and cheap method to replace the use of vertebrate animals, we propose a panel of tests and an evaluation system to reliably determine the biosafety of fungi strains used as biotechnological tools. Based on the results of different tests, we propose a scoring system to evaluate the safety of isolated fungi strains.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **PATRÓN DE COMORBILIDADES Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL EN ESPAÑA. ESTUDIO COMCOR**

**Luque-Fernandez MA (1,2,3), Redondo-Sánchez D (1,3), Rodríguez-Barranco M (1,3,4), Carmona-García MC (5,6,7), Marcos-Gragera R (3,5,6,8), Sánchez MJ (1,3,4)**

(1) Non-Communicable Disease and Cancer Epidemiology Group, Biomedical Research Institute of Granada, University of Granada. (2) Non-Communicable Disease Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, U.K. (3) Biomedical Network Research Centres of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain (4) Andalusian School of Public Health, Granada, Spain (5) Catalan Institute of Oncology, Epidemiology Unit and Girona Cancer Registry, Oncology Coordination Plan, Department of Health, Autonomous Government of Catalonia, Catalan Institute of Oncology, Girona, Spain. (6) Descriptive Epidemiology, Genetics and Cancer Prevention Group, Biomedical Research Institute (IDIBGI), Girona, Spain. (7) Department of Medical Oncology, Catalan Institute of Oncology, Hospital Universitari de Girona Dr Josep Trueta, Girona, Spain. (8) Research Group on Statistics, Econometrics and Health (GRECS), University of Girona, Girona, Spain.

*Correspondencia: mariajose.sanchez.easp@juntadeandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

El cáncer colorrectal es el cáncer más frecuente en España, con 37,172 casos nuevos en el año 2018. Las características del tumor, la salud general del paciente, y las comorbilidades pueden influir en el tratamiento del cáncer y en su pronóstico.

Numerosos estudios han analizado la influencia de las comorbilidades sobre los resultados en salud, pero hay información limitada sobre la frecuencia y distribución de las comorbilidades en pacientes con cáncer colorrectal, particularmente en ancianos, en la población española.

Se ha desarrollado un estudio de cohortes de alta resolución y base poblacional con todos los casos de cáncer colorrectal diagnosticados por primera vez durante 2011 en dos registros poblacionales de cáncer de españoles (Granada y Girona), para describir la frecuencia y distribución de las comorbilidades, según características del paciente (edad, sexo, calidad de vida, hábito tabáquico, e Índice de Masa Corporal), del tumor (localización anatómica, grado de diagnóstico y estadio), y de la atención sanitaria recibida (tipo de admisión hospitalaria, cirugía y tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la cirugía).

Se han caracterizado los factores de riesgo asociados a las comorbilidades más prevalentes en los pacientes, incluyendo demencia y multimorbilidad (la presencia de dos o más comorbilidades).

Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes (23.6%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (17.2%) e insuficiencia cardíaca congestiva (14.5%).

Se observó un patrón particular en el caso de la demencia, que fue la comorbilidad más frecuente en pacientes con 75 años o más. Los pacientes con demencia tuvieron una prevalencia 30% mayor de ser diagnosticados en estadio IV, la mayor prevalencia de admisión hospitalaria por emergencia (33%), y era casi 3 veces más probable que no se les practicase ningún tratamiento quirúrgico.

Los factores asociados con un riesgo más alto de multimorbilidad fueron: 1) edad de 75 años o más; 2) obesidad; 3) sexo masculino; 4) ser fumador actualmente; 5) recibir cirugía más de 60 días después del diagnóstico; 6) no recibir cirugía.

Los pacientes con multimorbilidad de 75 años o más mostraron una mayor prevalencia de admisión hospitalaria de emergencia seguida por cirugía el mismo día de la admisión (37%).

La alta frecuencia de diagnóstico en estadio avanzado (estadio IV) entre pacientes con demencia, así como la alta proporción de pacientes ancianos que no reciben cirugía, son hallazgos significativos que pueden requerir medidas de acción.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **EFECTOS DE UN PROGRAMA INDIVIDUALIZADO DE AUTOMANEJO SOBRE LA DISCAPACIDAD Y EL ESTADO PERCIBIDO DE SALUD EN PACIENTES CON DOLOR CERVICAL CRÓNICO**

**López López L, Granados Santiago M, Romero Fernández R,  
Ariza Mateos MJ, Cabrera Martos I, Valenza MC**

Departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, Granada, España.

*Correspondencia: lauralopez@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Introducción** Los programas de automanejo fueron diseñados para ayudar a los enfermos crónicos a mejorar y facilitar el manejo de su enfermedad. De esta manera, los pacientes son capaces de adquirir las capacidades necesarias para cuidarse, sin necesidad de realizar un excesivo consumo del sistema sanitario. El automanejo ha sido utilizado en numerosas patologías crónicas como la artritis y la diabetes dando resultados positivos. Sin embargo, en una patología tan prevalente como es el dolor cervical crónico aún no ha sido llevado a cabo.

**Objetivo** El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad de un programa de automanejo individualizado sobre la discapacidad y el estado percibido de salud en pacientes con dolor crónico cervical

**Metodología** En este estudio randomizado los pacientes fueron divididos en dos grupos, un grupo experimental que recibió un tratamiento de 4 semanas de fisioterapia y automanejo y un grupo control. Se utilizó el Neck Disability Index para valorar la discapacidad, y la escala visual analógica del EuroQol 5D para evaluar el estado percibido de salud.

**Resultados** Finalmente participaron un total de 52 pacientes. Tras las 4 semanas, el grupo experimental obtuvo mejoras significativas en la discapacidad así como en el estado general de salud (ambas  $p < 0.01$ ) comparado con el grupo control.



Conclusión Nuestros resultados muestran que un programa individualizado de automanejo mejora la discapacidad así como el estado percibido de salud en pacientes con dolor cervical crónico.

Palabras clave Self-management, neck pain, disease management

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## SEGURIDAD EN COSMÉTICA. NANOMATERIALES EMPLEADOS.

**María José Aguilar Cordero<sup>1,2</sup>, Íñigo M<sup>a</sup> Pérez Castillo<sup>2</sup>,  
Agustín Lasserrot Cuadrado<sup>2</sup>, Ximena León Ríos<sup>2</sup>, Jessica  
Noack Segovia<sup>2,3</sup>.**

1 Departamento de enfermería. Facultad de ciencias de la salud. Universidad de Granada. 2 Grupo de investigación CTS 367. 3 Escuela de enfermería. Facultad de ciencias de la salud. Universidad de Santo Tomás. Chile.

*Correspondencia: perezcastilloipc1994@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

Los productos cosméticos constituyen una categoría de productos de especial consideración puesto que pueden poseer propiedades terapéuticas. Esto hace que sea necesario diferenciarlos perfectamente del medicamento para situarlos en su marco regulador correspondiente para lo cual existen guías elaboradas por la propia Comisión Europea. El carácter sanitario de los cosméticos implica la existencia de una regulación por parte de las autoridades que en este caso se desarrolla con el Reglamento Europeo 1223/2009. Dentro del repertorio de ingredientes cosméticos diferenciamos entre los ingredientes macroscópicos y los nanomateriales. Estos últimos son definidos por la normativa de cosméticos como “Material insoluble o biopersistente fabricado intencionalmente que presenta una o más dimensiones externas o una estructura interna del orden de 1 a 100 nm” y estos materiales se adaptan a unos de requisitos de seguridad específicos. En este trabajo se ha analizado la regulación de los productos cosméticos en Europa y España, las guías de evaluación y opiniones elaboradas por los comités técnicos de la Comisión Europea como son el SCCS, JRC destinados a la evaluación de los nanomateriales como ingredientes de productos cosméticos centrándose en sus requisitos de seguridad, así como otros documentos de interés aportados por organizaciones internacionales como son la OECD y la Organización Mundial de la Salud. Los nanomateriales han comenzado a aplicarse en los productos cosméticos con antelación a

otros sectores como es el del medicamento. Esto se debe a que los requisitos de los productos cosméticos son mucho más laxos puesto que no requieren una autorización para su fabricación ni para su comercialización. Los cosméticos están sometidos a un régimen de notificación y aquellos que presenten nanomateriales en su formulación tienen requisitos de notificación adicionales. Las nanopartículas de ZnO y TiO<sub>2</sub> empleadas como filtro UV han demostrado tener una mayor capacidad de atravesar las capas superficiales de la piel cuando esta ha sido dañada por la radiación ultravioleta B. Hace falta aclarar que requisitos son exigidos a los nuevos materiales empleados en productos cosméticos. Esto es labor del SCCS mediante la publicación de las correspondientes guías de requisitos de seguridad. La guía actual no aporta suficientes alternativas a estos ensayos y es necesaria una actualización que incorpore los nuevos avances en técnicas *in vitro*. Como conclusión podemos decir que hace falta crear nanomateriales estandarizados que sirvan de referencia a la hora de analizar las propiedades fisicoquímicas del nanomaterial y de realizar los ensayos toxicológicos así como que se hace patente la necesidad de actualizar los parámetros toxicológicos empleados para la evaluación del riesgo de cualquier ingrediente cosmético pues estos son obtenidos a partir de ensayos *in vivo* cuya realización está prohibida para la evaluación de ingredientes cosméticos.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## TORSIONAL ULTRASOUND ELASTOGRAPHY TO ASSESS PRETERM BIRTH RISK: A CLINICAL PILOT TRIAL

Massó P (1,2), Rus G (1,2,3), Molina FS (1,2), Padilla C (1), Carretero P (1), González O (1), Benítez-Cano E (1), Torres J (3), Muñoz R (3), Melchor JM (2,3), Molina R (3), Callejas A (3), Carvajal MA (4), Riveiro M (3).

(1) University Hospital San Cecilio of Granada, Spain (2) Instituto de Investigación Biosanitaria, Spain (3) Department of Structural Mechanics, University of Granada, Spain (4) Department of Electronics and Computer Architecture, University of Granada, Spain.

*Correspondencia: paloma.massosspa@juntadeandalucia.es*

*Modalidad: Oral*

### Introduction

Quantifying the cervical mechanical functionality is a promising diagnostic tool of preterm birth. It is based on the hypothesis that collagen remodelling during cervical ripening ultimately controls the mechanical ability to dilate [1-4]. Torsional wave elastography is proposed as a technology suited to measure cervical specific geometry, given that shear elastic waves propagate through soft tissue radially and in depth in a cylindrical geometry. Here, a torsion ultrasound transducer is tested on pregnant women to quantify shear stiffness changes on the cervix related to gestational age.

### Material and methods

A clinical pilot trial has been carried out in a total of 42 women at 16-41 weeks of gestation. The study was conducted in University Hospital San Cecilio in Granada (ES). Correlation between cervical stiffness score by torsional waves and gestational age was calculated by the ROC curve. Cronbach's alpha coefficient was carried out to assess the concordance between inter/intra-operator collecting measurements. Maternal and fetal adverse events potentially related to torsional waves, in particular damage on sensitive organs, were audited [5].

### Results

Statistically significant correlation between cervical stiffness and gestational age was found. Cervical measurements taken by the same and by two different observers were reliable and reproducible.

### Discussion

It is feasible to quantify changes of cervical stiffness correlated to gestational age [6]. Torsional waves elastography technique is a valuable tool to provide additional information on the process of cervical effacement to that obtained from Bishop's test and cervical length by conventional ultrasound. A larger study is scheduled to assess the validity of the technique in prediction of preterm birth and success in labor induction.

### References

1. Lindsey C. Carlson, Helen Feltovich, Mark L. Palmeri, Jeremy J. Dahl, Alejandro Munoz del Rio, and Timothy J. Hall. Shear wave speed estimation in the human uterine cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43:452-458, 2014.
2. Kristin M. Myers, Helen Feltovich, Edoardo Mazza, Joy Vink, Michael Bajka, Ronald J. Wapner, Timothy J. Hall, and Michael House. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J. Biomechanics*, 48:1511-1523, 2013.
3. K.M. Myers, A.P. Paskaleva, M. House, and S. Socrate. Mechanical and biochemical properties of human cervical tissue. *Acta Biomaterialia*, 4(1):104-116, 2008.
4. A. Fruscalzo, A. P. Londero, C. Fröhlich, U. Möllmann, and R. Schmitz. Quantitative elastography for cervical stiffness assessment during pregnancy. *BioMed Research International*, 2014.
5. P. Massó, G. Rus, and FS Molina. On the safety of elastography in fetal medicine: A preliminary study of hypoacusia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017.
6. J. Melchor and G. Rus. Torsional ultrasonic transducer computational design optimization. *Ultrasonics*, 54(7):1950-1962, 2014.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## NIVELES DE BISFENOL-A Y FACTORES DETERMINANTES DE LA EXPOSICIÓN EN LA COHORTE EPIC-ESPAÑA.

**Miguel Rodríguez-Barranco (1,2,3), Elena Salamanca-Fernández (1,2,3), Juan Pedro Arrebola (3,4), Fernando Vela (3), Luz M<sup>a</sup> Iribarne-Durán (3,5), Sandra Colorado-Yohar (2,6), Ana Jiménez-Zabala (7,8), Eva Ardanaz (2,9), Nicolás Olea (2,3,5), M<sup>a</sup> José Sánchez (1,2,3)**

(1) Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP), Granada. (2) CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid. (3) Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.Granada), Universidad de Granada (4) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Granada (5) Departamento de Radiología y Medicina Física, Universidad de Granada. (6) Servicio de Epidemiología, Consejería de Salud de la Región de Murcia. IMIB-Arrixaca, Murcia. (7) Subdirección de Salud Pública de Guipúzcoa. (8) Instituto de investigación sanitaria Biodonostia. (9) Instituto de Salud Pública de Navarra, IdiSNA, Pamplona.

*Correspondencia: miguel.rodriguez.barranco.easp@juntadeandalucia.es*

*Modalidad: Oral*

Los disruptores endocrinos son sustancias químicas capaces de interferir en el normal funcionamiento del sistema hormonal. El Bisfenol A (BPA) es un disruptor endocrino y está presente en numerosos productos de uso cotidiano. EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) es un estudio multicéntrico de cohortes prospectivo que realizó el reclutamiento de 41.000 sujetos en España entre 1992 y 1996.

El objetivo del estudio fue determinar la exposición a BPA a través de sus niveles en muestras de suero del reclutamiento de una subcohorte de EPIC-España y estudiar los factores asociados a dicha exposición.

Se seleccionó una subcohorte de 3.553 sujetos de 4 centros EPIC-España (Gipuzkoa, Granada, Murcia y Navarra) que no auto-reportaran enfermedades crónicas y que proporcionaron muestra de sangre. Se recogió información de la dieta en el último año, mediante entrevista personal

con un cuestionario validado de 662 alimentos, medidas antropométricas y variables de estilos de vida.

Los niveles de BPA se midieron en las muestras de suero mediante UHPLC-MS/MS (límite de detección 0,2 ng/ml). Se calcularon medias geométricas e intervalos de confianza (IC) según los factores analizados y se contrastaron las diferencias mediante el test de Kruskal-Wallis. Se usó regresión Tobit multivariante con efecto aleatorio a nivel de provincia sobre los niveles de BPA (ln-transformados), con cada uno de los 17 grupos de alimentos principales (log2-transformados), ajustando por otros factores asociados.

La edad media de los participantes fue 53 años (rango 30-69), y el 49 % eran hombres. De las 3.553 muestras analizadas, el 70 % tuvo valores detectables de BPA, con media geométrica 1,19 ng/ml (IC 95 %: 1,12-1,25). Se observaron diferencias significativas según provincia, con los valores más altos en Granada (1,83 ng/ml) y los más bajos en Gipuzkoa (0,67 ng/ml). Por sexo los porcentajes de detección de BPA fueron similares ( $p=0,56$ ) pero con concentraciones superiores en los hombres (1,27 vs 1,11 ng/ml;  $p=0,01$ ). Se observó una forma de V invertida entre la edad y las concentraciones de BPA, con valores más altos en el grupo de edad central (45-54 años con 1,31 ng/ml). No se observaron diferencias en relación al IMC, nivel educativo y el estatus de fumador o bebedor. En base a los modelos de regresión ajustados por sexo y edad y controlando por provincia, duplicar el consumo de bebidas alcohólicas se asociaba con un 6,5 % de aumento de los niveles de BPA (IC95 %: 1,5 % ; 11,8 %). Por el contrario, un mayor consumo de grasas estuvo asociado a un 16 % menos niveles de BPA en sangre (IC95 %: -27,2 %; -2,6 %).

La exposición a BPA varió según la provincia de residencia, el sexo y la edad, pero no por las características antropométricas o de estilos de vida. En relación a la dieta sólo el consumo de alcohol y grasas mostraron asociación con los niveles de BPA en sangre.

Financiación: ISCIII Exp PI14/00067, PI14/01716, PI14/01880, PI14/00556, Fondos FEDER, AECC

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **DETERMINATION OF BISPHENOL A AND BISPHENOL S CONCENTRATIONS AND ASSESSMENT OF ESTROGEN- AND ANTI-ANDROGEN-LIKE ACTIVITIES IN THERMAL PAPER RECEIPTS FROM BRAZIL, FRANCE, AND SPAIN**

**Molina-Molina JM, Jiménez-Díaz I, Fernández MF, Rodríguez-Carrillo A, Peinado FM, Mustieles V, Reina-Pérez I, Vela-Soria F, Olea N, Freire C.**

(1) Centro de Investigación Biomédica (CIBM). Universidad de Granada. (2) Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada ibs.GRANADA. (3) CIBERESP: Consorcio de Investigación Biomédica en Red en Epidemiología y Salud Pública. (4) Departamento de Radiología y Medicina Física. Universidad de Granada.

*Correspondencia: marieta@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Bisphenol A (BPA) is a high-production-volume chemical with endocrine disrupting properties commonly used as color developer in thermal paper. Concerns about the potential hazards of human BPA exposure have led to the increasing utilization of alternatives such as bisphenol S (BPS) and bisphenol F (BPF).

This study was designed to assess: (i) BPA, BPS, and BPF concentrations in 112 thermal paper receipts from Brazil, France, and Spain by liquid chromatography coupled to mass spectrometry (LC-MS); and (ii) hormone-like activities of these receipts using two receptor-specific bioassays, the E-Screen for (anti-)estrogenicity and PALM luciferase assay for (anti-)androgenicity.

BPA was present in 95.3 % of receipts from Spain, 90.9 % of those from Brazil, and 51.1 % of those from France at concentrations up to 20.27 mg/g of paper. Only two samples from Brazil, two from Spain, and ten from



France had a BPS concentration ranging from 6.46 to 13.29 mg/g; no BPA or BPS was detected in 27.7% of French samples. No BPF was detected in any receipt. Estrogenic activity was observed in all samples from Brazil and Spain and in 74.5% of those from France. Anti-androgenic activity was observed in >90% of samples from Brazil and Spain and in 53.2% of those from France. Only 25.5% of French samples were negative for both estrogenic and anti-androgenic activity. Estrogenic and anti-androgenic activities per gram of paper were up to 1.411  $\mu$ M estradiol (E2) equivalent units (E2eq) and up to 359.5mM procymidone equivalent units (Proceq), respectively. BPA but not BPS concentrations were positively correlated with both estrogenic and antiandrogenic activities. BPA still dominates the thermal paper market in Brazil and Spain, and BPS appears to be one of the main alternatives in France.

There is an urgent need to evaluate the safety of alternatives proposed to replace BPA as developer in thermal printing. The large proportion of samples with hormonal activity calls for the adoption of preventive measures.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## INTERVENCIÓN LOGOPÉDICA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

**Muñoz-Vigueras N, Prados E, López-López L, Granados-Santiago M, Torres-Sánchez I, Valenza MC.**

Departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, Granada, España.

*Correspondencia: nataliamvigueras@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

La prevalencia de los trastornos del habla en pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP) es de entre el 60-80%. La intervención logopédica es una de las opciones elegidas para su tratamiento. El objetivo de esta investigación fue revisar la efectividad de la terapia logopédica en los trastornos del habla en pacientes con EP.

Se realizó una revisión sistemática, siguiendo la guía PRISMA. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: PubMed, Web of Science y Science Direct. Se empleó el modelo PICOS, incluyéndose solo ensayos clínicos aleatorizados donde se evaluará el efecto de una intervención logopédica, comparándola con otras terapias o con un grupo control (GC), en pacientes con EP.

Se analizaron un total de 13 artículos, de los que extrajeron datos referentes a las características de los estudios, las intervenciones y se analizó la calidad metodológica mediante la Escala de Calidad Downs and Black. En tres de los estudios compararon la terapia logopédica estándar con un GC, y con la terapia Lee Silverman Voice Treatment (LSVT-LOUD). En los once estudios restantes compararon esta última terapia, con una terapia respiratoria (TR), un GC, un tratamiento articulatorio (ARTIC), y con dos variantes de la terapia LSVT-LOUD, las terapias LSVT- Online y LSVT- ARTIC.

Los resultados de la variable más evaluada, nivel de presión del sonido mostraron una mejora significativa para pacientes que recibieron la

LSVT-LOUD frente a TR, GC y LSVT-ARTIC. Por otro lado, la terapia logopédica estándar, mostró resultados significativamente superiores frente al GC. No se encontraron diferencias significativas para la comparativa de LSVT-LOUD frente a LSVT-Online. La mayoría de los estudios mostraron una buena calidad metodológica.

En conclusión, la intervención logopédica mejora los parámetros vocales en pacientes con EP, obteniéndose los mejores resultados en los pacientes que reciben LSVT-LOUD.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## VALIDACIÓN EN CHILE DE LA ESCALA DE AUTOEFICACIA EN LACTANCIA MATERNA, ADAPTADA AL CONTEXTO HAITIANO

Noack Segovia J1,2, Sepulveda Obrequé C3, Valenzuela Calderara D3, Villar Mendonza L3, Levet Hernández C1,2

(1)Escuela de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Santo Tomás, Chile

(2)Grupo de Investigación CTS 367. Plan Andaluz de Investigación. Junta de Andalucía (España).

(3)Estudiante de la Escuela de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Santo Tomás, Chile

*Correspondencia: noackjessica1966@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** La lactancia materna es un proceso natural y necesario para un buen desarrollo del bebé. Proporciona igualmente ventajas para la madre. Es el mejor alimento que puede recibir el bebé, pero son muchos los factores que afectan la lactancia materna exclusiva. Algunos modificables y predecibles como por ejemplo la autoeficacia. Esta se define como la confianza en uno mismo en el proceso de amamantamiento. Se ha creado la escala de autoeficacia en la lactancia materna (Breastfeeding Self-Efficacy Scale-Short Form BSES-SF), para poder identificar a las madres con mayor riesgo de abandono de la misma y así desarrollar intervenciones de apoyo a las mujeres lactantes. **Objetivo:** Valorar la escala de autoeficacia BSES - SF adaptada transculturalmente a madres haitianas con residencia en la población norte de la ciudad de Talca, Chile.

**Método:** Se utilizó metodología cualitativa mediante grupos focales. El grupo de estudio estuvo constituido por 30 mujeres haitianas. Se les evaluó mediante una historia clínica completa con antecedentes personales y familiares. También se utilizó la escala autoeficacia BSES - SF **Resultado:** Un 46 % de las mujeres gestantes se encontraban entre los 25 y 29 años. También, el 50 % tenía un nivel académico incompleto. A continuación se

relacionan los ítems de la escala utilizada: 1. Puedo determinar que mi hijo está recibiendo suficiente leche de mi pecho. 2. Puedo enfrentar con éxito el amamantamiento igual como he enfrentado otros desafíos en mi vida. 3. Puedo darle pecho a mi hijo sin necesidad de utilizar fórmulas lácteas (Relleno). 4. Puedo asegurar que mi hijo esta apropiadamente agarrado a mi pecho mientras se alimenta.

5. Puedo manejar a mi bienestar la situación del amamantamiento.

6. Puedo manejar la situación del amamantamiento incluso si mi hijo está llorando.

7. Puedo mantener el deseo de amamantar.

8. Puedo dar pecho cómodamente cuando los miembros de mi familia están presentes.

9. Puedo estar satisfecha con la experiencia de amamantar.

10. Puedo enfrentar el hecho de que la lactancia materna me ocupará tiempo. 11. Puedo terminar de amamantar a mi hijo de un pecho, antes de cambiarlo al otro pecho. 12. Puedo amamantar a mi hijo cada vez que este lo necesite.

13. Puedo cumplir con los requerimientos de amamantamiento de mi hijo.

14. Puedo reconocer cuando mi hijo ha terminado de tomar pecho.

Las modificaciones que se realizaron fueron en el ítem 5, en base a información obtenida por los grupos focales. Se logró la equivalencia semántica, manteniéndose la estructura, secuencia y número de ítems, la que será validada estadísticamente en un próximo estudio. **Conclusiones:** La adaptación transcultural de la escala BSES - SF al contexto haitiano resulta ser semánticamente coherente y de fácil comprensión para la población inmigrante. **Palabras Claves:** Autoeficacia, lactancia materna, escala, madres, haitianas

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## OPORTUNIDADES PARA REDUCIR DEMORAS EN EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER: FACTORES PSICOLÓGICOS ASOCIADOS A LA BÚSQUEDA DE ATENCIÓN MÉDICA

**Petrova D (1,2,3), Okan Y (4), Salamanca-Fernández E (1,2,3),  
Rodríguez-Barranco M (1,2,3), Redondo-Sánchez D (1,2,3),  
López-López D (1,4), Luque-Fernández MA (1,2,3), Sánchez  
M-J (1,2,3)**

(1) Escuela Andaluza de Salud Pública, Registro de Cáncer de Granada

(2) Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.Granada),  
Universidad de Granada

(3) CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid

(4) Centre for Decision Research, Leeds University Business School, Leeds, UK

*Correspondencia: dafina.petrova.ext@juntadeandalucia.es*

*Modalidad: Oral*

Diagnosticar el cáncer en un estadio más precoz podría mejorar la supervivencia y reducir el impacto del tratamiento de cáncer en la calidad de vida. La demora de los pacientes en buscar atención médica por síntomas de cáncer se encuentra entre las principales causas de retraso en el diagnóstico. El objetivo de este estudio fue investigar la relación de la demora de los pacientes con el conocimiento y la interpretación de los síntomas y las creencias sobre el cáncer.

Se hizo una revisión sistemática con meta-análisis según la guía PRISMA. Se incluyeron estudios publicados entre 1990 y 2018, considerando todos los tipos de cáncer. Se consideraron tanto estudios realizados en pacientes recién diagnosticados con cáncer reportando la demora de manera retrospectiva, como estudios en población sana reportando la demora en escenarios hipotéticos. Se analizaron los logORs representando la relación entre 1) la demora y el conocimiento de los síntomas, 2) la demora y la interpretación de los síntomas, y 3) la demora y las creencias sobre el cáncer. Se realizaron meta-análisis basados en modelos de efectos aleatorios.

Se evaluó la calidad metodológica de los estudios y se realizaron diversos análisis de moderación y sensibilidad.

Se localizaron 39 estudios de 18 países diferentes, aunque ninguno fue realizado en territorio español. Los estudios incluyeron 42,354 participantes y trataron varios tipos de cáncer (mama, colon-recto, cabeza y cuello, ovario, piel, cérvix y pulmón). Tanto en estudios con población sana,  $OR=.71$ , 95 % CI [.62, .81], número de estudios  $k=18$ , como en estudios con pacientes,  $OR=.33$ , 95 % CI [.18, .61],  $k=9$ , el conocimiento de los síntomas se asoció a menor probabilidad de demorar la búsqueda de atención médica. El conocimiento de los síntomas mostró un efecto protector más fuerte en estudios realizados en países con más desigualdad de ingresos (indicado por el cociente GINI de la World Bank). Diez estudios mostraron que los pacientes que en algún momento pensaron que los síntomas se podían deber a un cáncer tuvieron una menor probabilidad de demorar la búsqueda de atención médica,  $OR=.51$ , 95 % CI [.30, .87],  $k=10$ . Tanto en estudios con población sana,  $OR=.69$ , 95 % CI [.51, .95],  $k=10$ , como en estudios con pacientes,  $OR=.52$ , 95 % CI [.30, .89],  $k=6$ , las creencias positivas sobre el cáncer (p. ej. que es una enfermedad tratable) se asociaron a una menor probabilidad de demorar la búsqueda de atención médica.

Asumiendo una relación direccional, informar a la población sobre la supervivencia, los avances en el tratamiento y los síntomas de cáncer podría reducir la demora del diagnóstico en los pacientes con cáncer y mejorar su pronóstico. Sin embargo, los estudios sobre la demora en el diagnóstico a nivel nacional son escasos y sería recomendable abrir una línea de investigación que ayude a caracterizar y mejorar la práctica actual en nuestro contexto.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## INTER- AND INTRA-EVALUATOR RELIABILITY OF HEART RATE VARIABILITY DATA PROCESSING BASED ON SHORT-TERM RECORDINGS IN THREE DIFFERENT COHORTS.

**Plaza-Florido A1\***, **Alcantara JMA1\***, **Amaro-Gahete FJ1,2**,  
**Acosta FM1**, **Miguel JH1**, **Mora-Gonzalez J1**, **Ruiz JR1**,  
**Ortega FB1,3**.

1 PROFITH “PROmoting FITness and Health through physical activity”  
Research Group, Department of Physical and Sports Education, Faculty of  
Sport Sciences, University of Granada, Granada, Spain.

2 Department of Medical Physiology, School of Medicine, University of  
Granada, Granada, Spain.

3 Department of Biosciences and Nutrition, Karolinska Institutet, Huddinge,  
Sweden.

*Correspondencia: abeladrianplazaflorido@gmail.com*

*Modalidad: Oral*

Background: Heart rate variability (HRV) is a valid and no invasive indicator of cardiac autonomic nervous system function. However, the processing of short-term HRV depends on several factors that are a potential source of bias. It is possible that short-term HRV shows either different inter- or intra-evaluator reliability and the evidence about this issue is scarce in the literature.

Aims: To study the inter-and intra-evaluator reliability of data processing on short-term HRV parameters in time-and frequency-domain in three different cohorts.

Methods: This study included 3 different cohorts. A sample composed by 107 children with overweight/obesity ( $10.03 \pm 1.13$  years, 58 % boys), the second by 132 young adults ( $22.22 \pm 2.20$  years, 33 % boys) and the third by 73 middle-aged adults ( $53.62 \pm 5.18$  years, 48 % boys) from the ActiveBrains, the ACTIBATE and the FIT-AGEING studies, respectively.



Short-term HRV parameters in time-and frequency-domain were measured with Polar RS800CX®.

Results: the intraclass correlation coefficient (ICC) ranged from 0.822 to 0.989 and from 0.950 to 0.998 for inter-and intra-evaluator reliability, respectively. The coefficient of variation (CV) was lower than 5% and 21.0% for HRV parameters in time- and frequency-domain (inter) and, lower than 4.3% and 13.7% (intra). Limits of agreement of Bland-Altman plots were higher for inter-evaluator analysis compare with intra.

Conclusion: Inter-evaluator reliability of data processing on short-term HRV parameters was lower than intra-evaluator reliability in 3 different cohorts and could elicit significant clinical differences. The data processing of short-term HRV should be performed by the same trained evaluator to obtain consistent HRV parameters.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **EFFECTOS DE UN PROGRAMA DE TERAPIA ACUÁTICA VS PROGRAMA DE EJERCICIOS EN SUELO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LAS MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON ARTROSIS DE RODILLA**

**Romero Fernández R, Rodríguez Torres J, Muñoz Viguera N, Prados Román E, Valenza Demet G, Valenza MC**

Departamento de Fisioterapia. Universidad de Granada

*Correspondencia: ramon-r-f@outlook.es*

*Modalidad: Póster*

**Introducción** La artrosis de rodilla es una patología degenerativa muy prevalente asociada a grandes niveles de discapacidad, dolor y pérdida de la función. Numerosas propuestas terapéuticas han sido planteadas mostrando tasas variables de efectividad. El objetivo de este estudio ha sido comparar los resultados de un programa de terapia acuática contra un programa de ejercicios en suelo en la calidad de vida de las mujeres postmenopáusicas con artrosis de rodilla.

**Metodología** Se seleccionaron mujeres postmenopáusicas con artrosis de rodilla. La calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) para artrosis de rodilla. Se analizaron todas las subescalas de este cuestionario que incluyen: dolor, rigidez y funcionalidad.

**Resultados** Finalmente se evaluaron 54 mujeres con artrosis de rodilla con una media de edad de 73,59 ± 5,44. El cuestionario WOMAC mostró diferencias significativas en las subescalas dolor ( $p=0,009$ ), rigidez ( $p=0,027$ ) y funcionalidad ( $p=0,002$ ) entre los grupos ejercicio acuático y ejercicio en tierra.

**Conclusión** Una intervención de terapia acuática comparada con ejercicios en suelo mostraron que existen diferencias significativas en la calidad de vida a favor del grupo de terapia acuática.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## CONCENTRACIONES DE CADMIO EN TEJIDO ADIPOSO DE UNA COHORTE DE ADULTOS Y SUS FACTORES DETERMINANTES

**Ruth Echeverría(1), Petra Vrhovnik(2), Inmaculada Salcedo-Bellido(1,3,4), Luz María Iribarne-Durán(1), Željka Fiket(5), Francisco Miguel Pérez-Carrascosa(1), Celia Rodríguez-Pérez(6), Sandra Cortés(7), Juan Pedro Arrebola(1,3,4)**

(1) Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Hospitales Universitarios de Granada, España. (2) Slovenian National Building and Civil Engineering Institute (ZAG), Ljubjana, Eslovenia. (3) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Granada, España. (4) CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España. (5) Ruđer Bošković, Division for Marine and Environmental Research, Zagreb, Croacia. (6) Institute of Food and Health, UCD School of Agriculture and Food Science, University College Dublin, Belfield, Irlanda (7) Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

*Correspondencia: jparrebola@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

El cadmio (Cd) está considerado como un elemento persistente y ubicuo. A pesar de que la mayor parte de la población general está expuesta a dosis relativamente bajas, existen controversias acerca de sus posibles efectos adversos sobre la salud a largo plazo. Este estudio se concibió como un primer paso para evaluar la idoneidad del tejido adiposo como matriz biológica para estimar la posible exposición crónica a Cd. Específicamente, el objetivo de este trabajo fue cuantificar los niveles de Cd en muestras de tejido adiposo e identificar sus principales determinantes sociodemográficos, dietéticos y de estilo de vida.

El estudio se realizó sobre una submuestra de la cohorte GraMo constituida por 226 adultos reclutados de dos hospitales públicos de Granada

(España). Los niveles de Cd en tejido adiposo fueron analizados mediante ICP-MS. Las variables independientes se recogieron a través de cuestionarios. Los factores asociados a las concentraciones de Cd se evaluaron mediante regresión lineal multivariante.

Se encontraron niveles detectables de Cd en el tejido adiposo de todos los participantes del estudio, con una concentración media ( $\pm$  desviación estándar) de  $12,66 \pm 18,91$  ng/Kg. Los niveles de Cd aumentaban con la edad ( $\beta=0.014$ ;  $p<0.001$ ), y los hombres mostraron concentraciones más bajas que las mujeres ( $\beta= -0.424$ ;  $p<0.001$ ). El grado de obesidad, medido como índice de masa corporal (IMC), se asoció negativamente con las concentraciones de Cd ( $\beta=-0.038$ ;  $p<0.001$ ). El hábito tabáquico se asoció con un incremento gradual de las concentraciones de Cd en el tejido adiposo ( $\beta$  exfumadores= $0,502$  [ $p<0,001$ ];  $\beta$  fumadores= $0,669$  [ $p<0,001$ ]), y el consumo de  $\geq 2$  huevos/semana se asoció positivamente con las concentraciones de Cd ( $\beta=0,241$ ;  $p=0,025$ ). Además, se observaron niveles más altos de Cd entre los hombres que declararon exposición habitual a pinturas, pero no en las mujeres.

Nuestros resultados son consistentes con las fuentes de Cd conocidas y sugieren otras vías potenciales que podrían ser específicas de la población de estudio. En conjunto, nuestros hallazgos subrayan la posible relevancia del tejido adiposo como matriz biológica para la caracterización de la exposición al Cd, así como para la evaluación de sus implicaciones clínicas a largo plazo, particularmente en patologías relacionadas con la obesidad.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## MELATONINA INDUCE DIFERENCIACIÓN *IN VITRO* E *IN VIVO* DE CÉLULAS MESENQUIMALES DE GRASA INGUINAL DE RATA

**Salagre D, Torices A, Agil A.**

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada  
e Instituto de Neurociencias

*Correspondencia: dsalagres@correo.ugr.es*

*Modalidad: Póster*

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial que afecta a nivel global. Estudios anteriores demuestran que la melatonina disminuye la ganancia de peso a través de mecanismos termogénicos. Los objetivos principales del presente estudio son determinar si la melatonina *in vitro* es capaz de transdiferenciar los adipocitos blancos derivados de células mesenquimales procedentes del tejido adiposo inguinal de rata Zucker en fenotipo beige y comprobar el origen de éstos adipocitos beige tras un tratamiento *in vivo* con melatonina.

Para llevar a cabo este trabajo, se extrajeron células mesenquimales del tejido adiposo blanco inguinal de rata Zucker por digestión con colagenasa y posterior centrifugación y fueron caracterizadas por citometría de flujo (CD73+, CD90+ y CD45-). Posteriormente se indujo la diferenciación usando el kit comercial LONZA que contiene insulina, indometacina, IBMX y dexametasona una vez confluentes, y se caracterizó la diferenciación determinando la acumulación lipídica por tinción con Oil-Red O. Los adipocitos diferenciados fueron tratados con melatonina 50nM durante 24h y por último se lisaron las células y se determinó por Western-Blot las proteínas termogénicas UCP1, CITED1 y PGC1- $\alpha$  obteniendo un aumento en dichas proteínas tras el tratamiento *in vitro* con melatonina con respecto a las células mesenquimales no diferenciadas y los adipocitos no tratados, más notablemente en CITED1 que casi dobla su expresión. Además, se aislaron células mesenquimales de grasa inguinal de 4 grupos de

ratas Zucker (delgadas sin tratar con melatonina (ZL-C), delgadas tratadas (ZL-M), diabéticas y obesas sin tratar con melatonina (ZDF-C) y diabéticas y obesas tratadas (ZDF-M)) y una vez confluentes se procedió a su lisado para la determinación de UCP1 mediante Western-Blot observando que originalmente en las células mesenquimales de las ratas delgadas hay expresión de UCP1 y tras ser tratadas con melatonina, se triplica su expresión; y que las células mesenquimales procedentes de las ratas obesas con diabetes de forma natural no expresan UCP1 y cuando son tratadas con melatonina comienzan a expresarla.

Conclusión: la melatonina *in vitro* induce una parcial transdiferenciación (leve aumento en la expresión de UCP1) de adipocitos blancos a beige, pues se obtiene un aumento significativo en la expresión de CITED1; además, la melatonina *in vivo* induce la diferenciación de células mesenquimales de la grasa inguinal de las ratas obesas diabéticas (aumento significativo en la expresión de UCP1 indicando la diferenciación de la grasa blanca inguinal a beige).

El siguiente paso será extrapolarlo a humanos, donde se contará con grasa de diferentes localizaciones (visceral y subcutánea) de la que se aislarán células mesenquimales para la inducción *in vitro* del browning con melatonina.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## REPRODUCTIVE AND THYROID HORMONES IN RELATION TO PESTICIDE USE IN AN AGRICULTURAL POPULATION IN SOUTHERN BRAZIL

**Santos R (1), Piccoli C (2), Arrebola JP (3,4,5,6), Cremonese C (1), Freire C (3,4,5)**

(1) Centro Universitario da Serra Gaúcha (FSG), Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil (2) Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil (3) Centro de Investigación Biomédica (CIBM). Universidad de Granada (4) Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada ibs.GRANADA (5) CIBERESP – Consorcio de Investigación Biomédica en Red – Epidemiología y Salud Pública (6) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Granada.

*Correspondencia: cfreire@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

This study aimed to assess the association of short- and long-term exposure to pesticides with circulating levels of thyroid and reproductive hormones in an agricultural population in the South of Brazil. Serum specimens from 122 male and female adults residing in small agricultural properties were sampled both in the low and high pesticide use season. A comprehensive questionnaire was used to collect detailed information on recent and cumulative lifetime use of pesticides and other agricultural-related exposures. The difference in serum hormone levels between seasons was assessed by the T-test and Wilcoxon test for paired samples, and associations between pesticide exposure-related variables and hormone values were explored by multivariate linear regression analysis. Levels of total thyroxine (T4) and male testosterone were significantly reduced from the low to high pesticide use season. In the high exposure season, recent use of dithiocarbamate fungicides, not using full personal protection equipment, and use of manual equipment in the last pesticide application was associated with reduced levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), while

recent use of the pyrethroid lambda-cyhalothrin and the fungicide phthalimide was associated with increased luteinizing hormone (LH) in men. We also found associations of lifetime years of agricultural work with reduced male testosterone and of lifetime years of farm work and use of various pesticide classes (i.e. insecticides, herbicides, organophosphate insecticides, dithiocarbamate fungicides, and pyrethroids), mancozeb (fungicide), and paraquat (herbicide) with slight changes in free or total levels of T4 and/or triiodothyronine (T3). Findings suggest that both short- and long-term exposure to agricultural pesticides may alter thyroid hormones and male testosterone levels among farm residents.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## NIVELES DE ESCLEROSTINA EN SUERO Y TEJIDO VASCULAR FEMORAL Y RELACION DE LA CALCIFICACION VASCULAR EN PACIENTES CON Y SIN DIABETES TIPO 2

**Sheila González-Salvatierra (1,2), Cristina García-Fontana (1),  
Francisco Andújar-Vera (1), Manuel Muñoz Torres (1,2,3),  
Beatriz García-Fontana (1,3).**

(1) Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Campus de la Salud. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.GRANADA). Granada, España. (2) Departamento de Medicina. Universidad de Granada. Granada, España. (3) CIBERFES. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.

*Correspondencia: sgsalvatierra@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** La esclerostina es una glicoproteína expresada principalmente por osteocitos, cuya acción es inhibir la formación del hueso. Recientes estudios han mostrado un incremento de niveles de esclerostina en suero de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y eventos cardiovasculares (ECV), sugiriendo un papel adicional de esta proteína a nivel vascular. La hipótesis de que la esclerostina podría ser expresada por células del músculo liso vascular (CMLV) en condiciones de calcificación podría justificar esta elevación. Sin embargo, hay pocos datos a nivel de tejido.

**Objetivo:** Correlación entre los niveles de esclerostina sérica en pacientes no diabéticos y con DM2 con ECV y el nivel de expresión transcripcional e inmunohistoquímico en el tejido vascular femoral de pacientes con DM2 con aterosclerosis y tejido vascular no aterosclerótico de donantes sanos.

**Métodos:** Los niveles de esclerostina sérica se determinaron en 75 sujetos con DM2 y con y sin ECV y en 55 sujetos no diabéticos mediante

un kit de ELISA comercial (Biomedica). La expresión de esclerostina se determinó mediante RT-qPCR a partir de 400 ng de ARN total de 45 secciones de tejido arterial femoral aterosclerótico de sujetos con T2D, así como de controles sanos. La detección inmunohistoquímica de esclerostina se realizó en secciones de tejido vascular parafinado usando anticuerpos específicos anti-esclerostina 1:50 (Sigma Aldrich) y detección cromogénica.

Resultados: Los niveles séricos de esclerostina fueron significativamente más altos en sujetos DM2 con ECV en comparación con los controles. Se observó una mayor expresión de esclerostina a nivel transcripcional e inmunohistoquímico en la arteria femoral aterosclerótica de pacientes con DM2 en comparación con la arteria femoral de controles sanos.

Conclusiones: El aumento de la esclerostina sérica asociada con la ECV en DM2 podría estar relacionado con una mayor expresión de esta proteína por el tejido vascular. Esto sugiere la implicación de la esclerostina en el proceso de calcificación vascular.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## CONCENTRATIONS OF BISPHENOL A AND PARABENS AND ASSESSMENT OF ESTROGEN- AND ANTI-ANDROGEN-LIKE ACTIVITIES IN SOCKS FOR INFANTS AND YOUNG CHILDREN COLLECTED FROM SPAIN

**Vela-Soria F; Artacho F; Iribarne-Duran LM; Molina-Molina JM; Peinado FM; Freire C; Fernández MF; Olea N.**

1 Centro de Investigación Biomédica (CIBM). Universidad de Granada 2 Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada ibs.GRANADA 3 CIBERESP – Consorcio de Investigación Biomédica en Red – Epidemiología y Salud Pública 4 Departamento de Radiología y Medicina Física. Universidad de Granada

*Correspondencia: nolea@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Objectives: 1) To determine the concentrations of bisphenol A (BPA) and parabens in socks for infants and young children collected from Spain, 2) to assess the (anti-)estrogenicity and (anti-)androgenicity of extracts from the socks, and 3) to estimate dermal exposure doses to these chemicals. Methods: Thirty two pairs of socks for infants (1-12 months) and young children (12-48 months) were collected from 3 stores in the city of Granada (Spain). Textile from three different sections of the sock, i.e.: foot, toe, and leg, was cut, leading to a total of 96 samples for chemical analysis. Hormone-like activities were determined in textile samples corresponding to the foot section of sock (32 samples) by using two receptor-specific bioassays, the E-Screen for (anti-)estrogenicity and PALM luciferase assay for (anti-)androgenicity. Chemical concentrations were assessed by store, textile composition (% cotton, polyamide, polyester, and spandex), color, country of origin, and section of the sock analyzed. Results: BPA was present in 90.6% of samples at concentrations ranging from <0.70 to 3736.39

ng/g. BPA levels were 25 times higher in socks from store 1 (low-cost retailer), which had a lower price and a higher cotton content compared to stores 2 (international fast-fashion retailer) and 3 (higher-quality international brand). Ethyl-paraben (EPB) was found in all samples at levels in the range 1.01-9.21 ng/g, methyl-paraben (MPB) in 81 % of samples at levels in the range <0.50-23.82 ng/g, and propyl-paraben (PPB) in 43.7 % of samples at levels in the range <0.40-2.45 ng/g. None of the samples presented butyl-paraben. MPB and EPB levels were higher in socks with lower cotton content, whereas propyl-paraben and total parabens ( $\Sigma$ PPBs) concentrations were higher in socks with higher cotton content. Almost all socks from store 1 (83.3 %) showed estrogenic activity, with values ranging from 48.16 to 6051.49 pM E2eq/g, while only three samples from stores 2 and 3 exhibited estrogenic activity. Six out of 32 socks samples (18.7%), all from store 1, showed anti-androgenic activity ranging from 94.39 to 2988.79  $\mu$ M Proceq/g. The estimated dermal exposure doses to BPA from the use of socks were higher for 36-48 months old children (median: 17.58 pg/kg/day), and dermal exposure doses to  $\Sigma$ PPBs were higher for 24-36 months old children (median: 0.60 pg/kg/day). Conclusions: Our results evidenced, for the first time in Europe, the wide occurrence of BPA and parabens, particularly MPB and EPB, in socks marketed for infants and young children, and suggested that BPA contributes to estrogenic and anti-androgenic activity of socks extracts.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## BISPHENOL A AND ADIPOSITY MEASURES AMONG PERIPUBERTAL BOYS FROM THE INMA-GRANADA COHORT

Vicente Mustieles (1,2,3), Olga Ocón-Hernández (2), Iris Reina-Pérez (1,2), Andrea Rodríguez-Carrillo (1,2), Alicia Olivas-Martínez (1,2), Jose Manuel Molina-Molina (2,3), Carmen Freire (1,2,3), Nicolás Olea (1,2,3), Mariana F. Fernández (1,2,3).

- (1) Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Spain. (2) Biosanitary Research Institute of Granada (ibs.GRANADA), University Hospitals of Granada, Spain. (3) Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health (CIBERESP), 18100, Spain.

*Correspondencia: vmustieles@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Introduction:** Childhood obesity is one of the most serious public health challenges of our times. Although an important body of experimental evidence highlights the obesogenic potential of endocrine disruptors such as bisphenol A (BPA), the epidemiological evidence remains inconclusive and still limited.

**Objective:** To assess associations between urinary BPA concentrations and several adiposity measures among peripubertal boys from the Environment and Childhood (INMA) cohort in Granada, Spain.

**Material and Methods:** BPA concentrations were determined in spot urine samples from 298 boys aged 9-11, and child's weight, height, waist circumference and percentage of body fat mass were evaluated. Overweight/obesity was defined as BMI z-scores  $\geq 85$ th percentile, and abdominal obesity as a waist-to-height ratio (WHtR)  $\geq 0.5$ . Associations were assessed using multivariable linear and logistic regression models.

**Results:** In adjusted models, each natural log-unit increase in urinary BPA concentrations was associated with higher BMI z-scores ( $\beta=0.22$ ; 95 %CI= 0.03, 0.41) and increased odds of overweight/obesity (OR=1.46;

95 %CI= 1.05, 2.05). Children with higher BPA concentrations presented higher WHtR values ( $\beta=0.007$ ; 95 %CI= -0.001, 0.015), and BPA was associated with a higher risk of abdominal obesity (OR=1.45; 95 %CI= 1.03, 2.06). No associations were found with body fat mass.

Conclusions: BPA could exert an obesogenic effect in peripubertal boys, potentially increasing the risk of overweight/obesity, mainly abdominal obesity. However, given our modest sample size and the possibility of reverse causality and residual confounding by dietary habits and lifestyle, these results must be interpreted with caution.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## LA FELICIDAD EN PERSONAS SIN HOGAR

**Yaiza Cano-González, Ana Mária Núñez-Negrillo, Carmen Portillo-Sotelo, Maria Paz García-Caro, Carmen Herrera-Espiñeira.**

Departamento de Enfermería. Universidad de Granada

*Correspondencia: cherrera\_1@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**INTRODUCCION** No hay ninguna sociedad que no se vea afectada por el problema social de la falta de vivienda y múltiples aspectos negativos padecen las personas sin hogar (PSH), entre ellos enfermedades físicas y psicológicas. Casi la mitad de ésta población dicen sentirse feliz pero pocos trabajos han centrado su atención en otros aspectos como su felicidad, limitando de este modo la capacidad de incorporar otras perspectivas y crear intervenciones efectivas. Las personas parecen adaptarse mejor a las cuestiones económicas que a las no económicas y la relación entre ingresos y felicidad resulta relativamente pequeña en comparación con otros factores que contribuyen al bienestar subjetivo entre las personas que viven en condiciones de pobreza.

### OBJETIVOS

1-Conocer el porcentaje de PSH que dicen sentirse felices e infelices.

2-Conocer porcentaje de posibles factores relacionados: variables sociodemográficas y clínicas, si se sienten discriminados, si tienen expectativas de futuro y si se sienten bien consigo mismos.

**METODOLOGIA** Estudio transversal en 14 personas sin hogar en Granada Criterios de inclusión: personas sin hogar en Granada que visitan la Asociación Calor y Café de Octubre de 2017 a Febrero de 2018. Se excluyeron personas con discurso incoherente.

Instrumentos de medida: -Escala de Felicidad de Vázquez. -Cuestionario de variables sociodemográficas, clínicas y factores relacionados con la felicidad .

**RESULTADOS:** Doce son hombres, las edades estuvieron comprendidas entre los 41 y 66 años, dos son extranjero, nueve de ellos dicen tener

mala salud, la mitad se sienten discriminados, el 43% no tienen estudios o solo estudios primarios, la mitad de ellos dicen sentirse felices, once refirieron sentirse bien con ellos mismos y todos tenían expectativas de mejorar en el futuro.

**DISCUSION** Concordante con el estudio de Panadero (2013), la mitad de las PSH dijeron ser infeliz frente al 10% en la población general según el Instituto Nacional de Estadística (2013). Pese a la situación en la que se encuentran las PSH, la mitad se sienten discriminados e infelices y más de la mitad dicen tener mala salud, todos tenían expectativas de mejora y la mayoría se sienten bien con ellos mismos. Es necesario un estudio en profundidad, con abordaje cualitativo, para conocer que aspectos consideran en valor las PSH para sentirse felices.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## PROCTALGIA AGUDA EN PACIENTES CON PATOLOGÍA DÉRMICA.

**Zurita Saavedra MS, González Callejas C, de Castro Monedero P, Cabrerizo Fernández MJ, González Puga C, Garde Lecumberri C, Gutierrez Sainz J, Mirón Pozo J**

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital PTS, Granada.

Unidad de Coloproctología. Avenida de la Ilustración s/n

*Correspondencia: marisolzuritasaaavedra@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

1.Introducción La fisura anal es un desgarró longitudinal doloroso de la mucosa anal. Su etiología es multifactorial. La localización más frecuente es bien en rafe anterior o posterior donde la vascularización es más precaria. Fisuras anales en otras localizaciones y resistentes a tratamiento han de hacernos pensar en etiologías atípicas. 2.Objetivos. Presentamos un caso de fisura anal como manifestación de una enfermedad dermatológica del colágeno diagnosticada durante el estudio de la misma. 3.Material y métodos Paciente de 26 años de edad que acude a Nuestra Consulta por rectorragia y prurito anal así como proctalgia con la defecación de años de evolución. Diagnosticada de fisura anal que no responde a tratamiento. En la exploración se observan tres fisuras anales de localización atípica y con leve hipertonia esfinteriana. Dado el cuadro clínico y mala evolución se decide toma de biopsia que informa de epidermiolisis bullosa. La paciente fue derivada al Servicio de Dermatología para completar estudio y el tratamiento médico adecuado. 4.Resultados La fisura anal es un desgarró longitudinal doloroso de la mucosa anal. Se acompaña de un espasmo doloroso del esfínter anal interno. Este espasmo disminuye el suministro de sangre que junto con el traumatismo en la defecación llevan al desarrollo de la fisura. Se consideran factores etiológicos las heces duras, el estreñimiento, la diarrea crónica y la enfermedad de Crohn. En estos casos las localizaciones más habituales son el rafe anterior y posterior. El tratamiento médico consiste en la aplicación tópica de corticoides, anestésicos locales y laxantes con altas tasas de éxito ( en algunas series de hasta el

90 % ). El uso de pomadas con nitrato de glicerina consigue tasas de curación aún superiores. El tratamiento quirúrgico de elección en fisuras que no responden a tratamiento médico es la esfinterotomía lateral interna con tasas de curación de hasta un 99 %. En el caso de fisuras de localización atípica y que no responden al tratamiento convencional hemos de pensar en otras etiologías como el cáncer anal, la sífilis, el VIH, la tuberculosis, la leucemia y enfermedades del colágeno como la epidermiolisis bullosa en nuestro caso. En estas ocasiones el diagnóstico requiere, en la mayoría de los casos, una biopsia que confirme el mismo. 5. Conclusiones La fisura anal es una patología muy frecuente en nuestro medio. En los casos de localización atípica y resistentes al tratamiento convencional hemos de pensar en otras etiologías como las enfermedades dermatológicas para su correcta evaluación y tratamiento.

# 6. DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## HIGH THROUGHPUT SCREENING (HTS) OF A COLLECTION OF MICROBIAL EXTRACTS AS SOURCE OF NEW ANTIPLASMODIAL NATURAL PRODUCTS

**Annang F (1), Pérez-Moreno G (2), El Aouad N (1),  
Pérez-Victoria I (1), Martín J (1), Crespo G (1), Domingo E  
(1), Cantizani J (1), Sánchez-Carrasco P (1), González I (1),  
González-Menéndez V (1), Tormo JR (1), Ruiz-Pérez LM (1),  
González-Pacanowska D (1), Vicente F (1), Genilloud O (1),  
Reyes F (1)**

(1) Fundación MEDINA, Avenida del Conocimiento 34, 18016-Armilla,  
Granada, Spain

(2) Instituto de Parasitología y Biomedicina “López-Neyra”. CSIC. Avda del  
Conocimiento s/n, 18016-Armilla, Granada, Spain

*Correspondencia: fernando.reyes@medinaandalucia.es*

*Modalidad: Oral*

Malaria is a widespread disease in tropical and subtropical regions and an estimated 3.2 billion people are at the risk of suffering it, with 0.5-1 million deaths reported in 2014. Due to the low variety and structural diversity of antimalarial drugs currently available in the clinic, the increasing number of cases of resistance against these drugs, and the fact that

microbial natural products have not been yet exhaustively explored in the search for new antiparasitic drugs, these compounds offer a valuable source for the discovery of new and interesting hits [1].

With the aim of finding new natural products with antimalarial properties, a subset of 22,000 microbial extracts from the MEDINA collection was screened using a phenotypic HTS based on measurements of *Plasmodium falciparum* lactate dehydrogenase [2]. Active hits were subjected to chemical dereplication using LC-MS and LC-NMR to discard samples containing known antimalarial and/or cytotoxic molecules.

Hits containing potentially new molecules were re-fermented at 1L scale and the compounds responsible for the bioactivity of the extracts were isolated following bioassay-guided processes. Several new natural products with activity in the micromolar range were obtained using this approach, including lasionectrin, MDN-0104, pepstatin K, and two cyclic hexapeptides. Additionally, MDN-0185, a new polycyclic xanthone with potent IC<sub>50</sub> in the nanomolar range against *P. falciparum* 3D7 was also obtained.

The approach used in this work confirms once more that microbial natural products continue to be a rich and underexploited source of novel molecules that might lead to the discovery of new and interesting drugs.

### References

- [1] K. Kaur, M. Jain, T. Kaur, R. Jain. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 3229-3256.
- [2] G. Pérez-Moreno, J. Cantizani, P. Sánchez-Carrasco, L. M. Ruiz-Pérez, J. Martín, N. El Aouad, I. Pérez-Victoria, J. R. Tormo, V. González, I. González, N. de Pedro, F. Reyes, O. Genilloud, F. Vicente, D. González-Pacanowska. *PLoS ONE* 2016; 11, e0145812

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

**LOS TRANSPORTADORES TRYPHRG DE  
PARÁSITOS TRIPANOSOMÁTIDOS  
RESCATAN EL HEMO PROCEDENTE DE LA  
HEMOGLOBINA ENDOCITADA Y SIRVEN  
DE DIANA PARA IDENTIFICAR  
COMPUESTOS TRIPANOCIDAS MEDIANTE  
UN CRIBADO HTS BASADO EN LEVADURA**

**Cabello-Donayre M (1), Cabello-Donayre I (1), Orrego LM (1),  
Campos-Salinas J (1), Martínez-García M (1), Cautain B (2),  
Vicente F (2) y Pérez-Victoria JM (1)**

(1) Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra"(CSIC) (2)  
Fundación MEDINA

*Correspondencia: mariacabellodonayre@gmail.com*

*Modalidad: Oral*

Los parásitos tripanosomátidos son responsables de graves enfermedades olvidadas como la leishmaniasis (*Leishmania spp.*), la enfermedad de Chagas (*Trypanosoma cruzi*) y la enfermedad del sueño (*Trypanosoma brucei*), para las que los tratamientos actuales no son adecuados. Una estrategia atractiva para buscar nuevos fármacos consiste en aprovechar diferencias bioquímicas entre estos organismos y el hombre. Una de estas diferencias reside en el metabolismo del hemo, un grupo prostético que forma parte de proteínas implicadas en muchos procesos fisiológicos esenciales, ya que los tripanosomátidos son auxótrofos para el hemo y necesitan tomarlo del hospedador. Por tanto, las proteínas involucradas en la captación de hemo podrían considerarse atractivas dianas terapéuticas sobre las que dirigir nuevos fármacos.

*T. brucei* obtienen hemo exclusivamente a través de la endocitosis mediada por receptor del complejo haptoglobina-hemoglobina (Hp-Hb) presente en la sangre, mientras que *Leishmania* puede obtener hemo a través de la endocitosis de la Hb o por su captación directa a través un transportador de la familia HRG (LHR1), situado en la membrana plasmática

del parásito. En este trabajo, mostramos que LHR1 y su homólogo en *T. brucei* (TbHRG), también juegan un papel esencial en el rescate del hemo procedente de la Hb endocitada. Estas proteínas se localizan también en el compartimento endolisosomal donde se digiere la Hb, y son responsables de la salida del hemo liberado hasta el citosol. Para demostrarlo, además de sistemas homólogos (*L. major* y *T. brucei*) expresando distintos niveles de los transportadores, hemos usado un sistema heterólogo de levaduras auxótrofas para el hemo (hem1). La expresión de LHR1 y TbHRG en la vacuola digestiva de estas levaduras les permite crecer en presencia de bajas concentraciones de Hb exógena, al importar el hemo liberado en este organelo hasta el citosol. Finalmente, hemos comprobado que estas proteínas son esenciales en ambos parásitos. Como además tienen un grado de similitud muy bajo con su ortólogo humano, podrían suponer una nueva diana de actuación para la lucha contra estas enfermedades.

Para explotar esta posibilidad, hemos aprovechado este sistema de expresión en levadura para desarrollar un test de cribado HTS dirigido a diana pero dentro de un contexto celular. Para ello, las levaduras  $\Delta$ hem1 expresando los transportadores de parásitos se crecieron en presencia de Hb y de un compuesto que, si inhibe a los transportadores, impide el crecimiento de la levadura y su actividad catalasa, una hemoproteína usada como reportera de los niveles citosólicos de hemo. Hemos validado este ensayo utilizando una colección de fármacos de reposición y hemos identificado varios inhibidores que han mostrado actividad sobre *T. brucei* y *Leishmania* en el orden nanomolar. Como esta familia de transportadores HRG está presente en otros patógenos, este sistema podría utilizarse para identificar fármacos frente a otras patologías.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## INVESTIGATION OF THE POTENTIAL OF 8-ANILINONAPHTHALENE-1-SULFONIC ACID AS LEAD COMPOUND FOR THE DEVELOPMENT OF HIV-1 FUSION INHIBITORS DIRECTED TO GP41.

**Cano-Muñoz Mario (1), Jurado Samuel (1), Cámara-Artigas Ana (2), Morel Bertrand (1), Conejero-Lara Francisco (1).**

(1): Departamento de Química Física e Instituto de Biotecnología, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, 18071 Granada, Spain;

(2): Department of Chemistry and Physics, Agrifood Campus of International Excellence (ceiA3), University of Almería, 04120 Almería, Spain.

*Correspondencia: mariocano@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

During HIV-1 infection, the envelope subunit gp41 mediates fusion between viral and host cell membranes. This process is driven by gp41 folding into a highly-stable trimer of helical hairpins formed by the interaction between N-terminal (NHR) and C-terminal (CHR) heptad-repeat regions. In this interaction a **hydrophobic pocket** on the NHR surface reveals to be of high importance and its occupancy interferes with the NHR-CHR interaction of gp41. Accordingly, small-molecules binding the hydrophobic pocket constitute promising therapeutics against HIV-1 infection. In our previous work (1), we rationally designed and engineered single-chain protein constructs that accurately mimic the NHR coiled-coil surface. These three-helix protein constructs (named covNHR) show high structural stability and solubility, bind the CHR region of gp41 with high affinity and possess nanomolar in vitro inhibitory activity for a variety of HIV-1 strains. 8-Anilinonaphthalene-1-sulfonic acid (ANS) is a fluorescent probe that binds to solvent-exposed hydrophobic patches in proteins and is widely used to characterize exposed hydrophobicity and partial unfolding or misfolding in proteins. Here, we investigate whether ANS can interact with our covNHR protein used as structural mimic of the gp41

NHR region. Binding of ANS to our covNHR protein (**covNHR-VQ**) was measured by Near-UV Circular Dichroism and Fluorescence. Isothermal Titration Calorimetry (ITC) experiments indicate direct binding between ANS and covNHR-VQ with a 1:1 stoichiometry and a KD of 5  $\mu$ M. The mode of binding was assessed using molecular docking using the X-ray structure of covNHR-VQ and the results show that ANS binds within the NHR hydrophobic pocket also revealing that protein-ligand interactions share common characteristics with known small-molecule inhibitors. Molecular docking results were validated using 100 ns Molecular Dynamics simulations that show the stability of the docking pose through the entire simulation time. These results indicate that ANS is capable of binding to the NHR hydrophobic pocket with moderate affinity and therefore, ANS and its derivatives constitute promising lead compounds to inhibit the NHR-CHR interaction. ANS displacement, as a fluorescent probe, can also serve as tool for High Troughput Screening (HTS) using covNHR-VQ as structural mimic of gp41.

(1) Crespillo, S. et al., Single-chain protein mimetics of the N-terminal heptad-repeat region of gp41 with potential as anti-HIV-1 drugs, PNAS 111 (51), 18207-18212.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## NEW ANALOGUES OF NOSOKOMYCIN AND POLYCYCLIC XANTHONES WITH ANTIBACTERIAL PROPERTIES FROM MEDINA'S ACTINOMYCETES COLLECTION

**Daniel Carretero-Molina, Francisco Javier Ortiz-López,  
Caridad Díaz, Mercedes de la Cruz, Ignacio González,  
Fernando Reyes, Francisca Vicente, Olga Genilloud.**

Fundación MEDINA, Centro de Excelencia en Investigación de Medicamentos  
Innovadores en Andalucía. 18016 Granada, Spain.

*Correspondencia: daniel.carretero@medinaandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

The prevalence of multi-drug resistant pathogenic microorganisms, especially Gram-negative bacteria, is already a serious global threat. The wide spread increase of bacterial resistance towards conventional antibiotics makes necessary to address this urgent clinical need and encourages the exploration of novel antimicrobial molecules.

The IIMENA project ([www.iimena.org](http://www.iimena.org)) aims to integrate state-of-the-art screening technologies, bioinformatics and metabolic engineering approaches in order to identify and characterize novel secondary metabolites from actinomycetes, which can become lead-candidates for antibiotic drug development [1]. As a partner of this project, MEDINA is combining smart antibacterial screening and compound dereplication strategies [2] in order to identify new talented producer strains able to biosynthesize promising antibiotics. Candidate compounds with the desired antimicrobial profile will be subjected to pre-clinical testing to evaluate their potential as novel antibiotic leads.

As a result of this work with an initial set of antimicrobial extracts, different new natural products with antibacterial activities have been isolated and structurally characterized from MEDINA's actinomycetes collection, including two new polycyclic xanthenes and one new nosokomycin member with an unusual lipidic moiety. The structures of these new molecules were

established on the basis of MS/MS fragmentation and 2D-NMR spectroscopic data.

Antibacterial activities of these new natural products were evaluated against Gram-negative bacteria *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. Some of these compounds displayed significant bioactivities with MIC values in the low micromolar range.

These new antibacterial agents isolated from MEDINA's microbial collection highlight the importance of natural products as a source of potential new antibiotic lead candidates.

#### References

- [1] O. Genilloud. *Nat Prod Rep*, 2017, 34, 1203-1232.
- [2] I. Pérez-Victoria, J. Martín, F. Reyes. *Planta Med.*, 2016, 82, 857-871.

Acknowledgments: Research reported in this communication is part of the IIMENA project which is supported by Novo Nordisk Foundation (NNF).

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ENCAPSULACIÓN DE NANOPARTÍCULAS MESOPOROSAS DE SÍLICE CON IBUPROFENO**

**Elena Ortega, Sebastián Peralta, Herminia Castán, M  
Encarnación Morales.**

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad  
de Granada.

*Correspondencia: eortegam15@hotmail.com*

*Modalidad: Póster*

Son múltiples los órganos que se pueden ver afectados y manifestar su mal funcionamiento con una reacción de dolor. Pero sea cual sea el tipo de dolor al que nos exponemos, siempre se va a elegir como primera opción terapéutica los analgésicos por excelencia, los AINE (antiinflamatorios no esteroideos). En este grupo se incluyen gran cantidad de principios activos, muy diversos, aunque todos comparten sus acciones farmacológicas entre las que se destacan: antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Pertenecen a los fármacos más utilizados a nivel mundial, y en España destacan entre los 15 grupos de medicamentos más utilizados. Tenemos una patología muy frecuente, pero que a su vez dispone de un gran abanico de opciones terapéuticas, y que, además, algunos de ellos son bastante seguros ya que se administran a bebés desde los primeros meses de vida. El problema se encuentra en los inconvenientes que presentan los principios activos de este grupo (falta de selectividad, eliminación rápida del organismo, daño gástrico...) y que a pesar de estos y muchos más problemas siguen siendo de los medicamentos más utilizados.

Con el objetivo de mejorar la administración de este tipo de medicamentos, la Tecnología Farmacéutica ha permitido el desarrollo de diferentes sistemas nanométricos que contienen el principio activo (moléculas o fragmentos de moléculas) en su interior comportándose como un vehículo capaz de transportarlo. De este modo, permiten que el fármaco que lleva

asociado pueda atravesar las diferentes barreras biológicas del organismo lo cual no se podría realizar con los convencionales sistemas de liberación ya que en éstos son fundamentalmente las propiedades fisicoquímicas las que condicionan su absorción y biodistribución. En el póster se representa la síntesis de nanopartículas mesoporosas de silicio por el método modificado sol-gel y la encapsulación exitosa de ibuprofeno.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## OPTIMIZATION OF A FLUORESCENCE ASSAY AS A TOOL TO EVALUATE A NEW SERIES OF CD44 INHIBITORS AS ANTITUMORAL COMPOUNDS

**Espejo JM (1, 2), Cano V (2), Conejo A (1), Sánchez RM (1, 2).**

(1) Department of Pharmaceutical and Organic Chemistry, University of Granada, Faculty of Pharmacy, c/ Campus of Cartuja s/n, 18071 Granada (Spain).

(2) Pfizer-University of Granada-Junta de Andalucía-Centre for Genomics and Oncological Research, P. T. Ciencias de la Salud, Avda. de la Ilustración 114 18016 Granada (Spain).

*Correspondencia: jmespejo@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Hyaluronic acid (HA), initially perceived only as an inert component of connective tissue, it is now known to be involved in multiple signaling pathways, including those implicated in cancer pathogenesis and progression<sup>1</sup>.

The regulation of interactions of HA with its HA-binding proteins, hyaladherins, is crucial for fundamental physiological processes, but also for pathological conditions in which HA affects cell proliferation, migration and differentiation. The transmembrane glycoprotein CD44 is encoded by a single gene which is expressed on the majority of cells (including several tumor cells) and is a main HA-binding receptor. CD44 has been shown to mediate cell - cell and cell - Extracellular matrix (ECM) interactions and contribute growth and metastasis of some tumors.

HA-CD44 interaction promotes multiple signalling pathways leading to cancer cell growth, adhesion, migration, invasion and metastasis. Then, targeting CD44 presents a very promising approach against HA-induced tumourigenesis<sup>2</sup>.

Anti-CD44 antibodies have shown to interrupt HA-CD44 interaction, however, a clinical trial initiated to study the utility of them in chemotherapy was stopped due to toxicity<sup>3</sup>.

Recently, the first nonglycosidic small molecules inhibitors of CD44 were described. Using biophysical binding assays, fragment screening, and crystallographic characterization, an inducible pocket adjacent to the HA binding groove was discovered. Interactions of fragment combination and structure-driven design have established the tetrahydroisoquinoline (THIQ) scaffold as an attractive starting point for lead optimization<sup>4</sup>.

Taking the THIQ scaffold as the lead, we have designed, synthesized and characterized a novel series of THIQ derivatives. The evaluation of these compounds as inhibitors of HA-CD44 interaction is the next step of this project. For this purpose, mRNA levels of CD44 of different tumor cell lines have been measured by RT-PCR to select the best cell line model. Based on these results, we have selected the breast cancer MCF7 cell line as model for evaluation of CD44 inhibitors. Currently, we are carrying out the optimization of HA-CD44 assay. Using HA fluorescently labeled (HA-FITC) we have study the HA-CD44 interaction by flow cytometry. This assay will allow us to test the inhibitory profile of our compounds in next stages.

(1) Okuda H, Kobayashi A, Xia B et al., *Cancer Res.*, **2012**, 72, 537-547.

(2) Misra S, Heldin P, Hascall V, Karamanos N et al., *FEBS J.*, **2011**, 278, 1429-1443.

(3) Riechelmann H, Sauter A, Golze W., *Oral Oncol.*, **2008**, 44, 823-829.

(4) Liu LK, Finzel BC. *J., Med. Chem.*, **2014**, 57, 2714-2725.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## DRUG DISCOVERY IN TROPICAL DISEASES: MICROBIAL EXTRACTS COLLECTIONS AS A READY SOURCE OF NEW POTENT ANTIPARASITIC NATURAL COMPOUNDS

**F Annang (1), G Pérez-Moreno (2) , I Pérez-Victoria (1), J Martín (1), C Bosch-Navarrete (2), L Ruiz-Pérez (2), O Genilloud (1), F Reyes (1), F Vicente (1) , D González-Pacanowska (2).**

(1) Fundación MEDINA, Avenida del Conocimiento 34, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, 18016 Armilla, Granada, España.

(2) Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra", Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Avda. del Conocimiento s/n, 18016, Armilla, Granada, España.

*Correspondencia: freddie.annang@medinaandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

Tropical diseases such as malaria, Chagas, leishmaniasis and sleeping sickness remain global health issues that affect about half of the world's population. These four parasitic protozoan diseases are responsible for the death of hundreds of thousands of people per year and also cause untold suffering in millions of others living in the world's poorest tropical regions. With persisting problems of resistance, toxicity and cumbersome administration of current drugs against these protozoan diseases (most of the drugs are outdated), there is an urgent need for the discovery of next-generation antiprotozoal compounds against such debilitating diseases. Natural products have historically provided novel chemical scaffolds from which potent antiprotozoal drugs have been developed. Herein we report the establishment of a tropical disease drug discovery platform at MEDINA/IPBLN-CSIC and the potential use of this platform in the screening of the over 130,000 microbial extracts included in Fundación MEDINA's collection. We also report the exciting new compounds that have

already been discovered from the screening of a small subset of our extracts collection and the potential chemotherapeutical applications of the compounds discovered so far.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## FUNDACION MEDINA AN OFFICIAL PARTNER SITE OF EU-OPENSREEN

**Francisca Vicente, Fernando Reyes, Olga Genilloud**

Fundación MEDINA, Centro de Excelencia en Investigación de Medicamentos  
Innovadores en Andalucía. Parque Tecnológico Ciencias de la Salud, Avd.

Conocimiento 34, 18016 Granada, España

*Correspondencia: francisca.vicente@medinaandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

Fundación MEDINA (MEDicamentos INnovadores en Andalucía) is one of the high throughput screening centers of EU-OPENSREEN-ERIC, the new infrastructure officially announced on March 21, 2018 by the European Official Journal of the EU as European Research Infrastructure (ERIC), a transnational infrastructure established after an extensive selection process by the members countries and the European Research Forum for Research Infrastructures (ESFRI).

EU-OPENSREEN is a consortium of 24 research organizations involving screening and chemistry centers from seven funding member states (the Czech Republic, Finland, Germany, Latvia, Norway, Poland and Spain) and one international research organization (EMBL). Under the coordination of the Berlin central office (Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie, FMP), EU-OPENSREEN integrates a network of high capacity screening centers and a library of 140.000 commercial compounds. EU-OPENSREEN main objective is the establishment of a research infrastructure responding to the needs of European academic institutes, biotech companies and industry, looking forward to advancing research in chemical biology and promote drug discovery. EU-OPENSREEN offers the access to a network of European leading screening platforms and medicinal chemistry centers and to a common compound library.

As funding member state Spain contributes with three screening center nodes including, in addition to FUNDACIÓN MEDINA in Granada, the Centro de Investigación Príncipe Felipe in Valencia (CIPF), and the Universidad de Santiago de Compostela (USC). FUNDACIÓN MEDINA

is one of the high capacity screening centers in Europe, and an international reference for the discovery of new drugs from microbial natural and synthetic products. MEDINA develops research programs focused on new drugs for infectious diseases (including tuberculosis and tropical diseases), cancer and neurodegenerative diseases as well as new metabolomic biomarkers. In addition, MEDINA is a Node of the Spanish Network for Drug Discovery (REDEFAR) operating under the USC coordination and MINECO funding.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## DISCOVERY OF MDN-0207, A NOVEL GLYCOSYLATED LANTHIPEPTIDE WITH UNUSUAL CELL WALL MODE OF ACTION

**Francisco Javier Ortiz-López(1), Daniel Carretero-Molina(1),  
Jesús Martín(1), Mercedes de la Cruz(1), Marina Sánchez(1),  
Caridad Díaz(1), Ignacio González(1), Maria-Isabel  
Morosini(2), Francisca Vicente(1), Fernando Reyes(1), Julia  
Deisinger(3), Anna Müller(3,4) Tanja Schneider(3,4), Olga  
Genilloud(1).**

(1)Fundación MEDINA, Centro de Excelencia en Investigación de  
Medicamentos Innovadores en Andalucía. PTS, Avda. del Conocimiento 34,  
Armillá, Granada, Spain (2)Hospital Universitario Ramón y Cajal. Ctra. De  
Colmenar Viejo, km. 9,100, 28034 Madrid, Spain (3)Institute for  
Pharmaceutical Microbiology. University of Bonn, Germany. (4)DZIF, German  
Center for Infectious Research, partner site Bonn-Cologne, Bonn, Germany  
*Correspondencia: javier.ortiz@medinaandalucia.es*

*Modalidad: Oral*

Lanthipeptides are a major class of ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides (RiPPs) characterized by the presence of amino acids lanthionine (Lan) and methyllanthionine (MeLan).

As part of our antibiotic discovery programs from microbial sources, we have isolated and structurally characterized a novel glycosylated lanthipeptide, MDN-0207, from a strain of *Streptomyces cacaoi* from MEDINA's culture collection. This new lanthipeptide contains 23 amino acids and presents unprecedented structural features, such as an unusually high number of D-amino acids and a glycosylated tyrosine residue carrying a non-previously reported disaccharide. Structural elucidation of the new lanthipeptide was carried out through a combination of HRMS/MS, NMR analysis, exploratory chemistry and genome mining.

MDN-0207 shows significant antibacterial activity against a panel of gram-positive human pathogens, with potent bioactivities (MIC 0.5 ug/mL)

against MRSA and moderate activity against a clinical isolate of *Clostridium difficile* (MIC 4 ug/mL).

Gene expression bioreporters for cell wall, DNA, RNA and protein synthesis suggested major pathways affected. Preliminary mode of action results clearly show that MDN-0207, interferes with the Lipid II biosynthesis cycle, and does not behave as a classical Lipid II binder. Furthermore, MDN-0207 does not inhibit in vitro Lipid II biosynthesis and in contrast to vancomycin, no inhibition of a late peptidoglycan biosynthesis step is observed, since no accumulation of UDP-MurNAc-pentapeptide occurs. These preliminary results suggest an unusual mode of action related with cell wall biosynthesis and a lipid II cycle interference that is being further investigated.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## MULTICELULAR TUMOR SPHEROIDS (MCTS) - A POWERFUL TOOL IN DRUG DISCOVERY SCREENING PROCESS

**Franciskovic M, Ramos C, Genilloud O and Vicente F**

Fundación MEDINA. Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Av del  
Conocimiento, 34. Granada. Spain

*Correspondencia: fra.maki@hotmail.com*

*Modalidad: Póster*

Cancer remains a leading cause of death worldwide in spite of numerous efforts made in the anticancer drug discovery. One of the reasons for the lack of new therapeutics could be the inefficient drug discovery models using a classic two-dimensional (2D) cell culture, since it cannot recreate *in vivo* conditions such as cell-cell interactions and gradients of oxygen, nutrients, metabolites, and soluble signals, thus creating heterogeneous cell populations. Therefore, overwhelming number of promising anticancer agents from 2D models often resulted in no activity when studied in *in vivo*. These discrepancies suggested the need of developing high throughput *in vitro* tumor models which simulate more closely the *in vivo* conditions. Precisely that has been achieved with three-dimensional (3D) tumor cell culturing. Spheroids capture the complexity of solid tumors and its concentric arrangement of heterogeneous cell populations, essential for tumor growth and resistance.

MEDINA's main objective is to discover molecules with attractive biological and chemical properties as well as other therapeutic approaches suitable to industrial exploitation. With the aim to increase the Screening Drug Discovery tools in MEDINA, the spheroids were introduced into the antitumor drug screening process since they mimic *in vivo* physiology incomparably better than the standard 2D culturing. In this way, the results obtained *in vitro* will have higher probability to translate to clinical trials.

In order to evaluate spheroid viability and determine cytotoxicity of the potential antitumor drugs, two approaches have been established. First,

the high-throughput method for measuring the live/death cell ratio using resazurin assay as a primary screening. Once the antitumor activity is observed, the next step is to confirm it in an image-based secondary assay. To that purpose a three-dye staining method has been introduced that provides an insight in the mechanism of cytotoxicity. As an indicator of the live/proliferating cells, Calcein AM has been used, propidium iodide marking the dead cells and Hoechst as counter stain for the nuclei. Applying this method, we are able to distinguish active compounds that kill the tumor cells within the spheroid, other compounds that disintegrate the spheroid/tumor as well as others that reduce the spheroid size; all of them suggesting different mode of action. These findings about the different antitumor effects could not have been obtained with the classic monolayer (2D) culturing and indicate the importance of the three-dimensional (3D) tumor cell culturing as a crucial tool in the anticancer drug discovery.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

**ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF  
ACTINOMYCETES ISOLATED FROM  
*SONCHUS CRASSIFOLIUS* AND  
*LIMONIUM MAJUS* COLLECTED FROM  
SOUTH-EASTERN SPAIN (GRANADA)**

**GONZÁLEZ I, RUIZ S, ESTÉVEZ MM, SÁNCHEZ I,  
MELGUIZO MA, SÁNCHEZ P, DE LA CRUZ M, DÍAZ C,  
TORMO J, GENILLOU O.**

FUNDACIÓN MEDINA, CENTRO DE EXCELENCIA EN INVESTIGACIÓN  
DE MEDICAMENTOS INNOVADORES EN ANDALUCÍA. PARQUE  
TECNOLÓGICO CIENCIAS DE LA SALUD, AVD. CONOCIMIENTO 34,  
18016 GRANADA, SPAIN.

*Correspondencia: chuenesandra@hotmail.com*

*Modalidad: Póster*

Natural products produced by actinobacteria have demonstrated an important role in drug discovery and they still have a great potential for the discovery of new bioactive compounds. **Actinomycetes** are one of the most productive microbial communities in soil and they are especially rich in plant rhizospheres. In an attempt to isolate novel actinomycetes to discover new potential producers of antimicrobial compounds against human pathogens, we studied the rhizosphere microbial communities of *Sonchus crassifolius* and *Limonium majus*, two south-eastern Spain **endemic plants** from the area of El Margen (Granada). We assessed the diversity of the microbial community obtained following the different isolation approaches, and all the isolates were identified taxonomically on the basis of their macro and micromorphology, and their 16S rDNA gene sequences. The microbial population presented a wide diversity, not only within members of the genus *Streptomyces*, but also within other minor taxa of Actinobacteria as well as other groups of eubacteria. A selection of 215 strains including the most diverse and representative microorganisms were selected to be cultivated in 96-well plate microfermentations and

extracted to be screened for the production of new antimicrobial agents active against a panel human pathogens (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* MRSA, *Candida albicans*). Our results confirm that rhizospheres are an extremely rich reservoir for the isolation of a wide diversity of actinobacteria, many of them still representing a rich untapped source of bioactive secondary metabolites with potential application in different therapeutic areas and biotechnological fields.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## PRELIMINARY STUDIES ON THE UPTAKE AND DISTRIBUTION OF IRON OXIDE NANOPARTICLES USED FOR THE TREATMENT OF ANAEMIA: ANIMAL MODELS

**García Fernández J (1,3), Bettmer J (1), Jakubowski N (2),  
Panne U (2,3), Rivas L (4), Llopis J (4), Sánchez González C  
(4) and Montes-Bayón M (1)**

(1) Department of Physical and Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Oviedo, Julián Clavería 8, 33006 Oviedo, Spain (2) BAM Federal Institute for Materials Research and Testing, Richard-Willstaetter Str. 11, 12489 Berlin, Germany (3) Humboldt-University Berlin, School of Analytical Sciences Adlershof, Unter den Linden 6, 10099 Berlin, Germany (4) Biomedical Research Centre, iMUDS, Institute of Nutrition and Food Technology “José Mataix”, Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, University of Granada, Campus Cartuja, 18071, Granada, Spain

*Correspondencia: crissg@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Background: Iron deficiency anaemia is one of the most global diseases nowadays. The most extended way to help to overcome this pathology is based on oral iron supplementation. These preparations are mainly composed of ferrous salts showing relatively low Fe bioavailability and increasing the risk of inflammation of the gut epithelium. The high amount of soluble iron remaining in the intestinal lumen can induce the generation of free-radicals through Fenton chemistry with the consequent harmful effect of oxidative stress. In order to overcome the existing limitations of these treatments, alternative therapy based on the development of Fe nanostructures would be an interesting strategy Objective: In this work, the evaluation of the uptake and distribution of home-synthesized small sized (4 nm core) and biocompatible (coated with tartaric/adipic acid) iron oxide nanoparticles is conducted in animal models. Methods: Synthesis of

iron nanoparticles (FeNP), simulation of digestion medium (acid lability assays), intestinal perfusion experiments in Wistar rats, TEM images of tissues, and cytotoxicity and ROS production after treatment with FeNP were conducted. Results and discussion: The *in vitro* solubility studies at different pH values (to simulate acid gastric conditions) reveals a steady-state situation in which about 50 % of the nanoparticles remain as such after 90 minutes (at pH=3). Such scenario should permit the partial arrival of the nanoparticulate material in the small intestine. The absorption through the small intestine is addressed by intestinal perfusion experiments conducted with the sought nanoparticles in Wistar rats. The quantification of Fe in the NPs suspension before and after perfusion reveals Fe absorption levels above 78 %. Moreover, regional differences in terms of Fe concentration were obtained among different parts of the small intestine as duodenum > jejunum > ileum. Complementary transmission electron microscopy (TEM) images showed the presence of the intact particles around the intestinal microvilli. Such high absorption levels do not seem to compromise intestinal cells viability, evaluated in enterocytes-like models (Caco-2 and HT-29) using toxicity and ROS production tests. Conclusion: These studies show the high potential of these NP preparations for their use as oral management of anaemia.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## PRELIMINARY STUDIES ON THE UPTAKE AND DISTRIBUTION OF IRON OXIDE NANOPARTICLES USED FOR THE TREATMENT OF ANAEMIA: ANIMAL MODELS

**García Fernández J (1,3), Bettmer J (1), Jakubowski N (2),  
Panne U (2,3), Rivas L (4), Llopis J (4), Sánchez González C  
(4) and Montes-Bayón M (1)**

(1) Department of Physical and Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Oviedo, Julián Clavería 8, 33006 Oviedo, Spain (2) BAM Federal Institute for Materials Research and Testing, Richard-Willstaetter Str. 11, 12489 Berlin, Germany (3) Humboldt-University Berlin, School of Analytical Sciences Adlershof, Unter den Linden 6, 10099 Berlin, Germany (4) Biomedical Research Centre, iMUDS, Institute of Nutrition and Food Technology “José Mataix”, Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, University of Granada, Campus Cartuja, 18071, Granada, Spain

*Correspondencia: crissg@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Background: Iron deficiency anaemia is one of the most global diseases nowadays. The most extended way to help to overcome this pathology is based on oral iron supplementation. These preparations are mainly composed of ferrous salts showing relatively low Fe bioavailability and increasing the risk of inflammation of the gut epithelium. The high amount of soluble iron remaining in the intestinal lumen can induce the generation of free-radicals through Fenton chemistry with the consequent harmful effect of oxidative stress. In order to overcome the existing limitations of these treatments, alternative therapy based on the development of Fe nanostructures would be an interesting strategy Objective: In this work, the evaluation of the uptake and distribution of home-synthesized small sized (4 nm core) and biocompatible (coated with tartaric/adipic acid) iron oxide nanoparticles is conducted in animal models. Methods: Synthesis of

iron nanoparticles (FeNP), simulation of digestion medium (acid lability assays), intestinal perfusion experiments in Wistar rats, TEM images of tissues, and cytotoxicity and ROS production after treatment with FeNP were conducted. Results and discussion: The *in vitro* solubility studies at different pH values (to simulate acid gastric conditions) reveals a steady-state situation in which about 50 % of the nanoparticles remain as such after 90 minutes (at pH=3). Such scenario should permit the partial arrival of the nanoparticulate material in the small intestine. The absorption through the small intestine is addressed by intestinal perfusion experiments conducted with the sought nanoparticles in Wistar rats. The quantification of Fe in the NPs suspension before and after perfusion reveals Fe absorption levels above 78 %. Moreover, regional differences in terms of Fe concentration were obtained among different parts of the small intestine as duodenum > jejunum > ileum. Complementary transmission electron microscopy (TEM) images showed the presence of the intact particles around the intestinal microvilli. Such high absorption levels do not seem to compromise intestinal cells viability, evaluated in enterocytes-like models (Caco-2 and HT-29) using toxicity and ROS production tests. Conclusion: These studies show the high potential of these NP preparations for their use as oral management of anaemia.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## SCALE UP FERMENTATION OF *STREPTOMYCES HYGROSCOPICUS* IN SUBMERGED BIOREACTOR - A POTENTIAL SOURCE OF BIOACTIVE COMPOUNDS WITH SKIN-WHITENING ACTIVITY

Georgousaki K (1), Tsafantakis N (1), Oves-Costales D (2),  
González I (2), Genilloud O (2), Cautain B (2), Lambert C (3),  
Fokialakis N (1)

(1) Department of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry, Faculty of  
Pharmacy, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

(2) Fundación Medina, Av del Conocimiento, 34,18016, Armilla, Granada,  
España

(3) Givaudan France, Active Beauty, route de Bazancourt 51110 Pomacle,  
France

*Correspondencia: kat\_georgousaki@hotmail.com*

*Modalidad: Póster*

As part of our screening program for discovering skin-whitening natural products from extracts prepared from the broad diversity of microbial strains of Fundación MEDINA's collection, 56 potential candidate actinobacteria strains of global biodiversity were selected to be studied using OSMAC strategy. In total 614 extracts were produced and cell-free bioassays have been used for the evaluation of their skin-whitening bioactivity.

Among the initial 614 extracts, the actinomycete strain CA-129531 of the genus *Streptomyces*, exhibited the most promising skin-whitening activity (i.e. tyrosinase inhibition). Preliminary study of this strain, including the scale up fermentation in 1lt and bioguided fractionation of the active EtOAc extract, led to the isolation and identification of trichostatin A and trichostatic acid.

Scale-up process optimization was performed in a bioreactor Biostat C+ (total volume 30 kg). Direct liquid/liquid extraction of the culture

medium with EtOAc was performed and the yield of trichostatin A was measured in different experiments performed under modified media. The highest amount of this marker was observed when using media DNPM\*3, a modified formulation of DNPM that used as carbon source dextrose. After confirming the tyrosinase inhibitory activity of the EtOAc extract of this broth ( $IC_{50}=63.27\mu\text{g/ml}$ ), preparative HPLC was used in order to bioguided isolate the active compounds. The full set of spectroscopic data (HRMS and NMR) was recorded for all active isolated compounds in order to unambiguously elucidate their structure. One new trichostatin analogue and six known analogues have been isolated. The tyrosinase inhibitory activity, as well as the cytotoxic effect of all the isolated compounds was recorded.

Therefore, this extract can be considered as potential candidate for industrial development and this optimized small-scale process can then be transferred to pilot scale following established scale-up strategies in cosmeceutical industry.

**Acknowledgements:** the research work was supported by the Hellenic Foundation for Research and Innovation (HFRI) and the General Secretariat for Research and Technology (GSRT), under the HFRI PhD Fellowship grant (GA. no. 14672).

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **DYNAMIC LIGHT SCATTERING (DLS) AS AN ANALYTICAL TECHNIQUE FOR ASSESSING STABILITY OF FUSION PROTEINS: AFLIBERCEPT (ZALTRAP) AS A CASE OF STUDY.**

**Hermosilla J (1), Casares S (2), Cabeza J (3), Salmerón A (3), Navas N (4).**

(1) Dpt. Analytical Chemistry, Sciences Faculty, University of Granada, Campus Fuentenueva s/n, E-18071, Granada, Spain. (2) Dpt. Physical Chemistry, Sciences Faculty, University of Granada, Campus Fuentenueva s/n, E-18071 Granada, Spain. (3) UGC Intercentro Interniveles Farmacia Granada, Biomedical Research Institute ibs. Granada. Hospitales Universitarios de Granada, E-18071 Granada, Spain. (4) Dpt. Analytical Chemistry, Sciences Faculty, Biomedical Research Institute ibs. Granada, University of Granada, Campus Fuentenueva s/n, E-18071 Granada, Spain.

*Correspondencia: herfer1993@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

Biotechnological drugs such as monoclonal antibodies or fusion proteins are currently playing a vital role in the treatment of fatal diseases such as cancer, or other types of endocrine, autoimmune and neurologic diseases. Over the past decades the production of these protein based medicines has increased significantly. Biotechnological drugs differ from traditional synthesis chemical drugs in various aspects regarding their structure, way of production, stability, characterization or the route of administration. Biotechnological drugs imply the use of living organisms such as cells, yeasts, bacteria... for their production. The application of different technologies allows changes in the microorganisms that increase the production and the extraction of new compounds. These techniques comprise conventional genetic techniques such as mutagenesis, fermentation, sexual and parasexual processes or modern techniques such as recombinant DNA techniques or the hybridoma technique. Regarding their

structure, biotech drugs are higher in size and they are much more difficult to characterize. In this setting, diverse analytical techniques arise to study their complex structures in order to analyse different critical quality attributes all of them really important in both development and manufacturing: aggregation, glycosylation, oxidation, deamidation, cleavage of labile sites or phosphorylation to name a few. These attributes need to be thoroughly controlled and maintained within accepted range in order to guarantee quality, security and efficacy of medicines. Aggregates are one of the most important quality attributes that need to be controlled to ensure patient safety; impurities need to be reduced to acceptably low levels to meet the defined acceptance criteria. For mAbs, the final product should typically have less than 5% high molecular weight aggregates. DLS is a fast method and widely used in the industry for the detection of the percentages of aggregated species in solution. It gives information in the range 1nm-1 $\mu$ m which turns out to be important to analyse large soluble aggregates. A stability study has been performed over a period of 20 days. This technique was validated by submitting the medicine to stressing conditions. In this case: visible light irradiation, freeze-thaw cycles and temperature.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## INTRINSIC TRYPTOPHAN FLUORESCENCE SPECTROSCOPY TO TRACK CONFORMATIONAL CHANGES IN MONOCLONAL ANTIBODIES.

**Hermosilla J (1), Salmerón A (2), Casares S (3), Cabeza J (2),  
Navas N (4).**

(1) Dpt. Analytical Chemistry, Science Faculty, University of Granada, Campus Fuentenueva s/n, E-18071, Granada, Spain (2) UGC Intercentro Interniveles Farmacia Granada, Biomedical Research Institute ibs. Granada. Hospitales Universitarios de Granada, E-18071 Granada, Spain (3) Dpt. Physical Chemistry, Science Faculty, University of Granada, Campus Fuentenueva s/n, E-18071 Granada, Spain (4) Dpt. Analytical Chemistry, Science Faculty, Biomedical Research Institute ibs. Granada, University of Granada, Campus Fuentenueva s/n, E-18071 Granada, Spain  
*Correspondencia: asalgar6@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

Therapeutic monoclonal antibodies have become a significant addition to the pharmaceutical repertoire over the last decades, and pretend to play a more significant role in the future of pharmaceutical industry. Monoclonal antibodies have a specific conformation that allows them to bind a particular epitope of the antigen. Conformational changes due to different storage conditions such as temperature, light or shaking can alter the structure and efficacy of these biomacromolecules which can affect directly to the security of these medicines. Another important aspect of these medicines to take into account is their high cost which makes it necessary to perform physicochemical and functional studies to assess their structure and thus consider the reuse of surplus. Fluorescence spectroscopy is widely used to study peptides and proteins. The aromatic amino acids, tryptophan, tyrosine, and phenylalanine, offer intrinsic fluorescent probes of protein conformation, dynamics, and intermolecular interactions. Of the three, tryptophan is the most popular probe. Tryptophan occurs in

one or a few residues in most proteins and biologically active peptides. The fluorescence of the indole chromophore is highly sensitive to environment, making it an ideal choice for reporting protein conformation changes and interactions with other molecules. In this investigation, Infliximab (Inflixtra®) was chosen as the monoclonal antibody candidate to perform a conformational study when applying different stressing conditions which pretend to be detected by means of this technique. Specific stressing conditions in our study are: visible light irradiation (250 W/m<sup>2</sup>), temperature ramp (20-50°C), guanidine solution and hypertonic medium (1.5 M in NaCl). Intrinsic tryptophan fluorescence measurements were carried out on a Cary Eclipse spectrofluorometer (Agilent, U.S.A).

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## PROCESO DE AGREGACIÓN EN ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS COMERCIALES BAJO CONDICIONES DE ESTRÉS

**Hernández-Jiménez J (1), Martínez-Ortega A (1),  
Salmerón-García A (2), Cabeza J (2), Prados JC (3), Navas N  
(4)**

(1) Departamento de Química Analítica, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, Campus Fuentenueva s/n, E-18071 Granada, España.

(2) UGC Intercentro Interniveles Farmacia Granada, "Hospital San Cecilio", Instituto de Investigación Biomédica ibs.GRANADA. Hospitales Universitarios de Granada, E-18012 Granada, Spain.

(3) Departamento de Anatomía y Embriología Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Av. de la Investigación, 11, E-18016 Granada, España

(4) Departamento de Química Analítica, Facultad de Ciencias, Instituto de Investigación Biomédica ibs.GRANADA, Universidad de Granada, Campus Fuentenueva s/n, E-18071 Granada, España.

*Correspondencia: josehj89@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

Resumen:

La investigación sobre el estrés es esencial en el desarrollo de proteínas terapéuticas para garantizar la calidad y la seguridad del medicamento final. Una mejor comprensión de los efectos del estrés en los procesos de agregación puede ayudar a evitar inestabilidades conformacionales y coloidales no deseadas. En este contexto, se analizaron cinco anticuerpos terapéuticos monoclonales (mAbs) comerciales: bevacizumab (BVZ), cetuximab (CTX), infliximab (IFX), rituximab (RTX) y tratuzumab (TTZ).

Metodología:

Muestras recién preparadas fueron abiertas, analizadas como control y posteriormente sometidas a diversos tipos de estrés (medio ácido, medio básico, condiciones oxidantes H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1 % y 10 %, y temperatura y ciclos de congelación/descongelación). La formación de agregados fue seguida por el

análisis de perfiles cromatográficos de los mAbs utilizando la cromatografía líquida de exclusión por tamaños acoplada a un detector de ultravioleta visible de diodos en fila (SE-HPLC/DAD) Condiciones: fase móvil tampón fosfato 150 mM pH 7, 0,38 mL/min a temperatura ambiente, 1 uL volumen de inyección, y registro a 214 nm.

#### Resultados:

En igualdad de condiciones de estrés, las muestras más afectadas fueron las más diluidas (IFX 0,5 y 2 mg/mL, y RTX 1 y 4 mg/mL). A estas concentraciones, ambos mAbs se comportan de forma similar, detectando agregados tras 24 horas de calentamiento a 50°C, la pérdida total del perfil SEC en medios ácido y básico, y la agregación en medios oxidativos. Para BVZ (25 mg/ml), se detectó agregación en todos los estreses estudiados excepto a 50°C, donde el perfil SEC es similar al control. CTX fue el único mAb que mostró un pico en el perfil SEC debido a la rotura de las cadenas proteicas. TTZ fue claramente el más robusto frente a la degradación por estrés, a pesar de no ser el de mayor concentración (15 mg/mL), por lo que dicho resultado puede ser debida a su estructura tridimensional y/o estabilización en el medicamento Herceptin®.

BVZ (25 mg/mL), IFX (10 mg/mL) RTX (10 mg/mL) y TTZ (21 mg/mL) mostraron robustez durante tres ciclos de congelación/descongelación. CTX (5 mg/mL) fue claramente el más inestable, con pico detectado atribuible a la ruptura de las cadenas proteicas.

#### Conclusiones:

Los resultados mostraron que la tendencia a la agregación depende de las condiciones particulares del estrés, de la concentración y tipo del mAb, pese a que todos presentan una estructura similar de IgG1. No obstante, la concentración fue el factor determinante, a mayor concentración mayor estabilidad. Cuando hay fragmentación, esta se atribuyó probablemente a la ruptura de cisteínas entre ambas cadenas pesadas. BVZ, IFX, RTX y TTZ son robustos a los ciclos de congelación/descongelación, siendo CTX el más inestable. CTX. TTZ fue claramente el más robusto frente a la degradación por estrés, a pesar de no ser el de mayor concentración (15 mg/mL), atribuible a su estructura tridimensional y/o estabilización en el medicamento.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## PROTECTIVE EFFECTS OF INTESTINAL DYSBIOSIS INDUCED BY LOSARTAN ARE INVOLVED IN THEIR ANTIHYPERTENSIVE EFFECTS IN SHR.

**Iñaki Robles-Vera<sup>1</sup>, Marta Toral<sup>1</sup>, Néstor de la Visitación<sup>1</sup>, Miguel Romero<sup>1,2</sup>, Manuel Sancheza<sup>2</sup>, Rosario Jimenez<sup>2,3</sup>, Manuel Gomez-Guzman<sup>2</sup>, Juan Duarte<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, School of Pharmacy and Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, 18071- Granada, Spain. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, ibs.GRANADA, Granada, Spain.

<sup>3</sup>CIBERCV, Granada, Spain.

*Correspondencia: roblesverai@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

Hypertension is associated with gut microbiome dysbiosis. Blood pressure (BP) reduction by minocycline was able to rebalance the hypertension-related dysbiosis gut microbiota by reducing the Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) ratio in angiotensin II-induced hypertension. Losartan (Los), an angiotensin receptor blocker, is a broadly used drug to hypertension. However, it is unknown whether BP reduction modifies gut microbiota composition in spontaneously hypertensive rats (SHR). The aim of this study was to evaluate if gut microbiota is involved in the antihypertensive effects of the angiotensin receptor blocker, Losartan in SHR. Twenty-weeks old Wistar Kyoto rats (WKY) and SHR were randomly assigned to three groups (n = 8): control WKY, control SHR and SHR treated with Los (20 mg/Kg/day). The treatment was given for 5 weeks. Stool samples from SHR and SHR-Los groups were homogenized and kept to perform faecal microbiota transplantation (FMT) from SHR-Los to SHR. In another experiment, twenty-weeks old SHR were randomly assigned to two groups (n=8): control SHR, and SHR treated with Hydralazine (Hyd, 25 mg/Kg/day). Los reduced systolic BP (50 mmHg), improved endothelium-dependent relaxation to acetylcholine and vascular oxidative stress. The three-dimensional principal com-

ponent analysis of the bacterial taxa in faecal samples showed perfect clustering among groups (WKY, SHR, SHR-Los). The F/Bratio and acetate- and lactate-producing bacteria were restored after Los treatment. In addition, the improvement of gut dysbiosis was linked to higher colonic integrity, normalization of  $\alpha$ -defensins production, increased Tregs accumulation in mesenteric lymph nodes (MLN), and lower plasma lipopolysaccharide levels and also an improvement of the sympathetic tone in the gut. The FMT treatment from SHR-Los to SHR also reduced systolic BP ( $\approx 16$  mmHg), improved endothelium-dependent relaxation to acetylcholine and vascular oxidative stress. The FMT also restored the intestinal integrity in the FMT SHR-Los group and reduce the sympathetic tone. SHR-Los FMT normalized the balance Treg-Th17 in the MLN. Hyd treatment also reduced SBP, in similar extension to that induced by losartan, reduced left ventricular hypertrophy, improved the endothelium-dependent relaxation to acetylcholine and reduced the vascular NADPH oxidase activity. By contrast, hydralazine significantly increased heart rate and did not improve the intestinal integrity, gut dysbiosis and gut sympathetic tone. An unclear separation was observed in the PCA between the 2 clusters, representing the microbial compositions of SHR and SHR-Hyd groups. In addition, the F/Bratio, the proportion SCFAs-producing bacteria and the percentage of strict anaerobic bacteria were similar between both groups, showing that hydralazine did not alter gut dysbiosis. In conclusion, Los improve the intestinal dysbiosis due to a reduction in the sympathetic tone, that effect on the gut microbiota is partly responsible for its antihypertensive effect.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y FISICOQUÍMICA DE ANÁLOGOS DE LA CURCUMINA CON ACTIVIDAD ANTITUMORAL.

**J. Valverde-Pozo (1)(2), C. Sances (2), J.M. Paredes (1), G.  
Ruíz-Alcalá (4), E.M. Talavera (1), J.A. Marchal (2)(3)(4),  
M.E. García-Rubiño (1)(2)**

(1)Departamento de Fisicoquímica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Campus de Cartuja, s/n, 18071 Granada. (2)Instituto Biosanitario de Granada (ibs. GRANADA), Hospitales Universitarios de Granada Universidad de Granada. (3)Departamento de Anatomía y Embriología Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Granada. (4) Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Universidad de Granada.

*Correspondencia: javalverde@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

La curcumina es un pigmento polifenólico hidrófobo contenido en la raíz de la *Cúrcuma longa* que se cultiva ampliamente en el continente asiático y donde se utiliza como especia y también como medicamento para la cura de muchas enfermedades. Por sus propiedades antioxidantes, actúa frente a las células madre cancerígenas (las responsables de las recidivas y recaídas del tumor) modulando para ello factores de crecimiento, factores de transcripción, citoquinas, enzimas y genes que regulan la proliferación celular y la apoptosis.

En este trabajo se da cuenta de la modificación estructural de la curcumina protegiendo los grupos hidróxilos de sus anillos fenólicos con diferentes grupos bencilsulfónicos, obteniéndose dos compuestos análogos.

La estructura final de los compuestos obtenidos ha sido confirmada mediante análisis <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, DEPT, HSQC, HMBC y difracción de rayos X del monocristal. Además se ha llevado a cabo un estudio fotofísico donde se comparan los espectros de fluorescencia de emisión y

de excitación y el análisis de tiempo de vida de fluorescencia de la curcumina con los valores obtenidos de los respectivos análogos, tomando la fluoresceína como fluoróforo de referencia. Se ha podido observar que las modificaciones realizadas en la curcumina han incrementado las propiedades fluorescentes de la molécula de partida, por lo que estos compuestos pueden ser útiles para su aplicación en técnicas de microscopía basadas en tiempos de vida de fluorescencia.

Los ensayos biológicos en células madre cancerígenas confirman que las modificaciones estructurales realizadas en la molécula de la curcumina conllevan a un aumento de la actividad antitumoral respecto a la molécula original.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## BUSCANDO NUEVOS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE FIBROSIS CRÓNICA: POTENCIAL EFECTO TERAPÉUTICO DE CORTISTATINA

**Margarita Barriga GM<sup>(1)</sup>, Raquel Benítez<sup>(1)</sup>, Jenny Campos-Salinas<sup>(1)</sup>, Marta Caro<sup>(1)</sup>, Gema Robledo<sup>(1)</sup>, Francisco O'Valle<sup>(2)</sup>, Mario Delgado<sup>(1)</sup>.**

(1) Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra CSIC, Granada

(2) Departamento de Anatomía Patológica e Historia de la Ciencia, Facultad de Medicina, Universidad de Granada

*Correspondencia: marga.bgm@ipb.csic.es*

*Modalidad: Oral*

La exposición prolongada a infecciones, lesiones, tóxicos y enfermedades inflamatorias idiopáticas puede promover el desarrollo de fibrosis crónica. Dicha fibrosis consiste, básicamente, en la deposición de un exceso de matriz extracelular, lo que provoca alteraciones morfológicas y funcionales en el órgano afectado. Pese a que las enfermedades asociadas a fibrosis constituyen un 45 % de las muertes que se producen a nivel mundial, a día de hoy no se han desarrollado tratamientos dirigidos, siendo las terapias actuales de carácter sintomatológico. Esto hace necesario la búsqueda de nuevos fármacos capaces de detener el proceso de fibrosis tardía e incluso de revertirlo. En ese sentido nuestro grupo investiga el potencial efecto terapéutico del neuropéptido inmunomodulador Cortistatina (CST). Más allá de su papel como agente antiinflamatorio, existen evidencias que sugieren su potencial papel en la regulación de la fibrosis. Así, usando varios modelos experimentales preclínicos de fibrosis crónica en piel (esclerodermia), pulmón (fibrosis pulmonar idiopática) e hígado (fibrosis hepática tóxica y colestática), encontramos que ratones con deficiencia parcial (CST-HET) o total (CST-KO) de CST presentaron respuestas fibróticas más severas que las mostradas en animales con una dotación genética normal de CST (CST-WT), lo que se tradujo en

un aumento en las tasas de mortalidad y fallo orgánico. Estos resultados indicaban que CST era un regulador endógeno del proceso fibrótico asociado a daño tisular. Utilizando estos mismos modelos murinos de fibrosis ensayamos el potencial efecto terapéutico de CST, independientemente de su acción antiinflamatoria. Observamos que la administración, tanto local como sistémica, de este neuropéptido mejoró significativamente los signos histopatológicos y marcadores fibróticos típicos de estas enfermedades. Para entender los mecanismos por los cuales CST pudiese estar regulando el proceso fibrótico se obtuvieron fibroblastos primarios procedentes de piel y pulmones de ratones CST-WT, CST-HET y CST-KO. Los resultados mostraron que en ausencia de CST, los fibroblastos expresan mayor activación de rutas de señalización intracelulares profibróticas (ej. forma fosforilada de Smad2/3 y Akt) y marcadores/mediadores fibróticos exacerbados, tanto a nivel basal como tras estimulación profibrótica. Estos datos sugieren un papel de CST en la regulación de la activación de células efectoras fibrogénicas. Sin embargo, resultados preliminares sobre la falta de efecto significativo de CST exógeno en fibroblastos activados, podría indicar un efecto indirecto sobre los mismos. En resumen, CST emerge como un regulador endógeno de la fibrosis y un candidato atractivo para el tratamiento de las patologías relacionadas con los procesos fibróticos crónicos y el desarrollo de fármacos dirigidos a los mismos.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## CIRCULAR DICHROISM TO STUDY SECONDARY STRUCTURE IN THERAPEUTICS MONOCLONAL ANTIBODY RITUXIMAB

**Morales Ocaña A (1), Hermosilla J (1), Cabeza J (2), Salmeron A (2), Cuadros L (1), Navas N (1).**

(1) Dpt. Analytical Chemistry, Sciences Faculty, Biomedical Research Institute ibs. Granada, Campus Fuentenueva s/n, E-18071, Granada, Spain.

(2) UGC Intercentro Interniveles Farmacia Granada, Biomedical Research Institute ibs. Granada. Hospitales Universitarios de Granada. E-18071 Granada, Spain.

*Correspondencia: antoniomoralesugr@correo.ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Monoclonal antibodies (mAb) as well as fusion proteins represent the largest and fastest growing product within the group of therapeutic proteins. Currently there are more than 25 monoclonal antibodies (i.e. Adalimumab (Humira®), Pembrolizumab (Keytruda®), Infliximab (Remicade®), Bevacizumab (Avastin®), Cetuximab (Erbitux®), etc.) approved by the different Regulatory Agencies and several others are actually developing. All approved mAbs belong to the immunoglobulin G, particularly to the type IgG, and most of them have IgG1 structure. Despite the high quality of these drugs, the immunogenicity of proteins is a point of concern. The presence of structural alterations such as changes in secondary or tertiary structure, aggregates formation, etc. represents a Critical Quality Attribute (CQA) that directly affects the risk of non-desired immune responses.

The production of mAbs is a process in which several CQAs are identified that directly affect the stability and functionality. Therefore, in the development of these drugs the application of Process Analytical Technologies (PAT) to ensure quality standards is highly recommended. In this context, the strategy of Quality by Design (QbD) ensure optimal mAbs development and manufacturing. . In this way, reliable limits or margins

can be established for the different CQAs throughout the production process that will ensure a final quality of the product that conforms to the standards set in the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidelines. Also stability studies along time in hospital conditions of use could benefit from these strategies.

Secondary structural stability is a CQA since any structural change could produce negative impact on the efficacy and safety of the final medicine. Secondary structural stability is a CQA since any structural change could produce negative impact on the efficacy and safety of the final medicine. In the present communication the characterization of the secondary structure of the mAb Rituximab in the innovative medicine (Mabthera®) and their thermal stability by circular dichroism spectropolarimetry (CD) is presented. CD spectra can be readily used to estimate the fraction of a molecule that is in the alpha-helix conformation, the beta-sheet conformation and the beta-turn conformation. The capacity of CD to give a representative structural signature makes it a powerful tool in modern biotechnology with analytical applications.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## DESIGN OF NANOSYSTEMS CONJUGATED WITH ANTIBODY FRAGMENTS TO TREAT THE NEUROLOGICAL STAGE OF AFRICAN TRYPANOSOMIASIS.

**Ortiz-González M(1-2-3), Unciti-Broceta JD (1), Covac A (4), Soriano M (3), García-Salcedo J.A (2)**

(1)Pfizer-University of Granada-Junta de Andalucía Centre for Genomics and Oncological Research (GENYO), Granada, Spain (2)Infectious Diseases Unit. Biosanitary Research Institute ibs.GRANADA, University Hospitals of Granada / University of Granada, Granada, Spain (3) Center for Intensive Mediterranean Agrosystems and Agri-food Biotechnology (CIAIMBITAL). University of Almeria, Almeria, Spain. (4) Institute of Neuroimmunology, Slovak Academy of Sciences, Bratislava . Slovakia  
*Correspondencia: matilde.ortiz@genyo.es*

*Modalidad: Póster*

The blood-brain barrier, which is one of the tightest barriers in the body, protects the brain from insults, such as infections. Nonetheless, a range of pathogenic microbes are able to invade the central nervous system CNS, and the resulting infections such as encephalitis and meningitis cause significant morbidity and mortality. In terms of potential exposure in the worldwide population, parasitic infections, including toxoplasmosis, malaria, African trypanosomiasis, echinococcosis, neurocysticercosis, malaria and schistosomiasis are the greatest threat. Treating brain diseases is frequently associated with failure because of the physical impediment exerted by the the blood-brain barrier (BBB), making drugs difficult to reach the disease lesions at effective doses.

Searching for new strategies to treat African trypanosomiasis we developed a drug delivery system to treat the acute phase of the disease: a drug transporter consisting in polymeric nanoparticles conjugated with a single-domain antibody derived from camel heavy-chain antibodies (termed nanobody NbAn33)1-2, that specifically recognizes conserved cryptic

epitopes on the parasite surface<sup>3</sup>. In vitro and in vivo studies demonstrated that the nanodevice reduced the curative dose of pentamidine about 100 fold. However, the effectiveness of this nanocarrier in the encephalitic stage of the disease has not been evaluated.

Transcytosis is the process by which the epithelial cells of the blood-brain barrier transport macromolecules across the interior of a cell and expel them on the other side. Thus, transcytosis provides the means for brain delivery of drugs across the blood-brain barrier. Receptors of transferrin and LDL represent the majority of the receptors present in endothelial cell of the blood-brain barrier. In this sense, we have modified NbAn33 fusing a peptide corresponding to the ligand of LDL receptor to the amino terminal end of the nanobody. Our results showed an increase in the penetration through the BHE of the modified Nb33\_LDL in comparison with the Nb33 alone.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## IDENTIFICATION AND IN SILICO ANALYSIS OF A BGC ENCODING THE BIOSYNTHESIS OF THREE NEW 36-MEMBERED BIOACTIVE MACROLACTONES

**Oves-Costales D, Sánchez-Hidalgo M, Pérez-Victoria I, Lacret R, Reyes F, Genilloud O.**

Fundacion MEDINA, Centro de Excelencia en Investigación de Medicamentos Innovadores en Andalucía, Parque Tecnológico Ciencias de la Salud, Avda del Conocimiento 34, 18016, Granada, Spain

*Correspondencia: daniel.oves@medinaandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

### **Introduction**

Microbial natural products continue to play an invaluable role in the discovery and development of the chemotherapeutic arsenal (1). During our ongoing discovery programs with actinobacteria we isolated three new 36-membered macrolactones containing unusual structural features which showed broad-spectrum antifungal activity.

### **Objectives**

In order to identify the biosynthetic gene cluster (BGC) responsible for the biosynthesis of these new bioactive compounds the genome of the producing *Streptomyces* strain was fully sequenced using Illumina HiSeq 2500 and PacBio.

### **Results and significance of the work**

The BGC of the macrolactones was identified based on the prediction of the polyketide ring biosynthesised by the type I modular polyketide synthases encoded within the gene cluster and the overall similarity of the BGC with the gene cluster responsible for the biosynthesis of the closely related PM100117/PM100118 macrolactones (2). In-depth in silico analysis of the KR and ER domains from the type I polyketide synthases was

carried out in order to propose the absolute stereochemistry of the polyketide ring (3), which was in good agreement with the predicted relative stereochemistry obtained from the analysis of the NMR data. Taken together these data allow us to propose the absolute stereochemistry of these family of new compounds. A biosynthetic pathway for the naphthoquinone unit and the two carbohydrate units which decorate the polyketide ring is also proposed based in the *in silico* analysis of the biosynthetic genes found in the cluster together with the proposed route for the biosynthesis of the related PM100117/PM100118 macrolactones.

- (1) D. J. Newman and G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* 2012, 75, 311-335
- (2) R. García-Salcedo, C. Olano, C. Gómez, R. Fernández, A. F. Braña, C. Méndez, F. de la Calle and J. A. Salas, *Microb. Cell Fact.* 2016, 15, 44-62
- (3) A. T. Keatinge-Clay, *Chem. Biol.* 2007, 14, 898-908



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF DIFFERENT SODIUM HYALURONATE NANOPARTICLES TO TRANSPORT OF DRUGS**

**Peralta Galisteo Sebastián, Ortega Martínez Elena, Morales  
Hernández M<sup>a</sup> Encarnación, Castán Urbano Herminia.**

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia.  
Universidad de Granada. Campus de Cartuja s/n. 18071.

*Correspondencia: seperalta@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Muchos medicamentos tanto de síntesis química como biológica presentan dificultades para llegar a su diana terapéutica. Tanto por su degradación o como por su incapacidad de atravesar ciertas barreras biológicas no pueden llegar a ejercer su efecto haciendo imposible llevar a cabo un tratamiento adecuado sobre el paciente. El uso de nanopartículas como sistemas de transporte de fármacos se presenta como una posible buena opción frente a estas limitaciones planteadas. En el poster presentado, nanopartículas de hialuronato sódico fueron preparadas mediante el método de gelificación iónica en el seno de una emulsión. Además, dichas nanopartículas fueron recubiertas con quitosán y glicerol tripalmitina con el objetivo de mejorar sus capacidades de penetración a través de membranas biológicas. Las nanopartículas son caracterizadas por tamaño, forma y carga eléctrica superficial, demostrando en todos los casos analizados, parámetros afines a su objetivo en el transporte de fármacos en el organismo.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

**KRISYNOMYCIN AND KRISYNOMYCINS B AND C AS IMPENEM POTENTIATORS AGAINST METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) PRODUCED BY *STREPTOMYCES* SP.**

**Pérez-Bonilla M, González I, de la Cruz M, Martín J, Vicente F, Genilloud O, Reyes F**

Fundación MEDINA, Centro de Excelencia en Investigación de Medicamentos Innovadores en Andalucía. Parque Tecnológico Ciencias de la Salud. Avda. del Conocimiento 34, 18016, Armilla, Granada, Spain

*Correspondencia: mercedes.perez@medinaandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

A reinvestigation of extracts of a *Streptomyces* strain (CA-091830), producer of the imipenem potentiator krisynomycin (1) resulted in the isolation of two additional analogues with different chlorination patterns that we designated krisynomycins B and C. The structures of the new molecules were determined using a combination of 1D and 2D NMR data, HRMS and ESI-qTOF-MS/MS. None of the krisynomycins had antibacterial activity when tested alone (MICs above 64-128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), but they were found to significantly potentiate imipenem activity when methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was exposed to a sub-inhibitory concentration of the drug (4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , MIC 16-32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) in the presence of different concentrations of the three krisynomycins. Concentrations of the three compounds in the range 1-16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  caused a growth inhibition of MRSA above 90% in combination with the sub-inhibitory concentration of imipenem. An increased number of chlorine atoms in the krisynomycin family seems to improve the synergistic effect of imipenem activity.

(1) Therien A G, Huber J L, Wilson K E, Beaulieu P, Caron A, Claveau D, Deschamps K, Donald R G K, Galgoci A M, Gallant M, Gu X, Kevin N J, Lafleur J, Leavitt P S, Lebeau-Jacob C, Lee S S, Lin M M, Michels A A, Ogawa A M, Painter R E, Parish C A, Park Y-W, Benton-Perdomo L,

Petcu M, Phillips J W, Powles M A, Skorey K I, Tam J, Tan C M, Young K, Wong S, Waddell S T, Miesel L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 4662-4670.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

**CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL DE  
AGREGADOS EN ANTICUERPOS  
MONOCLONALES TERAPÉUTICOS POR  
CROMATOGRFÍA EXCLUSIÓN  
MOLECULAR ACOPLADA A  
ESPECTROMETRÍA DE MASAS DE ALTA  
RESOLUCIÓN EN MODO NATIVO  
(SEC)UHPLC-(NATIVE)HRMS:  
ADALIMUMAB COMO CASO DE ESTUDIO**

**Pérez-Robles R (1), Cuadros-Rodriguez L (1), Salmerón-García  
A (2), cabeza J (2), Navas N (1)**

(1) Departamento de Química Analítica/ Instituto de Investigación Biosanitaria  
(ibs.GRANADA), Universidad de Granada, E-18071 Granada, España.

(2) UGC Intercentro Interniveles Farmacia Granada, "Hospital San Cecilio/  
Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA), E-18012 Granada,  
España.

*Correspondencia: nataliafrica0@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

Actualmente las proteínas terapéuticas más importante por su desarrollo e implantación en el mercado son los anticuerpos monoclonales (AcMo). Por sus características, son idóneos para ser empleados principalmente en el tratamiento de enfermedades como el cáncer y enfermedades autoinmunes, todas de gran prevalencia mundial.

Los AcMo son grandes glicoproteínas de alta complejidad y gran tamaño. De los diversos tipos de anticuerpos, los IgG1 son los más empleados con fines terapéuticos. Estos se caracterizan por tener un peso molecular alrededor de 150 kDa), están compuestos por cuatro cadenas polipeptídicas de ellas dos pesadas de unos 50 kDa y dos ligeras de unos 25 kDa aprox). Son monómeros con una conformación tridimensional en forma de "Y" mantenida por dieciséis puentes disulfuro junto con interacciones

no covalentes. Desde el punto de vista funcional, presentan una región variable, denominada Fab, que es la responsable de la unión específica al antígeno (en este caso a su diana terapéutica), y una región constante, la Fc, que es común a los anticuerpos. También, y como modificación post-transduccional (PMT), a la estructura proteica de se le unen cadenas de azúcares denominados glicanos, responsables de efectos importante tanto en su actividad como en su eficacia desde el punto de vista terapéutico.

La estructura dinámica de los AcMo hace tengan una tendencia natural a formar agregados. En disolución, la exposición de los residuos de aminoácidos hidrofóbicos con el medio acuoso provoca la interacción entre entidades de proteína y forman estructuras de orden mayor. El proceso de agregación representa graves problemas en los biofármacos debido a que induce respuesta inmunológica grave. El proceso de agregación tiene que ser controlado en cualquier etapa, desde las etapas iniciales de desarrollo hasta su administración. En los últimos años se ha desarrollado técnicas analíticas cromatografías acopladas a espectrometría de masas de alta resolución que permiten la detección e identificación de los agregados de AcMo en condiciones nativas, sin desnaturalizar. En este trabajo se presenta un estudio del perfil de agregación en modo nativo obtenido por cromatografía líquida de exclusión molecular -(SE)UHPLC-, acoplada a un detector de masas de alta resolución y masa exacta -(Orbitrap)-HRMS.

Para este estudio se ha empleado adalimumab -principio activo de Humira®- AcMo humano recombinante expresado en células de ovario de hámster chino comercializado como solución inyectable, para ser suministrado por vía subcutánea para el tratamiento tanto en adultos como en niños de artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, psoriasis, enfermedad de Crohn etc. Es un anti TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ).

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

**CARACTERIZACIÓN DE LA  
HETEROGENEIDAD EN ANTICUERPOS  
MONOCLONALES TERAPÉUTICOS POR  
CROMATOGRAFÍA DE INTERCAMBIO  
IONICO FUERTE ACOPLADA A  
ESPECTROMETRÍA DE MASAS DE ALTA  
RESOLUCIÓN EN MODO NATIVO  
(SCX)UHPLC-(NATIVE)HRMS:  
ADALIMUMAB COMO CASO DE ESTUDIO.**

**Pérez-Robles R \*(1), Cuadros-Rodríguez L (1),  
Salmerón-García A (2), cabeza J (2), Navas N (1).**

(1) Departamento de Química Analítica/ Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA), Universidad de Granada, E-18071 Granada, España.

(2) UGC Intercentro Interniveles Farmacia Granada, "Hospital San Cecilio/ Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA), E-18012 Granada, España.

*Correspondencia: rprpr@correo.ugr.es*

*Modalidad: Oral*

Los anticuerpos monoclonales (mAb) son una clase emergente de fármacos que constituyen, actualmente, el grupo más importante de proteínas terapéuticas, tanto en el mercado como en fase de desarrollo. Los mAbs son empleados mundialmente en el tratamiento de enfermedades de gran prevalencia, como el cáncer y enfermedades autoinmunes.

Desde un punto de vista estructural son grandes glicoproteínas (generalmente de tipo IgG1, pero no excluyente) de alta complejidad y gran tamaño (150 kDa aprox). Están compuestos por cuatro cadenas polipeptídicas: dos pesadas (50 kDa aprox.) y dos ligeras (25 kDa aprox). Contienen dieciséis puentes disulfuro que, junto con interacciones no covalentes conforman una estructura tridimensional en forma de "Y". Funcionalmente hay una región variable (fab), responsable de la unión al antígeno, y una

región constante (Fc) común a todos los anticuerpos. A la estructura proteica de los mAb se unen cadenas de azúcares denominados glicanos que pueden tener efectos significativos en su actividad y eficacia como terapéutico. Además, existen otras modificaciones postraslacionales (PTM) de diversa naturaleza que se producen durante el proceso de desarrollo y fabricación, e incluso durante la vida útil de los mismos. Estas modificaciones, aumentan la complejidad de su caracterización estructural, imprescindible en cualquier etapa desde su desarrollo ya que están directamente relacionadas con su funcionalidad.

La elevada heterogeneidad -debida a las PTM- de estos biofármacos, se traduce en una alta complejidad de los estudios que necesiten abordar la estructura y funcionalidad de los mAbs. Mediante técnicas analíticas de alta resolución es posible la detección e identificación de las entidades proteicas (denominadas isoformas) que conforman el principio activo de estos medicamentos biotecnológicos. En este trabajo se muestra como pueden ser evaluada la heterogeneidad de los mAbs -glicofomas y PTM-, en cualquier etapa de su desarrollo o vida útil, mediante cromatografía líquida de intercambio iónico fuerte -(SCX)UHPLC- acoplada a un detector de masas de alta resolución y masa exacta -(Orbitrap)-HRMS- y todo ello en modo nativo, permitiendo así evaluar las isoformas sin provocar desnaturalización del mAb.

Para este estudio se ha empleado adalimumab, principio activo de Humira®, es un mAb humano recombinante expresado en células de ovario de hámster chino comercializado como solución inyectable, para ser suministrado por vía subcutánea directamente desde la jeringa. Se usa para el tratamiento tanto en adultos como en niños de artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, psoriasis, enfermedad de Crohn y uveítis. Actúa uniéndose al factor de necrosis tumoral (TNF), de manera que inhibe su actividad impidiendo así que se una a determinados receptores de la superficie celular que desencadenan la reacción indeseada en el organismo.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## HIGH CONTENT BIOIMAGING PLATFORM AT MEDINA

**Ramos C., Cautain B., Genilloud O. and Vicente, F.**

Fundación MEDINA, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, PTS.  
Granada. Spain

*Correspondencia: carmen.ramos@medinaandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

MEDINA is a Research Organization established in Granada (Spain) as a private-public partnership. MEDINA's main objective is to discover molecules with attractive biological and chemical properties amenable to industrial exploitation. During the last years, MEDINA has developed cutting-edge tools to identify valuable natural or synthetic chemicals through a complete HTS workflow that involves robotic handling, HTS, HCS and bio-informatic solutions that process, store, and manage the experimental data, focusing on research areas such as cancer, neurodegenerative diseases and rare diseases. MEDINA offers a customized development of throughput automated HCS assay based on client's needs and develops internal and collaborative projects. Some examples of drug discovery screening campaigns conducted both with extracts of Microbial Natural Products and with synthetic compounds are: i) the search for antitumor compounds in the nuclear translocation-based assay with NES and FOXO fluorescence fusion proteins and ii) mitochondrial health assay in the search for antiparkinsonian compounds.

Additionally, in the safety platform has been included the genotoxicity test In vitro Cell Micronucleus Test (MNT) (TG487 OCDE), performed by high-content-imaging acquisition and analysis using the application developed in-house, NucleusFinder, which significantly improves the test, simplifying counting and improving accuracy and automation.

These primary screens and safety assays are part of the Screening Platform at MEDINA where HTS and HCS are integrated for performing both internal screenings and collaborations, and on-demand projects using the technology and know-how acquired from many years of research.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA Y NOCICEPTORES C: MODULACIÓN POR LOS RECEPTORES SIGMA 1

**Ruiz-Cantero MC (1), Montilla-García Á (1), Perazzoli G (2),  
Baeyens JM (1), Cobos EJ (1, 3).**

(1) Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias, Universidad Granada, España.

(2) Departamento de Anatomía y Embriología, Facultad de Medicina, e Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa, Centro de Investigación Biomédica, Universidad Granada, España.

(3) Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Universidad Autónoma de Madrid, España.

*Correspondencia: rcmari@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

**Introducción:** La sensibilización periférica es el aumento de la capacidad de respuesta de las neuronas nociceptivas periféricas. Esta contribuye al dolor patológico, y es producida por algógenos químicos como la prostaglandina E2 (PGE2) y el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF). Mientras que la PGE2 sensibiliza los nociceptores C peptidérgicos (TRPV1+), el GDNF sensibiliza a los nociceptores C no peptidérgicos (IB4+). El receptor sigma-1 es una proteína neuromoduladora, y una de sus funciones es frenar la analgesia opiode periférica. El posible papel de este receptor en la sensibilización periférica es desconocido.

**Objetivos:** Estudiar si los receptores sigma-1 modulan la hiperalgesia mecánica inducida por PGE2 y GDNF, de una manera dependiente de la activación opiode.

**Material y Métodos:** Se utilizaron ratones hembra CD1. La PGE2 y el GDNF se administraron de forma intraplantar (i.pl.) y los antagonistas sigma-1 por vía subcutánea (s.c.) e i.pl. La hiperalgesia mecánica inducida por PGE2 o GDNF se evaluó mediante el test de presión de la pata (100 g).

**Resultados:** La hiperalgesia mecánica inducida por PGE2 fue revertida por los antagonistas sigma-1 S1RA y BD-1063. Este efecto antihiperalgésico fue abolido por el agonista sigma-1 PRE-084, el antagonista opioide periférico naloxona metiodida, así como por el antagonista selectivo  $\mu$  cyprodime, pero no por el antagonista  $\kappa$  nor-binaltorpimina ni por el antagonista  $\delta$  naltrindol. Estos resultados indican que los receptores sigma-1 y los receptores  $\mu$  participan en los efectos del S1RA y del BD-1063. Sin embargo, el antagonismo sigma-1 no alteró la hiperalgesia mecánica inducida por GDNF. Mediante ensayos inmunohistoquímicos del DRG, determinamos que el agonista  $\mu$  endógeno endomorfin-2 es producido por los nociceptores TRPV1+ pero no por los nociceptores IB4+, esto podría explicar el efecto opioide del antagonismo sigma-1 en la hiperalgesia inducida por PGE2, y la ausencia de su efecto en la hiperalgesia inducida por GDNF.

**Conclusiones:** El antagonismo sigma-1 podría disminuir la sensibilización periférica mediante el incremento del tono opioide endógeno de las neuronas C peptidérgicas.

**Agradecimientos:** MINECO (SAF2013-47481P y SAF2016-80540R), Junta de Andalucía (grupo CTS 109), fondos FEDER, Esteve.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## DEVELOPMENT OF AN ASSAY FOR SEARCHING NEW ANTIBIOTICS FROM MICROBIAL NATURAL PRODUCTS AGAINST *NEISSERIA GONORRHOEAE*

**Sánchez P (1), Melguizo A (1), Romero C (1), Martín J (1),  
Genilloud O (1), Vicente F (1), de la Cruz M (1)**

(1) Fundación MEDINA, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, Avda. del  
Conocimiento 34, 18016 Granada, SPAIN.

*Correspondencia: pilar.sanchez@medinaandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

Gonorrhoea is a sexually transmitted disease caused by infection with *Neisseria gonorrhoeae*. It is recognized as a serious infectious disease which causes high morbidity and mortality among adults and newborn children. Currently there is a great worldwide concern about the increase in cases of gonorrhoea associated with multi-resistant *N. gonorrhoeae* to different families of antibiotics such as penicillin, fluoroquinolones, sulfonamides, tetracyclines, macrolides and more recently to cephalosporins. Nowadays, there are three antibiotics in early clinical development studies, such as **zoliflodacina**<sup>1</sup>, but it is still necessary find new drugs to battle this disease.

The purpose of this work was to set up a rapid, secure, sensitive and reproducible screening method to identify microbial natural product extracts belonging to the Fundación MEDINA collection with antibacterial properties against *N. gonorrhoeae*.

Two clinical *N. gonorrhoeae* strains have been selected to set up the assay: strain 88970 (Bla +) and strain 90597 (Bla -). Parameters required for a High-Throughput Screening (HTS) were established and after that a subset of 400 extracts from the actinomycetes collection were tested to verify their bioactivity against both pathogens. The extracts showing  $\leq 70\%$  of inhibition against either or both strains were analyzed by LC-MS

to identify their components. Known compounds as nocardamine, deferoxamide, microferioxamide and siderophores were detected as well as others without any coincidence with our database or with the natural products dictionary so that they could be potential novel inhibitors.

Data and results obtained from the assessment of this assay confirmed that it can be the basis to perform an HTS at Fundación MEDINA for searching new antibiotics of microbial origin against *N. gonorrhoeae*.

Reference: <sup>1</sup> N Engl J Med 2018; 379:1835-1845

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

**GENOME MINING OF THE  
LICHEN-ISOLATED STRAIN  
*AMYCOLATOPSIS PRETORIENSIS*  
CA-128772**

**Sánchez-Hidalgo M, Díaz-Muñoz C, González I, Tormo JR,  
Martín J, Genilloud O.**

Fundación MEDINA, Centro de Excelencia en Investigación de Medicamentos  
Innovadores en Andalucía, Avda. del Conocimiento 34, Parque Tecnológico  
Ciencias de la Salud, 18016 Granada, Spain

*Correspondencia: marina.sanchez@medinaandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

**Background:** Mining the genomes of microbial strains has become a main approach in the discovery of new secondary metabolites. While the genomes of *Streptomyces* spp. have been widely explored, *Amycolatopsis* spp. genomes have begun to be sequenced recently<sup>1</sup>. Strains from this genus are known to produce commercially important antibiotics such as balhimycin, vancomycin or rifamycin, which biosynthetic gene clusters (BGCs) have been characterized<sup>2</sup>. Many other cryptic BGCs have also been identified in the genomes of these strains, which pave the way for the discovery of novel compounds.

**Objectives:** Our main objective is to mine the genome of *Amycolatopsis pretoriensis* CA-128772, isolated from lichen samples collected in tropical areas from Hawaii<sup>3</sup>, in order to identify and characterize cryptic BGCs.

**Methods:** The *A. pretoriensis* CA-128772 genome was analyzed with antiSMASH<sup>4</sup> and PRISM<sup>5</sup> to detect potential BGCs. The strain was fermented in different media and incubation times. Fermentation broths were extracted and the metabolite profile of the extracts was analyzed.

**Conclusions:** The draft genome size was around 10.2 Mb with a GC content of 71.8%. A total of 140 putative BGCs were predicted, including lanthipeptides, lassopeptides, PKS-I, NRPS, terpenes, siderophores

and bacteriocins. The connection between the predicted pathways and the detected compounds was established.

**References:**

1. Rashmi et al. (2016) *Indian J. Microbiol.* 56: 233-246.
2. Chen et al. (2016) *ChemBioChem* 17: 119-128.
3. González et al. (2005) *FEMS Microbiol. Ecol.* 54: 401-415
4. Weber et al. (2015) *Nucl. Acids Res.* 43: W237-W243.
5. Skinnider et al. (2015) *Nucl. Acids Res.* 43: 9645-9662

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## NATURAL PRODUCTS AS NEW SOURCES OF NUCLEAR TRANSLOCATION INHIBITORS USING HIGH CONTENT BIO-IMAGING

**Thomas A. Mackenzie<sup>1</sup>, Bastien Cautain<sup>1</sup>, Victor González Menéndez<sup>1</sup>, Wolfgang Link<sup>2</sup>, Francisca Vicente<sup>1</sup>, Olga Genilloud<sup>1</sup>**

(1) Fundación MEDINA, Centro de Excelencia en Investigación de Medicamentos Innovadores en Andalucía. Parque Tecnológico Ciencias de la Salud, Avd. Conocimiento 34, 18016 Granada, España

(2) Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” (CSIC-UAM). Arturo Duperier 4. 28029-Madrid, Spain

*Correspondencia: thomas.mackenzie@medinaandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

Cancer and other age-related diseases are major public health problem worldwide. Since drugs derived from natural sources represent the vast majority of chemotherapeutic agents, e. g. taxol, vinblastine, and doxorubicin, currently in use for the treatment of all types of cancers, natural products play a key role in the discovery of more efficient drugs against cancer. One of Fundación MEDINA's main objectives is the discovery of novel drugs of microbial origin that have activities against tumour processes. In the present study, different assays have been applied to study the effects of 960 natural products from the European CMST COST Action CM1407 and 560 marine fungal extracts from MEDINA's extensive library against several cancer cell lines. Their cytotoxicity, the activation of the tumour suppressor FOXO3a via nuclear translocation and possible mechanisms of action have been analysed. The results obtained in the different assays reveal promising biological activities for several of the tested compounds and their potential to be developed as anticancer agents. In summary, natural products are a rich source of novel chemical entities for the discovery of more effective drugs against cancer and ageing by means of promoting the nuclear translocation of FOXO3a.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## FUNGAL GRASS ENDOPHYTES AS BIOCONTROL AGENTS AGAINST FUNGAL PHYTOPATHOGENS.

**Victor Gonzalez-Menéndez, Rachel Serrano Bacallao, Jesus  
Martin, Jose R Tormo and Olga Genilloud.**

Fundación MEDINA, PTS, Avda. del conocimiento 34, Granada (Spain)

*Correspondencia: victor.gonzalez@medinaandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

The use of microorganisms for biological control purposes has become an effective alternative to control plant pathogens and the successful commercialization of several microbial strains or derived formulations has proved it. Fungal grass endophytes play an important role in crop protection, both against biotic and abiotic stress. Fungal endophytes can produce a wide variety of secondary metabolites, some of which are involved in plant growth promotion such as auxins or gibberellins[1], whereas others have a potent insecticidal activity (nodulisporic acids)[2] or show antimicrobial activity[3].

However, many of the currently available antimicrobial agents used in agriculture are highly toxic, non-biodegradable and pollutants. Moreover, repeated common fungicide applications have contributed to develop microbial resistances, such as the recent emergence of multi-resistant *Botrytis* strains in Europe[4]. This alarming increase in the occurrence of multi-resistance due to chemical control highlights the need to identify new active microorganisms for use as biocontrol agents.

A selection of 564 fungal endophytes isolated from different grasses collected in Spain belonging to MEDINA Fungal culture collection were grown in four different liquid culture media (OSMAC approach)[5] and a total of 2256 fungal extracts were generated. Each of these strains was co-cultured on solid media against the phytopathogen *Botrytis cinerea* and 114 endophytes of grasses showed positive antagonism against this phytopathogen. All inhibition zones and inhibited mycelia of *B. cinerea* from these positive microbial interactions were extracted.



In order to compare both approaches and characterize the potential use of fungal grass endophytes as antifungal agents, liquid assays in 96-well microplates were developed for microbial extracts against four of the most important fungal phytopathogens: *Botrytis cinerea*, *Colletotrichum acutatum*, *Fusarium proliferatum* and *Magnaporthe grisea*. Antifungal hit rates obtained in the OSMAC vs co-culture approach were compared for this fungal community, and the active extracts were analyzed by LCMS to dereplicate known antifungal compounds.

Our results confirm that co-culturing against the phytopathogen *B. cinerea* combined with high-throughput screening (HTS) is a better strategy to identify new microbial strains with a potential use in biological control than the OSMAC approach for this group of grass endophytes tested. Further studies are in progress for the isolation and characterization of antifungal compounds produced by these endophytic fungi.

References:

- [1] Pusztahelyi T et al. (2015). *Frontiers in Plant Science* 6:573
- [2] Bills G. et al., (2012) *PLoS ONE* 7(10): e46687.
- [3] Aly A. et al. (2010) *Fungal diversity* 41 :1-16
- [4] Rupp S. et al. (2016) *Frontiers in Microbiology* 7 :2075
- [5] Gonzalez-Menendez V. et al. (2014) *Mycology* 3 :179-191

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## INVESTIGATION OF THE POTENTIAL OF 8-ANILINONAPHTHALENE-1-SULFONIC ACID AS LEAD COMPOUND FOR THE DEVELOPMENT OF HIV-1 FUSION INHIBITORS DIRECTED TO GP41.

**Cano-Muñoz Mario (1), Jurado Samuel (1), Cámara-Artigas Ana (2), Morel Bertrand (1), Conejero-Lara Francisco (1).**

(1): Departamento de Química Física e Instituto de Biotecnología, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, 18071 Granada, Spain;

(2): Department of Chemistry and Physics, Agrifood Campus of International Excellence (ceiA3), University of Almería, 04120 Almería, Spain.

*Correspondencia: mariocano@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

During HIV-1 infection, the envelope subunit gp41 mediates fusion between viral and host cell membranes. This process is driven by gp41 folding into a highly-stable trimer of helical hairpins formed by the interaction between N-terminal (NHR) and C-terminal (CHR) heptad-repeat regions. In this interaction a **hydrophobic pocket** on the NHR surface reveals to be of high importance and its occupancy interferes with the NHR-CHR interaction of gp41. Accordingly, small-molecules binding the hydrophobic pocket constitute promising therapeutics against HIV-1 infection. In our previous work (1), we rationally designed and engineered single-chain protein constructs that accurately mimic the NHR coiled-coil surface. These three-helix protein constructs (named covNHR) show high structural stability and solubility, bind the CHR region of gp41 with high affinity and possess nanomolar in vitro inhibitory activity for a variety of HIV-1 strains.

8-Anilinoanthracene-1-sulfonic acid (ANS) is a fluorescent probe that binds to solvent-exposed hydrophobic patches in proteins and is widely used to characterize exposed hydrophobicity and partial unfolding or misfolding in proteins. Here, we investigate whether ANS can interact with

our covNHR protein used as structural mimic of the gp41 NHR region. Binding of ANS to our covNHR variant (**covNHR-VQ**) was measured by Near-UV Circular Dichroism and Fluorescence. Isothermal Titration Calorimetry (ITC) experiments indicate direct binding between ANS and covNHR-VQ with a 1:1 stoichiometry and a dissociation constant of 5  $\mu\text{M}$ . The binding mode was assessed using molecular docking using the X-ray structure of covNHR-VQ and the results show that ANS binds within the NHR hydrophobic pocket also revealing that protein-ligand interactions share common characteristics with known small-molecule inhibitors. Molecular docking results were validated using 100 ns Molecular Dynamics simulations that show the stability of the docking pose through the entire simulation time.

These results indicate that ANS is capable of binding to the NHR hydrophobic pocket with moderate affinity and therefore, ANS and its derivatives constitute promising lead compounds to inhibit the NHR-CHR interaction. ANS displacement, as a fluorescent probe, can also serve as tool for High Throughput Screening (HTS) using covNHR-VQ as structural mimic of gp41.

(1) Crespillo, S. et al. (2014). Single-chain protein mimetics of the N-terminal heptad-repeat region of gp41 with potential as anti-HIV-1 drugs, PNAS 111 (51), 18207-18212.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## FUNDACIÓN MEDINA'S MARINE NATURAL PRODUCTS COLLECTION FOR ANTI-TUBERCULOSIS DRUG DISCOVERY

**de la Cruz M (1), Lacret R (1), Oves D (1), Sánchez P (1), Melguizo A (1), Rodríguez L (1), Tormo J (1), Moreno C (1), Muñoz F (1), Vicente F (1), Genilloud O (1), Reyes F (1).**

(1) Fundación MEDINA, Centro de Excelencia en Investigación de Medicamentos Innovadores en Andalucía. Parque Tecnológico Ciencias de la Salud. Avda. del Conocimiento 34, 18016, Armilla, Granada, Spain

*Correspondencia: mercedes.delacruz@medinaandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

*Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) is known for its role as the causative agent of tuberculosis (TB). Despite the introduction 40 years ago of effective treatments (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol) this infection disease continues to cause considerable morbidity and mortality. The reason is that this pathogen has been greatly spread worldwide, and an increase in the number of multi-drug resistant and totally drug resistant *M. tuberculosis* strains has been reported over the last few years (WHO 2016). Hence, finding new antitubercular drugs to overcome this problem has become a top priority in tuberculosis research.

As part of the EU funded PharmaSea project, over 400 strains of marine actinomycete were grown on carefully selected fermentation media and their fermentation extracts were tested against *M. tuberculosis* H37Ra and *M. bovis*. Strategies followed in the generation of this Library of marine Natural Products extracts included: geographical and taxonomic selection of strains, focused fermentation methodologies, and tailored-made semi-automated SPE extraction and fractionation approaches to overcome the special characteristics of marine-like culture media.

Tests against the above mentioned strains evidenced that the extracts prepared from this group of strains displayed new promising hits with excellent anti-tuberculosis properties.

# 7. NEUROCIENCIAS Y NEUROLOGÍA

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## CONTRIBUTION OF [VPS35] P.R32S GENETIC VARIANT TO PARKINSON' DISEASE

**Alcantud JL (1), Bandres-Ciga S (2), Ruz C (1), Barrero FJ (3), Escamilla F (4), Vives F (1), Duran R (1).**

(1) Department of Physiology and Institute of Neurosciences “Federico Olóriz”, Centre of Biomedical Research CIBM, University of Granada, Spain. (2) Laboratory of Neurogenetics. National Institute of Aging, Bethesda, USA. (3) Movement Disorders Unit, University Hospital “Health Campus”, Granada, Spain. (4) Movement Disorders Unit, Department of Neurology, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain

*Correspondencia: rduran@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

[Objectives]: [VPS35] has been recently identified as an autosomal dominant gene for Parkinson’s disease (PD). To date the missense mutation p.D620N only seems to be the probable putative of PD in a number of Caucasian kindreds. In a previous work using Next Generation Sequencing technology, we found a novel genetic variant, p.R32S, in one early onset PD patient out of 134 PD patients from Southern Spain (1). Moreover, no other potentially disease-causing mutations were reported for this individual. Here we aimed to assess the frequency of this variant in an additional PD cohort and to investigate its pathogenic role in the disease.

[Methods]: 189 PD patients and 152 age-matched healthy controls were included in the study. 3 relatives (2 siblings and 1 niece) of the case in whom the novel variant was identified, were also recruited. PD was diagnosed by at least two expert neurologists in the field of movement disorders under the criteria of the UK PD Society Brain Bank (2). Controls were extensively assessed to rule out any sign of neurological or psychiatric condition. [VPS35] p.R32S case-control genotyping was performed by TaqMan® probes on the QuantStudio™ 3 Real-Time PCR System. The software tools SIFT and HOPE were used for in silico assessment of the pathogenicity of the p.R32S variant.

[Results]: Genetic screening revealed the presence of this variant in a sibling of the affected case. He was asymptomatic at the time of examination. After analysis we could not perform a monitoring of this individual and did not have access to a complete pedigree of the family. [VPS35] p.R32S was not detected in any other PD patients and controls. [In silico] predictions for the novel variant supported a damaging effect.

[Conclusions]: Despite the absence of this rare variation in controls, our current genetic and computational data are insufficient to confirm a causal relationship between the [VPS35] p.R32S variant and PD development. Genotyping in a larger PD cohort together with functional studies are needed to elucidate its possible contribution to the pathogenesis of PD.

(1) Bandrés-Ciga S, Mencacci ME, Duran R, Barrero FJ, Escamilla-Sevilla F, Morgan S, Hehir J, Vives F, Hardy J, Pittman A. Analysis of the genetic variability in Parkinson's disease from Southern Spain. *Neurobiology of Aging* 37 (2016): 210.e1e210.e5.

(2) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 55(1992):181-4.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **DETERMINACIÓN DE LA RESPIRACIÓN MITOCONDRIAL IN VIVO EN EL MODELO DE PARKINSON EN EL PEZ CEBRA REVELA LA EFICACIA DE LA MELATONINA EN EL RESTABLECIMIENTO DE LA NORMALIDAD MITOCONDRIAL**

**Aranda-Martínez P (1), Díaz-Casado ME (1), Rusanova I (1),  
Fernández-Ortiz M (1), Fernández-Martínez J (1),  
Acuña-Castroviejo D (1).**

(1) Instituto de Biotecnología, Centro de investigación Biomédica, Parque  
Tecnológico de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, Avda. del  
Conocimiento s/n, 18016 Granada, España.

*Correspondencia: ampaula@correo.ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Aunque la disfunción de las mitocondrias está relacionada con múltiples enfermedades, no hay estudios in vivo disponibles sobre la respiración mitocondrial en modelos de parkinson en animales. Nuestro objetivo es analizar la respiración mitocondrial in vivo, que refleja los cambios en la bioenergética mitocondrial con mayor precisión que las preparaciones mitocondriales in vitro. Estos experimentos se llevaron a cabo en embriones de pez cebra, que fueron tratados con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) de 24 a 72 horas después de la fertilización (hpf). Se observó que el MPTP causa una reducción en la capacidad del sistema de transferencia de electrones, de la producción de ATP, y el aumento de escape de protones a 72 hpf. Estos cambios fueron seguidos por un aumento de estrés oxidativo significativo debido a la inhibición de la defensa antioxidante y el deterioro de la autofagia. Tras retirar el MPTP del tratamiento a 72 hpf, estas deficiencias bioenergéticas persistieron hasta 120 hpf. La administración de melatonina a embriones de pez cebra a 72 hpf, cuando ya existe una disfunción mitocondrial, restableció la capacidad respiratoria y la producción de ATP, redujo el estrés oxidativo y se

normalizó la autofagia a las 120 hpf. La melatonina también contrarrestó la mortalidad y las malformaciones embrionarias debidas a la MPTP. Nuestros resultados confirman por primera vez la eficacia de la melatonina en la restauración del fenotipo normal en el pez cebra parkinsoniano.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ROLE OF THE ENDOGENOUS OPIOID SYSTEM IN THE ANTINEUROPATHIC EFFECTS INDUCED BY SIGMA-1 RECEPTOR INHIBITION IN THE SPARED NERVE INJURY MODEL

**Bravo-Caparrós I** <sup>(1,2,3)</sup>, **Perazzoli G** <sup>(3,4)</sup>, **Yeste S** <sup>(5)</sup>, **Baeyens JM** <sup>(1,2,3)</sup>, **Cobos EJ** <sup>(1,2,3)</sup> and **Nieto FR** <sup>(1,2,3)</sup>.

(1) Department of Pharmacology, School of Medicine, University of Granada, Granada, Spain.

(2) Institute of Neuroscience, Biomedical Research Center, University of Granada, Granada, Spain.

(3) Biosanitary Research Institute, University Hospital Complex of Granada, Granada, Spain.

(4) Department of Human Anatomy and Embryology, School of Medicine, University of Granada, Granada, Spain.

(5) Drug Discovery and Preclinical Development, Esteve, Barcelona, Spain.

*Correspondencia: fnieto@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Background and aims:** Sigma-1 receptors ( $\sigma_1$ Rs) are an emerging target for the treatment of neuropathic pain. The role of  $\sigma_1$ Rs in neuropathic pain induced by nerve compression is known, but their participation on peripheral neuropathy induced by nerve transection is unexplored. Therefore, we investigated the effect of pharmacological and genetic blockade of  $\sigma_1$ Rs in the neuropathic pain associated to the sciatic nerve spared nerve injury (SNI) model. In addition, it is known that  $\sigma_1$  antagonism ameliorates inflammatory pain through the modulation of the endogenous opioid system, but it is unknown whether this occurs during neuropathic pain.

**Methods:** SNI was performed on female CD1 wild-type (WT) and  $\sigma_1$ Rs knockout ( $\sigma_1$ Rs-KO) mice. Mechanical allodynia (von Frey test), cold-allodynia (acetone test) and heat hyperalgesia (Hargreaves test) were tested previously to SNI and during three weeks following injury. The effect of acute systemic administration of  $\sigma_1$ Rs antagonist (S1RA),  $\sigma_1$ Rs

agonist (PRE-084), naloxone and naloxone methiodide were tested seven days after SNI. Animals were also treated with S1RA twice daily for 10 days. In addition, S1RA levels in plasma and brain were measured.

**Results:** WT mice developed prominent cold and mechanical allodynia after SNI, whereas  $\sigma_1$ Rs-KO did not develop cold allodynia and showed reduced mechanical allodynia. These effects were mimicked by the administration of S1RA to neuropathic WT mice, and the effects of the  $\sigma_1$  antagonist were reversed by PRE-084.  $\sigma_1$ Rs-KO and WT mice showed a similar thermal hyperalgesia after SNI. However, S1RA abolished SNI-induced thermal hyperalgesia in WT mice, an effect which was reversed by PRE-084. The opioid antagonist naloxone and its peripherally restricted analog naloxone methiodide prevented S1RA-induced effects in mechanical and heat hypersensitivity, but not in cold allodynia, indicating opioid-dependent and independent mechanisms on the effects of this  $\sigma_1$  antagonist. Mechanical, cold and heat hypersensitivity were reduced by the repeated administration of S1RA. In addition, these effects were observable even 12 hours after the last administration, when the presence of S1RA either in plasma or brain was undetectable, indicating long-lasting pharmacodynamic effects.

**Conclusion:** These data suggest that  $\sigma_1$  antagonism might have therapeutic value for the treatment of neuropathic pain induced by the transection of peripheral nerves.

**Acknowledgments:** This study was partially supported by Spanish Government (SAF2016-80540-R, FPU), Junta de Andalucía (CTS-109) and Esteve.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## PACLITAXEL (PTX) VEHICULIZATION WITH SPECIFIC NANOFORMULATIONS PREVENTED PTX-INDUCED PAINFUL NEUROPATHY: ROLE OF DRG ENDOTHELIAL FENESTRATION SIZE.

**Bravo-Caparrós I<sup>(1,2,3)</sup>, Jiménez-López J<sup>(4)</sup>, Cañizares FJ<sup>(2,3,5)</sup>, Nieto FR<sup>(1,2,3)</sup>, Fernández-Segura E<sup>(2,3,5)</sup>, Cabeza L<sup>(3,4,6)</sup>, Prados J<sup>(3,4,6)</sup>, Melguizo C<sup>(3,4,6)</sup>, Baeyens JM<sup>(1,2,3)</sup>.**

1 Department of Pharmacology, School of Medicine, University of Granada, 18016 Granada, Spain.

2 Institute of Neuroscience, Biomedical Research Center, University of Granada, 18100 Armilla, Granada, Spain.

3 Biosanitary Institute of Granada (ibs.GRANADA), Andalusian Health Service (SAS) – University of Granada, Spain.

4 Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Biomedical Research Centre (CIBM), University of Granada, Spain.

5 Department of Histology, University of Granada, 18016 Granada, Spain.

6 Department of Human Anatomy and Embryology, University of Granada, Spain.

*Correspondencia: inmabc@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Background and aims:** Paclitaxel (PTX) is one of the most effective used anticancer drugs for the treatment of solid tumors, which frequently induces a dose-limiting peripheral neurotoxicity that lead to the development of painful neuropathies. Paclitaxel reaches dorsal root ganglia (DRG), where the somas of the peripheral sensory neurons are located, possibly due to the large endothelial fenestrations typical of the vasculature of DRG. Taking into account the size of these endothelial fenestrations, the aim of this work was to vehiculize PTX in pegylated-liposomes of different sizes (smaller [SUV-PTX] and bigger [MLV-PTX] than these fenestrations) to evaluate whether the pass of PTX through the DRG endothelial fenestrations can influence the incidence of painful neuropathy.

**Methods:** Endothelial fenestrations of lumbar DRG of female CD-1 mice were measured by transmission electron microscopy. Free PTX (7 mg/kg), PTX vehicle, SUV-PTX (7 mg/kg), MLV-PTX (7 mg/kg) and both unload nanoparticles (NPs) were administered intravenously (i.v.) to mice for 5 consecutive days. Mechanical allodynia (von Frey test) and heat hyperalgesia (Hargreaves test) were tested before and at several times until day 17 after the first administration of the different treatments. PTX biodistribution in DRG was analyzed by ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) at several times (0.5, 1, 6, 12 and 24 hours) after drug administration.

**Results:** The size of the endothelial fenestrations was 80-100 nm and based on this, we used PTX NPs of two diameters: SUV-PTX (62 nm) and MLV-PTX (185 nm). The administration of the large PTX NP (MLV-PTX) did not induce either mechanical hypersensitivity or heat hypersensitivity, whereas the smaller one (SUV-PTX) produced a response similar to that observed with the use of free PTX. Free PTX and SUV-PTX treatments induced a PTX concentration in the DRG higher than that induced by MLV-PTX, which was practically undetectable from one hour after its administration.

**Conclusion:** The use of a PTX nanoparticle larger than DRG endothelial fenestrations prevented the development of PTX-induced painful neuropathy, probably because it markedly reduce PTX concentration in the DRG due to the difficulty of this PTX nanoformulation to pass through these fenestrations.

**Acknowledgments:** This study was partially supported by Spanish Government (SAF2016-80540-R, FPU), Junta de Andalucía (CTS-109) and Esteve.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **ROLE OF THE NEUROPEPTIDE CORTISTATIN IN THE INTEGRITY AND PERMEABILITY OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER AFTER DAMAGE**

**Castillo-González J, Falo CP, Forte-Lago I, Caro M ,  
González-Rey E.**

Departamento Biología Celular e Inmunología. Instituto de Parasitología y  
Biomedicina López-Neyra, IPBLN-CSIC, Granada, Spain

*Correspondencia: juliacastillo@ipb.csic.es*

*Modalidad: Oral*

The blood-brain barrier (BBB) is a dynamic and complex structure formed by different types of interacting cells that separates the Central Nervous System and the Circulatory System. BBB disruption is frequently associated with the progression of neurodegenerative and neuroinflammatory disorders, such as Parkinson, Alzheimer or brain ischemia. Therefore, it is essential to characterize factors able to modulate its integrity as novel therapeutic strategies for the treatment of these diseases. Based on its anti-inflammatory, immunomodulatory and neuroprotective properties, and its expression in peripheral endothelium, we propose that the neuropeptide cortistatin (CST) could be a key factor regulating BBB physiology. To study the role of CST in the structural and functional viability of the BBB, we used an *in vitro* BBB monoculture model (with endothelial cells only) and a co-culture model (with astrocytes and endothelial cells cultured in a transwell system), where we simulated the neuroinflammatory/neurodegenerative environment found in ischemic damage with two different insults: energetic failure (hypoglycemia) and inflammatory damage (endotoxin administration). Our results showed that glucose deprivation and endotoxin damage increased BBB permeability and the production of inflammatory mediators while exogenous administration of CST, restored BBB permeability basal levels, reduced inflammatory mediators and regulated the expression of CST receptors. In addition, we observed

that endogenous lack of CST altered BBB permeability under conditions of damage. We also demonstrated that CST is essential to regulate BBB permeability by using a neuroinflammatory in vivo model of BBB damage. Together, our results indicate that the lack of CST is associated with BBB dysfunction altering its physiological behaviour, and that CST treatment can reverse some parameters affecting BBB normal dynamics.

This work was supported by Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (SAF2017-85602-R and PhD fellowship FPU17/02616 to Julia Castillo).

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## EVALUATION OF THE ANTIOXIDANT CAPACITY OF POLYPHENOLS FROM POLLEN OF THREE TUNISIAN OASIS TREES IN HUMAN PLASMA OF PARKINSON'S DISEASE PATIENTS

**Chhoud R (1, 2), Durán R (2), Majdoub H (1), Vives F (2).**

1. Laboratory of Interfaces and Advanced Materials (LIMA), Faculty of Sciences, University of Monastir, Tunisia.
2. Department of Physiology and Institute of Neurosciences "Federico Olóriz", Centre of Biomedical Research, University of Granada, Spain.

*Correspondencia: chhoud.riheb@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

Strong evidences support that oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of parkinson's disease (PD). polyphenols, a class of bio-active molecules, have been known since antiquity by their antioxidant and anti-inflammatory properties. they are extensively used in the prevention and treatment of chronic disorders with promising results. here we aimed to investigate the antioxidant capacity of polyphenols from pollen of three tunisian oasis trees in blood plasma of PD patients. effects of phenolic fractions from pistachios, date palms and figs on superoxide dismutase (SOD) activity were investigated. the three tested fractions (at concentrations from 0.5 to 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) increased the SOD activity in blood plasma of PD patients at different stages of disease. moreover, pistachio phenolic fraction had the most significant antioxidant capacity at the higher concentration tested. our results suggest that polyphenols from pistachio, data palms and figs may be a useful source of natural antioxidants with beneficial effects for PD. further investigations are needed to elucidate their possible contributions to retain the disease progression.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **RAPAMYCIN ADMINISTRATION IS NOT A VALID THERAPEUTIC STRATEGY FOR EVERY CASE OF MITOCHONDRIAL DISEASE**

**Eliana Barriocanal Casado (1,2), Agustín Hidalgo Gutiérrez (1,2), Nuno Raimundo (4), Pilar González García (1,2), Darío Acuña Castroviejo (1,2,3), Germaine Escames (1,2,3), Luis C. López (1,2,3)**

(1) Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, 18016 Granada, Spain

(2) Instituto de Biotecnología, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, 18016 Granada, Spain

(3) Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), Spain

(4) Universitätsmedizin Göttingen, Institute für Zellbiochemie, Humboldtallee 23, room 01.423, 37073 Göttingen, Germany

*Correspondencia: eli\_bcoc90@hotmail.com*

*Modalidad: Oral*

Mitochondrial disorders represent a heterogeneous group of diseases with wide variety of origins, pathomechanisms and clinical presentations. Some mitochondrial diseases are treatable but the vast majority of them have limited the clinical management to palliative care. In the last years, rapamycin has emerged as a potential therapeutic drug for mitochondrial diseases since it has shown therapeutic benefits in a few mouse models of mitochondrial encephalopathy and mitochondrial myopathy. However, the underlying therapeutic mechanism is unclear, the minimal effective dose need to be defined and whether this therapy can be generally used is unknown.

In this study, we have evaluated whether low and high doses of rapamycin administration may result in therapeutic effects in a mouse model (Coq9R239X) of mitochondrial encephalopathy due to CoQ deficiency. Our results show that low dose of rapamycin induce metabolic changes in



liver and transcriptomics modifications in midbrain, even if that dose is not able to inhibit mTORC1. The high dose of rapamycin induces further changes in the transcriptomics profile in midbrain due to the general inhibition of mTORC1. However, neither low nor high dose of rapamycin were able to improve the mitochondrial bioenergetics, the histopathological features and the phenotypic characteristics of Coq9R239X mice, resulting in the lack of efficacy for increasing the survival. Also the use of trehalose, an inducer of autophagy, or the inhibition of S6K1 by PF-4708671 did not lead to therapeutic benefits. These results may be due to the lack of microgliosis-derived neuroinflammation in this model of encephalopathy, the absence of autophagy or UPRmt induction in response to rapamycin treatment, or the need of some residual function of the CoQ-junction. Therefore, the translation of rapamycin therapy into the clinic for patients with mitochondrial disorders requires, at least, the consideration of the particularities of each mitochondrial disease.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## RETRASO EN LA ATENUACIÓN DE LA RESPUESTA NEOFÓBICA AL SABOR DURANTE LA ADOLESCENCIA EN RATAS

**Expósito A N, Menchén-Márquez S, Valero M, Gallo M.**

Centro de Investigaciones Biomédicas CIBM, Instituto de Neurociencias, Departamento de Psicobiología, Universidad de Granada, Granada, España.

*Correspondencia: anexposito@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

La adolescencia es un periodo de grandes cambios en la organización cerebral durante las últimas etapas de formación del Sistema Nervioso. Ello se corresponde con las características del comportamiento adolescente mamífero que incluyen aumento desproporcionado de conductas de exploración, búsqueda de novedad y conductas de alto riesgo junto a incrementada vulnerabilidad al estrés. Se trata de una combinación peculiar que únicamente aparece en esta etapa de la vida y que tiene gran valor adaptativo para favorecer la supervivencia en una etapa del desarrollo que requiere abandonar lo conocido para adquirir la independencia del adulto.

La atenuación de la neofobia gustativa (AN) es un modelo idóneo para estudiar los circuitos cerebrales asociados a la búsqueda de novedad, recompensa y respuesta al estrés. Consiste en el incremento de la cantidad ingerida de una solución potencialmente dañina de sabor inicialmente desconocido a medida que se convierte en familiar y seguro después de repetidas exposiciones no seguidas de consecuencias viscerales negativas.

Por ello, se ha evaluado la respuesta neofóbica y su atenuación a una solución de vinagre (3%) como sabor novedoso en ratas Wistar preadolescentes (N=29) y adolescentes (N=29). A su vez, cada grupo de edad se ha dividido en dos grupos según la condición: grupo experimental que consume la solución de vinagre y grupo control que consume agua, siendo el sexo contrabalanceado. Después de haber sometido a los Ss a un procedimiento de privación de agua con acceso durante dos periodos al día, el procedimiento experimental consiste en la presentación diaria de las so-

luciones durante 15 minutos en el primer periodo de acceso matinal a lo largo de 6 días consecutivos.

Los resultados no muestran efectos de la edad ni del sexo en la respuesta neofóbica. Sin embargo, la atenuación de la respuesta neofóbica aparece demorada en ambos grupos de edad en comparación con resultados previos obtenidos con ratas adultas en nuestro laboratorio. El retraso para aceptar la solución de vinagre como segura puede interpretarse como resultado de un incremento de la respuesta emocional aversiva ante el sabor novedoso o bien un decremento de los efectos reforzantes de la exposición segura.

Ambas interpretaciones son coherentes con el incremento de la reactividad de la Amígdala ante estímulos potencialmente dañinos y la disminución de la sensibilidad del Núcleo Accumbens a los reforzadores, cambios ambos descritos durante la adolescencia.

Palabras clave: Atenuación de la neofobia, adolescencia, memoria gustativa, rata.

Financiado por, PSI2017-86381-P (MINECO. Spain). Expósito es beneficiario de una beca FPI: BES-2015-072307 (MINECO. Spain)

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## THE CONTEXT DEPENDENCY OF ATTENUATION OF TASTE NEOPHOBIA DEPENDS ON D1 DOPAMINE RECEPTOR ACTIVITY IN THE HIPPOCAMPUS.

**Grau-Perales AB, Levy ERJ, Fenton AA, Gallo M.**

- (1) Department of Psychobiology. Institute of Neurosciences. Center for Biomedical Research (CIBM). University of Granada. Spain.
- (2) Center for Neural Science, New York University, New York, NY, USA
- (3) Neuroscience Institute at the New York University Langone Medical Center, New York, NY
- (4) Department of Physiology & Pharmacology, and The Robert F. Furchgott Center for Neural and Behavioral Science, SUNY, Downstate Medical Center, Brooklyn, NY

*Correspondencia: abgrau@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Rodents exhibit an initial reluctance to drink novel-tasting, potentially-aversive solutions. This taste neophobia attenuates across days if the solution is not followed by aversive visceral consequences, resulting in increased consumption as the taste becomes familiar. The attenuation of taste neophobia (ATN) is context dependent, which is evident by maintained reluctance to drink the familiar tasting solution in a novel physical environment. The spatial context-dependent ATN likely depends on the activation of a dopaminergic HC-VTA downward loop originated at the dorsal hippocampus. Whether changing the non-spatial auditory context causes a similar effect on ATN as well as the potential role of the dorsal hippocampus integrity and dopaminergic activity in processing this decidedly non-spatial information have not been determined yet. Here we demonstrate that changing the non-spatial auditory context impairs ATN in mice and that this effect is lost following NMDA excitotoxic lesions of the dorsal hippocampus CA1 region. Additionally, the systemic administration of D1 dopamine receptors (D1DR) antagonist SCH-23390 resulted in a similar delayed ATN when the auditory context was kept constant.

Moreover, the auditory-context dependency of ATN in rats is also lost following the depletion of the catecholaminergic terminals in the CA1 region of the ventral hippocampus using 6-OHDA. We conclude that the context dependency of the ATN depends on the activity of a dopaminergic circuit that reaches the hippocampus through D1DR, which might be necessary to properly acquire the context dependency of safe taste recognition memory.

Supported by PSI2014-57643-P, PSI2017-86381-P (MINECO. Spain) and FPU14/01531, (MECD, Spain).

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## EFFECTOS CONDUCTUALES DE LA ADMINISTRACIÓN DURANTE LA GESTACIÓN DE INMUNOGLOBULINA G DE MADRES DE NIÑOS CON TEA EN RATAS SPRAGUE-DAWLEY

**Gámiz F (1) y Gonzalez-Gronow M (2)**

(1) Department of Psychobiology, Center for Biomedical Research (CIBM), Institute of Neurosciences, University of Granada, Avenida del Conocimiento, s/n, 18071 Granada, Spain. (2) Department of Biological Sciences, Laboratory of Environmental Neurotoxicology, Faculty of Medicine, Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile; Department of Pathology, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA.

*Correspondencia: fernandogamiz@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Los trastornos del espectro autista (TEA) comprenden a una compleja variedad de desórdenes del neurodesarrollo, caracterizados por una triada de síntomas fundamentales: dificultades en la comunicación, alteración en la interacciones sociales y patrones conductuales restrictivos, repetitivos y estereotipados (APA, 2000; Mahjouri et al., 2012). A pesar de que aún no se conocen las causas del TEA existen diferentes hipótesis etiológicas con apoyos experimentales entre las que se encuentran la teoría del trastorno autoinmune durante el neurodesarrollo. Diversos estudios han encontrado autoanticuerpos IgG en el sistema nervioso central de sujetos con TEA (Enstrom et al., 2009; Gonzalez-Gronow et al. 2010; 2015). Con el objetivo de evaluar el efecto de estos autoanticuerpos sobre la conducta en modelos animales y comprobar si se pueden reproducir los patrones comportamentales propios de los TEA nuestro laboratorio ha analizado y aislado fracciones de IgG del serum de treinta y cinco niños con TEA pertenecientes a la Asociación Chilena de padres de niños autistas (ASPAUT). Estos autoanticuerpo IgG, tanto el encontrado en madres como en niños con TEA, fueron inyectados intraperitonealmente a ratas

Sprague-Dawley gestantes, a razón de 300 ugr cada 3 días durante toda la gestación (E4, E7, E10, E13, E16, E19). Posteriormente se evaluó a las crías en aprendizaje espacial, directo e inverso, exploración locomotora y preferencia social. Para ello se utilizó las tareas de laberinto acuático, open field y de aproximación social en una jaula de tres cámaras. Los resultados obtenidos mostraron que los crías inyectadas con IgG de madres de niños con TEA tenían un aprendizaje espacial más lento y un peor recuerdo, tanto en la tarea directa como en la inversa. En la tarea de campo abierto los grupos IgG de madres y IgG de niños con TEA mostraron una mayor actividad motora y mayor número de entradas en los cuadrantes internos. Por último en la tarea de aproximación social no se encontraron diferencias entre los grupos y todos preferían explorar las cámaras ocupadas por otras ratas frente a la cámara vacía. Estos resultados preliminares apuntan a un posible efecto negativo de los autoanticuerpos IgG encontrados en los sueros de madres de niños con TEA sobre el desarrollo cognitivo durante la gestación y aportan nuevos datos que apoyan las teorías que apuntan que los TEA pueden estar originados por un trastorno autoinmune durante el neurodesarrollo.

Proyecto financiado por FONDECYT 3140437 (FG).

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## HUMAN ADIPOSE-DERIVED STEM CELLS: INDUCTION TOWARDS NEURONAL LINEAGE

**Hernández R\***, **García M\***, **Berdasco M<sup>1</sup>**, **Jiménez-Luna C**,  
**Ortiz R**, **Vélez C**, **Rama AR**, **Melguizo C**.

Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Biomedical Research Centre (CIBM), University of Granada, Spain.; Biosanitary Institute of Granada (ibs.GRANADA), Andalusian Health Service (SAS) – University of Granada, Spain; Department of Human Anatomy and Embryology, University of Granada, Spain.

<sup>1</sup>Cancer Epigenetics and Biology Program, Bellvitge Biomedical Research Institute, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

\*equal contribution

*Correspondencia: rosahp@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Background and aims:** Regenerative medicine with mesenchymal stem cells (MSCs) allows us to face the complexity of neurodegenerative diseases treatment through the induction of these cells towards differentiated cells with neuronal characteristics that can ultimately be transplanted to the patients. Adipose tissue has been widely used for obtaining human adipose derived mesenchymal stem cells (haMSCs) due to its easy availability and its ability to differentiate even to tissues derived from ectoderm. However, a major barrier in the field of haMSC-based disease modelling relies on ensuring the biosecurity of long-term transplanted cells. In this work we have shown that haMSCs can be obtained from lipoaspirates and induced to neuronal-like cells when they are cultured in a media containing growth factors. An epigenetic study of the complete genome of differentiated haMSCs has been made by methylation arrays to study which genes have greater relevance in the differentiation process. Moreover, a stable genetically modified haMSCs line which overexpresses the *Hoxa5* gene has been created to perform a functional analysis.

**Methods:** HaMSCs have been obtained from lipoaspirates handed over by the Health Hospital of Granada and their characterization was



made by flow cytometry. They have been differentiated into neuronal lineage using three different induction media. Neuronal system markers were analyzed applying immunofluorescence, RT-PCR and western blotting. The DNA methylation pattern was studied by microarray and the hypermethylated genes were overexpressed using a CRISPR/dCas9 system to enhance and accelerate the process of neuronal differentiation. This system was used in haMSCs control and in haMSCs that were treated with Neu1 differentiation medium at the same time.

**Results:** Characterization of these cells demonstrated the expression of mesenchymal markers such as CD73, CD105 and CD90, and the lack of expression of hematopoietic markers such as CD45, CD34 and CD133. The induction with the growth factors produced appreciable morphological changes and modulation in the expression of markers associated with microtubules or intermediate filaments such as nestin, neurofilaments, tubulin III, or functional neurons such as SNAP25 and CHAT. We observed that hypermethylated *Hoxa5* overexpression facilitated cellular differentiation in all cases by enhancing the expression levels of mature neuron markers such as MAP2 or nervous system functional markers such as SCN9A and CHAT. This expression increase is higher in CRISPR/dCas9-transfected cells than in Neu1-induced cells and it is much higher in the combined treatment.

**Conclusion:** These results indicated that genetically modify haMSCs can be an effective method to achieve a faster and more durable neuronal differentiation by itself or combined with differentiation media, being a potential candidate for the cell implantation targeted therapeutic strategies.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## PHYSICAL FITNESS COMPONENTS, WHITE MATTER VOLUME AND ACADEMIC ACHIEVEMENT IN CHILDREN: FINDINGS FROM THE ACTIVEBRAINS AND FITKIDS2 PROJECTS

Irene Esteban-Cornejo(1,2), Maria Rodriguez-Ayllon (2), Juan Verdejo-Roman (3), Cristina Cadenas-Sanchez (2), Jose Mora-Gonzalez (2), Laura Chaddock-Heyman (4), Lauren B. Raine (1), Chelsea M. Stillman (5), Arthur F. Kramer (1,4) , Kirk I.Erickson (6), Andrés Catena (3), Francisco B Ortega (2) †, Charles H. Hillman1,7†.

(1) Center for Cognitive and Brain Health, Department of Psychology, Northeastern University, Boston, MA, USA. (2) PROFITH “PROmoting FITNESS and Health through physical activity” research group, Department of Physical Education and Sports, Faculty of Sport Sciences, University of Granada, Granada, Spain. (3) Department of Experimental Psychology, Mind, Brain and Behavior Research Center (CIMCYC), University of Granada, Granada, Spain. (4) Beckman Institute, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, Illinois, United States of America (5) Department of Psychiatry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania. (6) Brain Aging & Cognitive Health Lab, Department of Psychology, University of Pittsburgh, 3601 Sennott Square, Pittsburgh, PA, USA. (7) Department of Physical Therapy, Movement, & Rehabilitation Sciences, Northeastern University, Boston, MA, USA. † Shared last authorship.

*Correspondencia: ireneesteban@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Objectives:** The aims of this study were (i) to examine the association between physical fitness components (i.e., aerobic capacity, motor fitness and muscular strength) and white matter volume, and (ii) to examine whether the fitness-related associations in white matter volume were related to academic achievement.

**Methods:** A total of 342 children participated in this study. Data came from two independent projects: ActiveBrains project (n=100; 10.0±1.1 years; 100 % overweight/obese; Spain) and FITKids2 project (n=242; 8.6±0.5 years; 36 % overweight/obese, United States). Aerobic capacity was assessed in both projects, and motor fitness and muscular strength were assessed in the ActiveBrains project. T1-weighted images were acquired with a 3.0 T S Magnetom Tim Trio system. Academic achievement was assessed by standardized tests.

**Results:** Aerobic capacity was associated with greater white matter volume in the ActiveBrain project ( $P < 0.001$ ,  $k=177$ ; inferior fronto-opercular gyrus and inferior temporal gyrus) and in the FITKids project ( $P < 0.001$ ,  $k=117$ ; inferior temporal gyrus, cingulate gyrus, middle occipital gyrus and fusiform gyrus) among overweight/obese children. However, no associations were found among normal-weight children in the FITKids project. In the ActiveBrains project, motor fitness was related to greater white matter volume ( $P < 0.001$ ,  $k=173$ ) in six regions, specifically, insular cortex, caudate, bilateral superior temporal gyrus and bilateral supramarginal gyrus; muscular strength was associated with greater white matter volumes ( $P < 0.001$ ,  $k=191$ ) in two regions, particularly, the bilateral caudate and bilateral cerebellum IX. Six of these regions were related to academic achievement, but after correcting for multiple comparisons, only the insular cortex remained significantly related to math calculations skills ( $B=0.258$ ;  $P < 0.005$ ). In both projects, no brain regions showed a statistically significant negative association between any physical fitness component and white matter volume.

**Conclusions:** Aerobic capacity may positively relate to white matter volume in overweight/obese children, and in turn, academic achievement. In addition, motor fitness and muscular strength may also influence white matter volume coupled with better academic achievement. From a public health perspective, implementing exercise interventions that combine aerobic, motor and muscular training to enhance physical fitness may benefit brain development and academic success.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## COMPARISON PROCESS DECREASES THE EFFECTIVE SALIENCE OF UNIQUE ELEMENTS IN RATS PERCEPTUAL LEARNING

**Jesús Sánchez, Ana González, Beatriz Juan & Isabel de  
Brugada**

Departamento de Psicología Experimental, Facultad de Psicología, Universidad  
de Gramada

*Correspondencia: [jesus\\_flea@hotmail.com](mailto:jesus_flea@hotmail.com)*

*Modalidad: Póster*

Perceptual Learning refers to a phenomenon that occurs when discrimination between two similar stimuli is facilitated by prior experience with those stimuli. Findings from studies with human and non-humans subjects using short interval between presentations of two similar stimuli have shown that the intermixed presentation of the stimuli results in better discrimination than presentation in a series of blocks - the Intermixed/Blocked effect (I/B effect) and suggest that stimulus comparison is critical to explain this phenomenon. Comparison in humans has been explained in terms of better processing of the unique elements due to a process of short-term habituation (Dwyer et al., 2011). In successive exposure, recent presentation of one stimulus would cause short-term habituation of its elements. The habituation of the common elements (X) can lead to a bias in the processing of the unique elements (A & B) when the second stimuli appear (BX or AX) in the I/B condition and this processing bias would facilitate the formation of associations between the units activated by the unique elements. McLaren and Mackintosh (2000) called this “unitization,” and it corresponds to the formation of a better memory representation of the stimulus. It can be expected that a more unified stimulus would not only become more discriminable but will also suffer a loss of effective salience. In order to test this last prediction we run an experiment with rats as subjects with a taste aversion paradigm

and using a short interval procedure of exposure to stimuli to facilitate the comparison process. Thus, after intermixed or blocked preexposure, the unique element A was conditioned in compound with a new element C (AC+), and then the aversion acquired to the new element C was measured. If the unique element A is less salient after intermixed than after blocked preexposure its capacity to overshadow the new stimulus C will be less than after blocked preexposure that should keep higher salience. According to this we found a greater aversion to C in the intermixed group than in the blocked group. These results differ from those found with a typical procedure in animals with a long interval procedure of exposure to stimuli that show a greater effective salience of the unique elements after intermixed preexposure. The results are discussed in terms of the different mechanisms underlying perceptual learning which seem to depend on the details of the task.

Dwyer, D. M., Mundy, M. E., & Honey, R. C. (2011). The role of stimulus comparison in human perceptual learning: Effects of distractor placement. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 37(3), 300.

McLaren, I. P. L., & Mackintosh, N. J. (2000). An elemental model of associative learning: I. Latent inhibition and perceptual learning. *Animal Learning & Behavior*, 28(3), 211-246.

Research funded by PSI2015-63737-P (MINECO/FEDER).

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## LA SELECCIÓN A CORTO PLAZO PARA EL CONSUMO ALTO Y BAJO DE ALCOHOL DURANTE LA ADOLESCENCIA PRODUCE NIVELES DIFERENCIALES DE CONSUMO DE ALCOHOL Y RESPUESTAS ALTERADAS EN EL TEST CONCÉNTRICO MULTIVARIADO EN LA ADULTEZ

**Jiménez-García A (1, 2), Fernández MS (3, 4), Vázquez A (1, 2), Pautassi RM (3, 4).**

(1) Departamento de Farmacología e Instituto de Neurociencias. Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España. (2) Departamento de Psicobiología, Facultad de Psicología, Universidad de Granada, España. (3) Instituto de Investigación Médica M. y M. Ferreyra, INIMEC-CONICET, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina (4) Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina  
*Correspondencia: anamjimenez1110@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

La importancia de los factores genéticos en trastornos por abuso de sustancias ha sido objeto de estudio de numerosas investigaciones, sin embargo, estos estudios se han centrado en la etapa de adultez. Estudios recientes han sugerido que la adolescencia parece ser la etapa del desarrollo en la que más se ve afectado el abuso de alcohol debido a, por un lado, la mayor sensibilidad al estrés y, por otro lado, a los mayores niveles de ansiedad experimentados. Este estudio tiene el objetivo de determinar los niveles de consumo de alcohol, antes y después de la exposición al estrés, así como las respuestas de ansiedad en ratas macho adolescentes criados selectivamente por su nivel alto o bajo de ingesta de alcohol durante la adolescencia. Para ello, se seleccionaron quince ratas Wistar macho que formaban parte de la F3, de las cuales siete procedían de ratas con consumo alto de alcohol y ocho de ratas con un consumo bajo. Durante el

test, cada animal tuvo acceso a comida ad libitum y a dos botellas, una llena de agua y la otra llena de etanol (8 % en la primera semana, 10 % en la segunda y cuarta semana del test). Asimismo, durante la semana 3 (en la que no tenían test de ingesta de alcohol) los animales fueron expuestos a 120 minutos diarios de estrés mediante restricción. Por otro lado, y a las 72 horas de la última prueba de ingesta de alcohol, se analizaron los comportamientos exploratorios y de riesgo a través del Test Concéntrico Multivariado (MCSF), antes y después de una administración de alcohol intraperitoneal. Los resultados indicaron que las ratas procedentes a la línea de alta ingesta de alcohol mostraron un mayor consumo de alcohol durante las semanas 1 y 2, pero no en la semana 4. Además, durante la prueba MCSF se registraron conductas de riesgo significativamente mayores en las ratas procedentes de la línea de alta ingesta. Por otro lado, se encontraron mayores conductas de búsqueda de refugio en las ratas de la línea de baja ingesta de alcohol. Los resultados señalan que la selección en la adolescencia para la ingesta de alcohol (alto o bajo) induce fenotipos con una ingesta de alcohol divergente y que persiste hasta la edad adulta. Estos fenotipos se asocian con alteraciones en conductas de toma de riesgos.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **RAB8 AND RAB10 PHOSPHORYLATION CONTRIBUTE TO LRRK2-MEDIATED CENTROSOMAL COHESION AND CILIOGENESIS DEFECTS**

**Lara Ordóñez AJ (1), Fernández B (1), Madero-Pérez J (1),  
Fdez E (1), Romo-Lozano M (1), Lobbestael E (2), Baekelandt  
V (2), Hilfiker S (1)**

(1) Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra (Consejo Superior de Investigaciones Científicas), Granada, España

(2) Laboratorio de Neurobiología y Terapia Génica, KU Leuven, Leuven, Bélgica

*Correspondencia: ajesus\_orla@ipb.csic.es*

*Modalidad: Oral*

Mutations in LRRK2 comprise the major genetic cause of familial Parkinson's disease, and variations increase disease risk. LRRK2 is known to phosphorylate a subset of Rab proteins including Rab8a, Rab8b and Rab10, even though the cellular consequences of such phosphorylation remain largely unknown. Our previous studies have shown that pathogenic LRRK2 causes centrosomal defects associated with an activity-dependent increase in the centrosomal localization of phosphorylated Rab8a, which can be mimicked when co-expressing wildtype LRRK2 with wildtype but not phospho-deficient Rab8a. Here, we show that Rab8b and Rab10 cause similar kinase activity-mediated centrosomal cohesion deficits when co-expressed with wildtype LRRK2. Pathogenic LRRK2 expression also causes a kinase activity-mediated centrosomal/pericentrosomal accumulation of phosphorylated Rab10, and knockout of either Rab8a or Rab10 significantly decreases the centrosomal cohesion deficits. Pathogenic LRRK2 expression further causes a deficit in ciliogenesis which correlates with the accumulation of phosphorylated Rab8 or Rab10 in non-ciliated cells. Finally, ciliogenesis defects are also observed when co-expressing wildtype LRRK2 with wildtype but not phospho-deficient Rab8. Our findings indicate a shared mechanism by which LRRK2-mediated phosphorylation



of Rab8/10 impacts upon both adequate centrosomal cohesion as well as ciliogenesis.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## A MOLECULAR PHARMACOLOGY INSIGHT OF 5-HT<sub>2A</sub> RECEPTOR PHARMACOGENOMICS BASED ON THE H452Y SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM

**López-Giménez JF (1)(5), Martín-Guerrero S (2), Iglesias A (3), Casado P (4), Martín-Oliva D (2), Loza MI (3), Rodríguez-Cutillas P (4), González-Maeso J (5).**

(1) IPBLN-CSIC, Granada, Spain. (2) Department of Cell Biology, Faculty of Sciences, University of Granada, Granada, Spain. (3) Department of Pharmacology, School of Pharmacy, CIMUS Research Center, Santiago de Compostela, Spain. (4) Cell Signalling and Proteomics Group, Barts Cancer Institute, Queen Mary University of London, London, UK. (5) Department of Physiology and Biophysics, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, Virginia, USA.

*Correspondencia: jf.lopez.gimenez@csic.es*

*Modalidad: Oral*

The serotonin 2A (5-HT<sub>2A</sub>) receptor is a GPCR that presents a wide and heterogeneous distribution in human brain where it is implicated in numerous neurological functions such as perception, cognition, memory and mood among others. Within the CNS, 5-HT<sub>2A</sub> receptors are the main target of a group of drugs known as atypical antipsychotics used for the treatment of schizophrenia. Clozapine has been historically the archetype for atypical antipsychotic drugs although similar compounds are currently used in the clinical practice. Therefore, blockade of 5-HT<sub>2A</sub> receptors seems to be an important aspect for the treatment of schizophrenia. To date, there have been described seven SNP within the coding region of 5-HT<sub>2A</sub> receptor human gene and of these five are non-synonymous. The most frequent 5-HT<sub>2A</sub> receptor SNP, with an allele frequency of about 10% of the population, is the one encoding for the substitution of a histidine at position 452 by a tyrosine (H452Y)[1]. Although previous human

genetics studies concluded that there is not statistical association of the 452Tyr allele with schizophrenia, several investigations, including a comprehensive meta-analysis, demonstrated a significant association between patients carrying the 452Tyr allele and poor response to clozapine[2]. Taking into account this background, we have conducted molecular pharmacology and phosphoproteomics investigations in cells heterologously expressing both genetic versions of 5-HT<sub>2A</sub> receptors, i.e., 452His and 452Tyr allele. Significant differences between both genotypes in terms of receptor functionality were found regarding the phosphoproteomic-kinase profile, more particularly in relation to p-ERK and p-Akt responses, that could explain the discrepancies observed previously in patients submitted to antipsychotic treatments.

References:

- [1] Sanders-Bush, E., Fentress, H. & Hazelwood, L. Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors: molecular and genomic diversity. *Mol Interv* 3, 319-330 (2003).
- [2] Arranz, M.J., et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT<sub>2A</sub> receptors and clozapine response. *Schizophr Res* 32, 93-99 (1998).

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASE-1 (PARP-1) INHIBITION SENSITIZES CONE PHOTORECEPTORS TO DNA DAMAGE INDUCED BY OXIDATIVE STRESS.**

**Martín-Guerrero SM(1), Casado P(2), Carrasco MC(1),  
Cuadros MA(1), Navascués J(1), Sepúlveda MR(1), Cutillas  
PR(2), Martín-Oliva D(1)**

(1) Departamento de Biología Celular, Universidad de Granada, Granada, Spain. (2) Cell Signalling and Proteomics Group, Centre for Haemato-Oncology, Barts Cancer Institute, Queen Mary University of London, UK.

*Correspondencia: smmartin@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

Retinitis pigmentosa (RP) is a group of inherited retinal diseases that initiates with rod degeneration (due to genetic defects), and continues with cone photoreceptors death. It is proposed oxidative stress (OS), generated by the death of rods, could be one of the causes for cone degeneration (1). Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP-1) can be activated by OS and it is involved in DNA repair, cell death and tumour progression (2). It is shown PARP-1 inhibition can protect rods from degeneration (3). The purpose of this study was characterizing the molecular consequences of PARP-1 inhibition in 661W cell line (mouse cone photoreceptor cell line) after exposure to hydrogen peroxide, as OS inducing agent. Phosphoproteomics analysis showed that OS increased the phosphorylation of proteins related with DNA damage response (DDR) and PARP-1 blockade potentiated such phosphorylation. Western blot analysis confirmed that phosphorylations at SQ motifs were increased in stressed cells after PARP-1 inhibition; SQ motifs are related to the activation of the kinases ATM/ATR which play a central role in the DDR. Furthermore, PARP-1 inhibition potentiated a G2/M phase cell cycle arrest and a reduction of cell viability caused by OS. We concluded that PARP-1 inhibition under OS conditions increased the phosphorylation of proteins related with the DNA damage

response and decreased cell proliferation in 661W cells (mouse cone photoreceptor cell line). These findings may be relevant to regulate the cell death of cones occurring in retinal degeneration.

Financial Support: FPU14/02219-MECD; EST16/00301-MECD. References: (1)Campochiaro and Mir, 2018 *Prog Retin Eye Res* 62:24-37. (2)Morales et al., 2014 *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 24:15-28 (3)Sahaboglu et al., 2016 *Sci Rep* 6:39537

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## LA ASOCIACIÓN ENTRE LOS COMPONENTES DE LA CONDICIÓN FÍSICA Y LA ACTIVIDAD NEUROELÉCTRICA SUBYACENTE A UNA TAREA DE MEMORIA DE TRABAJO EN NIÑOS CON SOBREPESO-OBESIDAD: PROYECTO ACTIVEBRAINS

Mora-Gonzalez J (1), Esteban-Cornejo I (2), Cadenas-Sanchez C (1), Migueles JH (1), Catena A (1), Pontifex MB (4), Ortega FB (1)

(1) Universidad de Granada, Granada, Spain. (2) Northeastern University, Boston, MA. Estados Unidos. (3) Michigan State University, East Lansing, MI. Estados Unidos.

*Correspondencia: jmorag@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

**Objetivo:** Este estudio tuvo como principal objetivo examinar la asociación de los diferentes componentes de la condición física con la memoria de trabajo, así como con la actividad neuroeléctrica subyacente a ésta. **Método:** 79 niños con sobrepeso/obesidad y de edades comprendidas entre los 8-11 años participaron en el estudio. La batería de test ALPHA fitness se utiliza para medir la fuerza muscular (tren superior e inferior), la velocidad-agilidad y la capacidad cardiorrespiratoria (CCR). La memoria de trabajo, de alta y baja carga, se evaluó a través de la tarea computerizada “Delayed Non-Match-to-Sample” y tanto el tiempo de reacción como el porcentaje de aciertos fueron registrados. La electroencefalografía fue llevada a cabo utilizando el EEG ActiveTwo System of BioSemi obteniéndose la amplitud media de la onda P3 a partir de los electrodos de la región parieto-occipital (Pz, P1, P2, POz, PO3, PO4, Oz, O1, O2). Se llevaron a cabo análisis de regresión jerárquica incluyendo variables potencialmente confusoras. **Resultados:** Una mayor velocidad se asoció con

un menor tiempo de reacción en la tarea de baja carga de memoria de trabajo ( $\beta=-0.231$ ,  $P=0.037$ ). En cuanto a la tarea de alta carga, una mayor velocidad-agilidad y una mayor capacidad cardiorrespiratoria se asociaron con un menor tiempo de reacción ( $\beta=-0.243$  y  $\beta=-0.251$  respectivamente,  $P<0.05$ ), mientras que una mayor fuerza muscular de tren superior se asoció a un menor porcentaje de aciertos ( $\beta=-0.270$ ,  $P=0.023$ ). Por último, una mayor fuerza de tren inferior, una mayor velocidad-agilidad y mayor capacidad cardiorrespiratoria se asociaron con una mayor amplitud de la onda P3 ( $\beta$  desde 0.227 a 0.337,  $P<0.05$  para baja carga; y  $\beta$  desde 0.251 a 0.358,  $P<0.05$  para alta carga). Conclusión: En conclusión, todos los componentes de la condición física podrían tener una influencia en la memoria de trabajo y en la actividad neuroeléctrica subyacente a ésta.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE EL MALTRATO INFANTIL, LA OBESIDAD Y LA DEPRESIÓN EN UNA MUESTRA REPRESENTATIVA DE LA POBLACIÓN GENERAL ANDALUZA.

**Moñiz-Díez AM (1), Molina E (2), Gutierrez B (1,3), Cervilla J (1,3), Rivera M (1,4)**

(1) Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, Granada, España.

(2) Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, Granada, España.

(3) Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España.

(4) Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España.

*Correspondencia: anamonizdiez@gmail.com*

*Modalidad: Oral*

### Introducción

La depresión y la obesidad son dos problemas de salud altamente prevalentes en nuestra sociedad y constituyen factores de riesgo para otras enfermedades físicas crónicas. Diversos estudios han demostrado que existe una asociación entre estas dos enfermedades, así como interacciones entre ellas y distintas variantes de maltrato infantil: físico, psicológico y sexual. El abuso infantil aumenta significativamente el riesgo de obesidad en la edad adulta y duplica el riesgo de desarrollar episodios depresivos. El maltrato infantil puede ser un factor común que predice resultados negativos en ambos trastornos. El objetivo de este estudio es investigar la relación entre estas tres variables en una gran muestra epidemiológica representativa de la población general andaluza.

### Material y Métodos

El PISMA-ep es un estudio epidemiológico transversal de trastornos mentales basado en una muestra de 4.242 individuos representativos de la



población general andaluza. El diagnóstico DSM-IV de depresión mayor se determinó mediante la entrevista MINI. La información sobre maltrato físico, psicológico y abuso sexual durante la infancia se evaluó con el Childhood Trauma Questionnaire. Los datos de altura y peso se utilizaron para calcular el índice de masa corporal (IMC), como medida de obesidad. Se llevaron a cabo análisis de regresión logística para probar la asociación entre: i) depresión y obesidad, ii) depresión y maltrato infantil, iii) obesidad y maltrato infantil y iv) interacción entre maltrato infantil, obesidad y depresión.

#### Resultados

De la muestra total, 306 (6,5 %) individuos padecían depresión y 3.936 (92,8 %) eran controles. Se encontró una asociación significativa entre depresión y obesidad (OR=2,13; IC=1,59-2,85;  $p=0,41 \times 10^{-7}$ ), y entre depresión y maltrato infantil (físico: OR=2,41; IC=1,59-3,52;  $p=0,13 \times 10^{-5}$ ; psicológico: OR=4,81; IC=3,51-6,52;  $p=2 \times 10^{-16}$ ; abuso sexual: OR =12,53; CI=5,92-26,34;  $p=1,88 \times 10^{-11}$ ). Sin embargo, no observamos una asociación significativa entre obesidad y ningún tipo de maltrato. Por otro lado, hallamos una interacción entre maltrato psicológico infantil, obesidad y depresión (OR=2,68, IC=1,15-6,35;  $p=0,02$ ). Los análisis de interacción estratificados por sexo mostraron que ciertas interacciones únicamente eran significativas en mujeres.

#### Discusión

Los resultados de este estudio concuerdan con los de estudios previos y proporcionan un apoyo adicional para la asociación entre la depresión y el maltrato infantil. Además, encontramos una interacción entre el maltrato físico y psicológico infantil, la obesidad y la depresión en mujeres. Este hallazgo sugiere que haber padecido maltrato físico o psicológico en la infancia modifica el efecto de la obesidad en la depresión. Estos datos pueden ser importantes para establecer factores de riesgo y nos ayudan a promover la detección temprana de situaciones adversas en la infancia para optimizar el tratamiento y la prevención de estas enfermedades.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## THE ATYPICAL RHOGTPASE RHOE/RND3 IS A KEY MOLECULE TO ACQUIRE A NEUROPROTECTIVE PHENOTYPE IN MICROGLIA

Neubrand VE (1) (2), Forte-Lago I (1), Caro M (1), Delgado M (1)

(1) Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, IPBLN-CSIC, Avd.Conocimiento 17, PTS Granada, 18016 Granada, Spain

(2) Present address: Dpto. de Biología Celular, Facultad de Ciencias, Campus Fuentenueva s/n, University of Granada, 18071 Granada, Spain

*Correspondencia: veronika.neubrand@gmail.com*

*Modalidad: Oral*

**Background:** Over-activated microglia, the resident immune cells of the brain, play a central role during neuroinflammation, leading to neuronal cell death and neurodegeneration, for example in Alzheimer's and Parkinson's disease. Reversion of these over-activated microglia to a neuroprotective phenotype could regenerate a healthy Central Nervous System (CNS)-supporting microglial environment. Our aim was to identify a dataset of intracellular molecules in primary microglia that play a role in the transition of a neurotoxic phenotype to a ramified, neuroprotective one.

**Methods:** To do this, we exploited the anti-inflammatory and neuroprotective properties of conditioned medium of adipose-derived mesenchymal stem cells (CM) as a tool to generate the neuroprotective phenotype of microglia *in vitro*, and we set up a microscopy-based siRNA screen to identify its hits by cell morphology.

**Results:** We assayed an siRNA array targeting more than 150 genes that codify proteins of cytoskeleton and inflammatory pathways in microglia. From them, siRNA-downregulation of more than 40 genes significantly inhibited the CM-induced transition from a neurotoxic to a neuroprotective microglia phenotype, and 50 siRNA-downregulated genes had the opposite effect. As a proof-of-concept, ten of these targets were validated with individual siRNAs and by downregulation of protein expression.

This validation step resulted to be essential, because three of the potential targets were false positives. The seven validated targets were assayed in functional screens that revealed that the atypical RhoGTPase RhoE/Rnd3 is necessary for BDNF expression and plays an essential role in controlling microglial migration.

**Conclusions:** Besides the identification of RhoE/Rnd3 as a novel inducer of a neuroprotective phenotype in microglia, we propose a list of potential targets to be further confirmed with selective activators or inhibitors.

**Acknowledgements:** This work was supported by a Michael J Fox Foundation research grant to VEN and MD.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## THE RELATION BETWEEN RESILIENCE, PSYCHOLOGICAL WELL-BEING AND LOW ANXIETY IN YOUNG PEOPLE

**Otero J, Arias L, Lupiañez, M, Sánchez-Barrera, MB**

Centro de Investigación, Mente, Cerebro y Comportamiento (CIMCYC),  
Universidad de Granada, España.

*Correspondencia: juliaotero@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

### **Introduction**

Resilience is defined as a dynamic process reflecting positive adaptation despite experiences of significant adversity or trauma and bounce back from stress, in predicting health-related measures when controlling for other positive characteristics and resources. Resilience could act as a protective mechanism towards the development of mental health problems using protective factors to return to or maintain positive mental health following disadvantage or adversity. There is a relation between higher levels of well-being and resilience, in particular, research was showing that positive emotions facilitate resilience. Resilient people are more likely to adopt positive emotions strategically in response to stressors and find more positive meaning within daily life stressors. Individual resilience could balance the impact of stress on anxiety being people with higher levels of resilience seemed to be protected from the impact of stress, therefore lower levels of resilience and a well-being negatively could be associated with mental health problems.

### **Method**

The sample of this study was 96 women undergraduates students from University of Granada selected from an initial sample 230 students depending on their scores CD-RISC resilience questionnaire (Connor-Davidson, 2003). There were created two groups with high and low scores in resilience based on percentiles with 48 people in each group. The sample ranged in age from 18 to 30 years (Mean = 20.56, Standard deviation: 0.41). The

instruments used in this study were the CDRISC resilience questionnaire, the resilience scale (ER), the psychological well-being scale (PWBS) and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI-R).

### **Results**

Results showed significant positive correlations between the two resilience questionnaires and the psychological well-being scale in both groups, as well as, negative correlations with the STAI-R. On the other hand, the analysis of independent samples shows significant differences in the questionnaires of resilience along with the subjective well-being and anxiety for both groups, being the group with high resilience the one which shows higher scores in subjective psychological well-being and lower scores in anxiety compared to the group with the lowest score in resilience.

### **Discussion**

Resilience is a construct that plays an important role in cushioning the negative effects of stressful and anxious situations, contributing to the promotion of health and the people's subjective psychological well-being.

### **Conclusions**

The resilience and the subjective well-being of people would be constructs that would act as protective factors of health.

**Keywords:** resilience, well-being, anxiety, health promotion

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **CAPACIDAD FUNCIONAL, MOTORA Y RESPUESTA PERCIBIDA AL EJERCICIO EN MIEMBROS SUPERIORES EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE.**

**Prados Román E, Muñoz Vigueras N, Granados Santiago M, Romero Fernández R, Rodríguez Torres J, Valenza MC .**

Departamento de Fisioterapia, Universidad de Granada.

*Correspondencia: espra66@hotmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune con un curso crónico, inflamatorio y desmielinizante del SNC. Es la enfermedad más frecuente entre las enfermedades neurológicas, que cursan con discapacidad en personas jóvenes y de edad media, y es la segunda causa de origen neurológico de limitación de la actividad, después de las lesiones traumáticas (espinales y encefálicas).

**Objetivo:** Analizar las capacidades motrices en miembros superiores en los sujetos con EM, teniendo en cuenta las percepciones subjetivas que experimentan.

**Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo transversal, en el que se incluyeron un grupo experimental con EM (n=15) y otro grupo control (n=15), emparejados por edad y sexo. Se evaluaron las capacidades físicas que se observan en la tabla 1: destreza manual (Nine Hole Peg Test mano dominante (MD)/Mano no dominante (MND)), resistencia, funcionalidad y capacidad al ejercicio en miembros superiores (Uulex: Nivel máximo alcanzado, peso máximo alcanzado (gramos) y el tiempo total (minutos)), y la fuerza de los miembros superiores (Dinamometría MD y Electromiografía MND). Además, se evaluó la percepción subjetiva a la actividad (Uulex: Disnea Pre-ejercicio y Post-ejercicio y Fatiga en los miembros superiores Pre-ejercicio y Post-ejercicio).

**Resultados:** El grupo de EM (n=15) presentó una pérdida significativa de funcionalidad de los miembros superiores ante esfuerzos físicos (p

(menor que) 0.005). Se encontraron diferencias significativas entre la fatigabilidad, la pérdida de funcionalidad y la capacidad al ejercicio físico entre ambos grupos ( $p$  (menor que) 0.005).

Conclusiones: Los hallazgos de este trabajo permiten la generación de intervenciones terapéuticas que tengan en cuenta la percepción al ejercicio y capacidades motoras en sujetos con EM.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **PHYSICAL EXERCISE DECREASES THE RISK OF DEPRESSION IN THE GENERAL POPULATION: EVIDENCE FROM THE SPANISH PISMA-EP STUDY.**

**Rivera M (1,2), Porrás-Segovia A (3), López-Chavez D (4), Molina E (5), Gutiérrez B (2,6), Cervilla J (2,6).**

(1) Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España. (2) Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, Granada, España. (3) Escuela Internacional de Posgrado, Universidad de Granada, Granada, España. (4) Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España. (5) Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, Granada, España. (6) Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España.

*Correspondencia: mrivera@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

### **Introduction**

In the first century AC, roman poet Juvenal declared the importance of a right balance between mind and body with his famous quote 'Mens sana in Corpore Sano'. Among the many mental health disorders that have been associated with physical exercise, depression stands out for the strength of such association as well as for the impact that this condition has in our society. In the past few decades, a number of studies have addressed this issue. Several epidemiological studies have found a significant association between physical exercise and depression. This association has often been found to be bidirectional. In a recent meta-analysis of 24 observational studies, sedentarism was confirmed as a risk factor for depression. Additionally, physical exercise has been found to be an effective preventive strategy. The aim of this study is to investigate if there is an association between practising exercise and depression, as well as to explore the possible influence that its intensity may have on depression.



### Methods

The PISMA-ep is a cross-sectional epidemiological study of mental disorders based on a sample of 4,507 individuals representative of the general adult population of Andalusia. A DSM-IV diagnosis of major depression was ascertained using the MINI interview. The information on physical exercise was briefly assessed with 3 questions which cover the type of exercise the person practises, the number of hours per week and the intensity of the exercise. The association between depression and physical exercise was tested in two ways: 1) Using X<sup>2</sup> tests to compare the frequency of physical exercise between individuals with depression and controls, and; 2) Using the variant of Mantel-Haenszel of the X<sup>2</sup> to test if there was a linear association between depression and an increasing level of intensity in the exercise practised.

### Results

Out of the 4,507 individuals that participated in the study, 295 (6.5 %) had depression and the rest 4,212 (93.5 %) were controls. After doing a frequency analysis, we found a statistical significant association between the practice of exercise and a lower rate of depression (X<sup>2</sup>=18.6; p=0.0001), showing a decrease of 40 % in the frequency of depression in participants who practise exercise (OR:0.6; 95 %IC=0.4-0.7). We also found a lineal significant association showing the greatest intensity of exercise and the lowest probability of depression (X<sup>2</sup>=3.8; p=0.049).

### Discussion

This study confirms the results from previous studies and provides additional support for a protective effect of physical exercise against depression. Besides it shows the importance of exercise intensity, so that at higher intensity, less presence of depression. This study also highlights the importance of including physical exercise in the treatment of depression, either alone or combined with antidepressant drugs/psychotherapy. This could decrease depressive symptoms and improve the quality of life of patients with depression.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## PARADIGMA DE CONSUMO VOLUNTARIO DE ALCOHOL ASOCIADO A EXPERIENCIAS REFORZANTES EN RATA.

**Ruiz-Leyva L (1, 3), Vázquez-Ágredos A (1, 3), Jiménez-García AM (1,3), Cendán CM (1, 2) y Morón I (3)**

(1) Centro de Investigación Biomédica (CIBM) e Instituto de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, 18016, Granada, España

(2) Instituto de Investigación Biosanitaria, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, 18012 Granada, España

(3) Departamento de Psicobiología y Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento (CIMCYC), Universidad de Granada, Facultad de Psicología, Campus Cartuja, 18071, Granada, España

*Correspondencia: leandrorl@correo.ugr.es*

*Modalidad: Oral*

El alcoholismo y el consumo abusivo de alcohol están entre los mayores problemas de salud pública en la actualidad. El informe de situación mundial sobre el alcohol y la salud publicado por la OMS (World Health Organization, 2014), señala que cada año se producen 3,3 millones de muertes en el mundo debido al consumo abusivo de alcohol, lo que conlleva pérdidas sociales y económicas importantes, tanto para las personas como para la sociedad en su conjunto.

En este escenario, se hace imprescindible la realización de estudios que esclarezcan los factores que intervienen tanto en el inicio de consumo como en su mantenimiento y abuso, siendo especialmente relevantes los ensayos preclínicos en modelos animales de experimentación.

Si bien está ampliamente demostrado en humanos que el consumo de alcohol se da dentro de contextos motivacionalmente positivos (Cox y Klinger, 1988), hasta nuestro conocimiento, en modelos animales no se ha llegado a desarrollar un paradigma que permita estudiar la influencia de experiencias positivas en el posterior consumo voluntario y agudo de alcohol (Mustaca y Kamenetzky, 2006; Spanagel, 2017).

En base a estos antecedentes, para el presente estudio se planteó como objetivo el instaurar un paradigma de consumo de alcohol en rata asociado a experiencias reforzantes. Para ello, se utilizaron un total de 60 ratas macho de la cepa Wistar, las cuales fueron privadas al 82-85 % de su peso en los días previos al experimento. Tras ello, cada uno de los animales fue expuesto durante un total de 11 días a la presencia de un reforzador apetitivo (Dustless Precision Pellets, 45mg) durante 3 minutos y en distintas cantidades en función del grupo experimental al que perteneciese (alto reforzador o bajo reforzador). Tras ello, se les presentó simultáneamente una botella con una solución de alcohol (6 ó 10 % m/m) y una de agua o dos de agua durante 90 minutos. Finalmente se midió el consumo mediante el posterior pesado de las botellas. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas a partir del segundo día entre los grupos que recibían un alto reforzador (independientemente de la concentración de etanol en la solución) y los grupos que recibían un bajo reforzador. Los grupos que no fueron expuestos a soluciones de etanol mantuvieron un bajo consumo durante todo el experimento, independientemente de la cantidad de reforzador recibida.

Estos resultados demuestran la validez del modelo de consumo voluntario asociado a experiencias reforzantes a las concentraciones de alcohol testadas. Sin embargo, es necesario seguir realizando experimentos a otras concentraciones de alcohol para la completa caracterización del paradigma.

Este estudio fue financiado por el Grupo CTS-109 (Junta de Andalucía) y Laboratorios Esteve.

Palabras clave: Paradigma, alcohol, consumo voluntario, rata.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ROLE OF THE LYSOSOMAL DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF PARKINSON'S DISEASE

**Ruz C (1), Bandrés-Ciga S (2), Barrero FJ (3), Gutiérrez J (3),  
Mínguez A (4), Duran R (1), Vives F (1).**

(1) Department of Physiology and Institute of Neurosciences "Federico Olóriz",  
Centre of Biomedical Research CIBM, University of Granada, Spain. (2)  
Laboratory of Neurogenetics. National Institute of Aging, Bethesda, USA. (3)  
Movement Disorders Unit, University Hospital "Health Campus", Granada,  
Spain. (4) Movement Disorders Unit, Department of Neurology, University  
Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain

*Correspondencia: fvives@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

[Objectives]: Lysosomal dysfunction has been proposed as one of the most important pathogenic molecular mechanisms in the neurodegenerative diseases (1). Here, we aimed to study the contribution of the lysosome to the pathogenesis of Parkinson's disease (PD) through the analysis of a group of lysosomal enzymes in peripheral blood from sporadic PD patients. Moreover, we investigated how this may affect to the  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -syn) concentration.

[Methods]: 42 PD patients and 37 age-matched healthy controls were included in the study. We first analysed the  $\beta$ -glucocerebrosidase ( $\beta$ -GBA),  $\beta$ -galactosidase ( $\beta$ -GAL),  $\beta$ -hexosaminidase ( $\beta$ -HEX) and Cathepsin D (CAT D) activities in white blood cells. We also assessed the  $\beta$ -GBA,  $\beta$ -GAL,  $\beta$ -HEX, CAT D and  $\alpha$ -syn protein levels by western-blot. Statistical analysis was performed using the SPSS software. Continuous variables were presented as means  $\pm$  standard deviations. We used Mann-Whitney U test for comparison between groups.

[Results]: The  $\beta$ -GBA and  $\beta$ -GAL activities were significantly lower in PD patients compared to controls. The analysis of  $\beta$ -HEX revealed a decreased activity in PD patients versus controls, but it was not statistically significant. CAT D, in contrast, showed an enzymatic activity

significantly higher in PD patients compared to controls. In relation to  $\alpha$ -syn, its concentration was significantly higher in PD patients than in controls.

[Conclusions]: Although further analyses are needed to understand the role of lysosome in PD, our data support a defective lysosomal activity. These results encourage us to investigate novel therapies aiming at restoring the lysosomal function and braking the disease progression.

(1) Manzoni C, Lewis P (2013). Dysfunction of the autophagy/lysosomal degradation pathway is a shared feature of the genetic synucleinopathies. *FASEB Journal* 27: 3424-3429.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **FACTORES PERINATALES E INTEGRIDAD DE LA SUSTANCIA BLANCA CEREBRAL EN NIÑOS CON SOBREPESO/OBESIDAD: PROYECTO ACTIVEBRAINS**

**Solis-Urra P (1)(2), Rodriguez-Ayllon M (1), I. Esteban-Cornejo I (1), Migueles J H (1), Plaza-Florido A (1), Mora-Gonzalez J (1), Verdejo-Román J (3)(4), Ubago-Guisado E(5), Catena A (3), Ortega F B(1)(6)**

(1)Grupo de investigación PROFITH “PROMocionando el FITness y la salud a través de la actividad física”. Departamento de Educación Física y Deportiva.

Facultad Ciencias del Deporte. Universidad de Granada. España. (2)Grupo

IRyS. Escuela de Educación Física. Pontificia Universidad Católica de

Valparaíso. Valparaíso. Chile. (3)Centro de investigación, mente, cerebro y

comportamiento (CIMCYC). Universidad de Granada. España (4)Laboratorio de neurociencia cognitiva y computacional (UCM-UPM) . Centro de tecnología

biomédica (CTB). Pozuelo de Alarcón España. (5)Grupo de investigación

IGOID, Universidad de Castilla-La Mancha. España (6)Departamento de

Biociencias y Nutrición. Instituto Karolinska. Suecia.

*Correspondencia: patricio.solis.u@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Justificación:** Los factores perinatales pueden influir en el desarrollo del cerebro a lo largo de la vida. Escasos trabajos presentan un enfoque sobre la asociación entre los diferentes factores perinatales (peso al nacer, longitud al nacer, lactancia exclusiva y lactancia completa) y la integridad de la sustancia blanca en niños con sobrepeso/obesidad.

**Objetivo:** Examinar la asociación entre los factores perinatales (peso al nacer, longitud al nacer, lactancia exclusiva y lactancia completa) y la integridad de la sustancia blanca (i) a nivel global y (ii) a nivel focal en niños con sobrepeso/obesidad.

**Método:** Un total de 105 niños/as ( $10,03 \pm 1,14$ ; 44 niñas) con sobrepeso/obesidad participaron en este estudio, quienes fueron parte del

proyecto Activebrains. El peso y la longitud al nacer fueron recogidos de las cartillas de nacimiento y la lactancia exclusiva y completa fueron reportados por los padres. Las medidas de integridad de la sustancia blanca, anisotropía fraccional (FA) y difusividad media (MD), se determinaron a través de la técnica de imagen por tensor de difusión (DTI), utilizando la técnica de tractografía. Valores mayores de FA y menores de MD indican mayor integridad de la sustancia blanca. Se realizaron regresiones lineales para cada factor perinatal, ajustadas por sexo, edad gestacional, velocidad pico de crecimiento y nivel educacional de los padres.

Resultados: La longitud al nacer se asoció positivamente con el valor global de FA ( $\beta$ : 0,237; p: 0,043). En el análisis por tractos, la longitud al nacer se asoció positivamente con FA en los tractos acústico radiado ( $\beta$ : 0,323; p: 0,007), fascículo fronto-occipital inferior ( $\beta$ : 0,387; p: 0,001), fascículo longitudinal inferior ( $\beta$ : 0,339; p: 0,004), y negativamente con MD en el fascículo uncinado ( $\beta$ : -0,292; p: 0,015). No se encontró asociación con el resto de los factores perinatales.

Conclusión: La longitud al nacer es el único factor perinatal que podría asociarse con una mejor integridad de la sustancia blanca en niños con sobrepeso/obesidad. Futuras investigaciones son necesarias para determinar la implicación práctica de este hallazgo.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ASOCIACIÓN ENTRE TRASTORNOS RESPIRATORIOS RELACIONADOS CON EL SUEÑO Y RENDIMIENTO ACADÉMICO, FUNCIÓN EJECUTIVA Y VOLUMEN CEREBRAL EN NIÑOS CON SOBREPESO/OBESIDAD: PROYECTO ACTIVEBRAINS

Torres-Lopez L (1), Cadenas-Sanchez C (1), Migueles JH (1), Esteban-Cornejo I (1), Adelantado-Renau M (2), Solis-Urra P (1,3), Molina-Garcia P (1), Gracia-Marco L (1,4), Catena A (5,6), Ortega FB (1,7).

(1) Grupo de investigación PROFITH *PRO*movionando el Fitness y la salud a través de la actividad física. Departamento de Educación Física y Deportiva. Facultad Ciencias del Deporte. Universidad de Granada, Granada, España.

(2) Grupo de investigación LIFE. Universidad Jaume I. Castellón, España.

(3) Grupo IRyS. Escuela de Educación Física. Pontificia Universidad Católica de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

(4) Grupo de investigación Crecimiento, Ejercicio, Nutrición y Desarrollo. Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España.

(5) Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento-CIMCYC. Universidad de Granada, Granada, España.

(6) Departamento de Psicología Experimental. Universidad de Granada, Granada, España.

(7) Departamento de Biociencias y Nutrición. Instituto Karolinska, Suecia.

*Correspondencia: luciatorreslopez@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Objetivo.** Examinar la asociación entre los trastornos respiratorios relacionados con el sueño (TRS) y el rendimiento académico, la función ejecutiva y el volumen total y regional del cerebro en niños con sobrepeso/obesidad.

**Método.** Un total de 100 preadolescentes con sobrepeso/obesidad ( $10.0 \pm 1.1$  años, 40 niñas) participaron en el estudio. El rendimiento



académico se evaluó mediante dos métodos, i) la Batería III Woodcock-Muñoz<sup>TM</sup>, que es una adaptación española de la Woodcock-Johnson III® y en concreto puntuaciones relativas a: lectura, escritura, matemáticas y rendimiento académico total; y ii) las calificaciones escolares (n=84) usando 7 indicadores: lengua, matemáticas, educación artística, educación física, inglés, ciencias naturales y sociales y la calificación escolar total de todas las asignaturas evaluables. Se evaluaron los tres componentes de la función ejecutiva: flexibilidad cognitiva mediante el Design Fluency Test, la inhibición cognitiva mediante el Stroop Color-Word y la memoria de trabajo mediante la versión modificada del Delayed Non-Match-to-Sample computerized task. Las imágenes estructurales ponderadas T1 de alta resolución se adquirieron mediante el escáner de resonancia magnética Siemens Trio de 3T, Magnetom Trio. Se realizaron análisis de cerebro completo, y además se evaluó el volumen total de materia blanca y materia gris, y el volumen total cerebral. Los TRS fueron evaluados con la versión española del cuestionario pediátrico de sueño. Se realizaron análisis de regresión lineal controlando por sexo, momento de máximo crecimiento y nivel educativo de los padres.

**Resultados.** Para el rendimiento académico, los TRS se asociaron negativamente con la calificación total escolar ( $\beta=-0.241$ ,  $p=0.027$ ), específicamente en la asignatura de arte ( $\beta=-0.282$ ,  $p=0.009$ ) y educación física ( $\beta=-0.293$ ,  $p=0.005$ ). En cambio, no hubo asociación entre los TRS y los indicadores académicos del Test Woodcock-Muñoz ( $p>0.05$ ). Para la función ejecutiva, los TRS no se asociaron con la inhibición cognitiva y la memoria de trabajo ( $p>0.05$ ), pero se observó una tendencia a la asociación entre los TRS y la flexibilidad cognitiva ( $p=0.086$ ). Para los volúmenes cerebrales, ninguna región cerebral mostró asociación entre los TRS y el volumen de materia gris. Además, los TRS no se asociaron con el volumen total de materia blanca y gris, y el volumen total cerebral ( $p>0.05$ ).

**Conclusión.** Los TRS podrían influir negativamente en el rendimiento académico. Por el contrario, los TRS parecen no repercutir en la función ejecutiva ni en los volúmenes cerebrales, tanto totales como regionales, en niños con sobrepeso/obesidad.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## C-FOS EXPRESSION IN THE INSULAR CORTEX SUBREGIONS DURING TASTE PROCESSING IN RATS.

**Valero M, Gomez-Chacon B, Gallo M.**

Departamento de Psicobiología del Instituto de Neurociencias Federico Oloriz.

*Correspondencia: martavalero@correo.ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Despite the large number of studies, the role of the insular cortex in processing visceral stimuli is not yet clear. Previous research has demonstrated the relevance of the insular disgranular gustatory cortex for processing taste, and, taste novelty recognition. However, there is scarce results dissociating disgranular (gustatory), granular (visceral) and agranular cortex regions.

The present study aimed to explore the potential relationship between the activity of the insular cortex subregions and the attenuation of taste neophobia in adult Wistar rats. Taste neophobia is a cautious response consisting in a reduced intake of novel flavored solution which attenuates along successive exposures without negative visceral consequences. As an index of neural activation, the number of positive c-Fos cells was counted during the water baseline, first (Novel), second (Familiar 2) and sixth (Familiar 6) exposures to a sodium saccharin solution (0,5%).

The results showed increased number of Fos nuclei in the insular granular cortex than in the agranular subregion while drinking both water and the saccharin solution either novel or familiar. The insular disgranular cortex showed a greater activation than the agranular subregion only during drinking the novel taste solution, which is consistent with previous results and confirms the relationship with taste novelty recognition. The results obtained in the insular granular cortex could point to a relationship between this subregion receiving visceral afferents and the basal hydromineral regulation. Further research is needed to assess the potential relevance of water deprivation.

Key Words: Neophobia, c-fos, taste learning, insular cortex, rats.

Supported by PSI2014-57643-P and PSI2017-86381-P (MINECO, Spain, AEI/FEDER, UE).

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **GENETIC RISK SCORE FOR AFFECTIVE DYSREGULATION ASSOCIATED WITH COCAINE SEVERITY, IMPULSIVITY, EMOTION RECOGNITION DEFICITS AND VENTRAL STRIATAL VOLUMES**

**Verdejo-Garcia A (1), Albein-Urios N (1), Lorenzetti V (1),  
Arnatkevičiūtė A (1), Molina E, Gutiérrez B.**

CIBM University of Granada, Spain

(1) Monash Institute of Cognitive and Clinical Neurosciences; Monash  
University, Australia

*Correspondencia: blancag@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Genetic variation in dopamine, serotonin, cAMP responsive element-binding-protein-1 (CREB1) and corticotropin-releasing hormone 1 (CRH1) function underlies addiction. We explored the association between cumulative risk represented by common variants in these genes and addiction-related cognitive and affective phenotypes in the context of cocaine dependence. We genotyped 84 participants with cocaine dependence for eight polymorphisms associated with addiction-related phenotypes: DRD2/ANKK1 rs1800497, DRD3 rs6280, DARPP-32/PPP1R1B rs907094, COMT rs4680, SERT 5HTTLPR, MAOA1 uMAOA, CREB1 rs4675690 and CRHR1 rs1876381. Four of these polymorphisms associate with dopamine function and reward learning/executive control (DRD2/ANKK1 rs1800497, DRD3 rs6280, DARPP-32/PPP1R1B rs907094 and COMT rs4680), whilst the other four associate with negative affect and impulsivity (5HTTLPR, uMAOA, CREB1 rs4675690, CRH1 rs1876381). We calculated two genetic risk scores (GRS): one by adding the number of at-risk variants across dopaminergic genes (“dopamine reward-executive GRS”), and another one by adding the number of at-risk variants across SERT/MAOA1/CREB1/CRH1 genes (“negative affect-impulsivity GRS”). We correlated GRS with measures of reward learning/executive control (Iowa Gambling Task, Stroop and

Letter-Number Sequencing) and negative affect/impulsivity (Facial Emotion Recognition Test, UPPS-P), along with brain volume measures of the striatum, midbrain/hypothalamus, amygdala, insula and cingulate cortex (neurobiological underpinnings). We found that the “negative affect-impulsivity GRS” was significantly associated with poorer recognition of sadness ( $r=-0.25$ ), elevated impulsivity ( $r=0.25$ ), and larger posterior cingulate ( $r=0.33$ ) and hypothalamic volumes ( $r=0.24$ ). The “dopamine reward-executive control GRS” was not associated with outcome measures. We conclude that gene variants associated with affective dysregulation underpin addiction liability, providing a new biological-phenotypical pathway for mechanistic studies and therapeutic development.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## INCREMENTO DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA TRAS EL CONSUMO VOLUNTARIO DE ALCOHOL EN RATAS WISTAR.

**Vázquez-Ágredos A(1,3), Ruiz-Leyva L(1,3), Jiménez-García  
A(1,3), Cendán CM(1,2), Morón I(3)**

(1)Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica (CIBM)  
e Instituto de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Granada,  
Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, 18016, Granada, España;

(2)Instituto de Investigación Biosanitaria, Complejo Hospitalario Universitario  
de Granada, 18012 Granada, España; (3)Departamento de Psicobiología y Centro  
de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento (CIMCYC), Universidad de  
Granada, Facultad de Psicología, Campus Cartuja, 18071, Granada, España.

*Correspondencia: anazeuqzav@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

El efecto ansiolítico que tiene el alcohol puede observarse en un incremento de la actividad locomotora en roedores cuando son dosis bajas, mientras que en dosis más altas produce descenso de la actividad y sedación [1]. En la presente investigación, se estudia este incremento de la actividad locomotora en un ambiente novedoso tras el consumo voluntario de alcohol con la finalidad de obtener una medida objetiva del efecto del alcohol en ratas. Para ello se utilizaron 58 ratas Wistar que habían pasado antes por un modelo de consumo voluntario de alcohol. En este modelo los animales fueron expuestos durante 11 días, a una situación de alto refuerzo (una gran cantidad de comida apetecible) o bajo refuerzo. Posteriormente, se les presentó simultáneamente una botella de alcohol (diluido al 6% o al 10%) y otra de agua o bien dos botellas de agua, durante una hora y media. Tras la presentación de las botellas, los animales pasaron por un test open-field los últimos tres días durante 3 minutos. La prueba fue grabada en idénticas condiciones (50 dB, 63 luxes, 11-12h a.m.) y analizada con el programa de rastreo de animales ToxTrack [2]. Las medidas que se

tomaron fueron: velocidad, aceleración, y distancia total recorrida, además de los g/Kg de alcohol consumidos en el día de la prueba. Los resultados mostraron una correlación positiva entre la velocidad del animal ( $r=.652$ ;  $p=.01$ ), la aceleración ( $r=.521$ ;  $p=.01$ ), la distancia total recorrida ( $r=.651$ ;  $p=.01$ ) y los g/Kg de alcohol consumido. Estos resultados son consistentes con otras investigaciones en las que también se produce un incremento de la actividad locomotora cuando los animales ingieren alcohol mediante otros modelos de consumo [3,4]. Por ello, los presentes resultados parecen apoyar la validez del modelo de consumo voluntario de alcohol asociado a experiencias previas positivas. Dicho método parece inducir un consumo significativo de alcohol cuyo efecto es visible en términos conductuales.

Este estudio fue financiado por el Grupo CTS-109 (Junta de Andalucía) y Laboratorios Esteve.

1. Gingras, M. A., & Cools, A. R. (1996). Analysis of the biphasic locomotor response to ethanol in high and low responders to novelty: a study in Nijmegen Wistar rats. *Psychopharmacology*, 125(3), 258-264.

2. Rodriguez, A., Zhang, H., Klaminder, J., Brodin, T., Andersson, P. L. and Andersson, M. (2018). ToxTrac: a fast and robust software for tracking organisms. *Methods in Ecology and Evolution*. 9(3):460-464

3. Hernández-Vázquez F., Reyes-Guzmán C. & Méndez M., Impact of a novel environment on alcohol-induced locomotor activity in Wistar rats, *Alcohol* (2018), doi:10.1016/j.alcohol.2018.02.001

4. Päivärinta, P., & Korpi, E. R. (1993). Voluntary ethanol drinking increases locomotor activity in alcohol-preferring AA rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 44(1), 127-132.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ROLE OF PRE-MRNA PROCESSING FACTOR 40 HOMOLOG B (PRPF40B) AS A TRANSCRIPTION FACTOR IN NEUROBLASTOMA CELLS

**Younes El Yousfi (1), Sofía Boyero-Corral (1), Silvia Prieto-Sánchez (1), Cristina Moreno-Castro (1), Marc Suñé (1), Cristina Hernández-Munain (2), and Carlos Suñé (1).**

(1) Department of Molecular Biology, Institute of Parasitology and Biomedicine “López Neyra” (IPBLNCSIC), PTS, Granada 18016, Spain.

(2) Department of Cell Biology and Immunology, Institute of Parasitology and Biomedicine “López Neyra” (IPBLNCSIC), PTS, Granada 18016, Spain.

*Correspondencia: sofiaboyco@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

PRPF40B is one of the two putative mammalian orthologs of the yeast splicing factor Prp40, which is an essential U1 small nuclear ribonucleoproteins-associated protein. PRPF40B shows a modular structure containing two WW domains and six FF domains and is highly expressed in brain tissues as well as in neuronal cell lines. PRPF40B has been implicated in the pathogenesis of several neurological disorders, including Huntington disease and Rett syndrome.

In order to investigate the role of PRPF40B in nervous cells, we generated two stable PRPF40B-depleted SH-SY5Y cell lines using lentivirus-mediated shRNA and CRISPR/Cas9 mediated gene knockout, and performed RNA sequencing of both cell lines. PRPF40B depletion led to widespread alterations in mRNA transcription with minor effects on mRNA processing. Gene set enrichment analysis (GSEA) showed major alterations in the transcription of genes mainly involved in cell calcium transport and homeostasis, cytoskeleton dynamics and synaptic signaling.

To better understand the effect of PRPF40B on gene transcription, we used a luciferase reporter assay driven by a minimal promoter with Gal4-PRPF40B and a series of Gal4-PRPF40B deletion mutants. We found that



overexpression of PRPF40B inhibits transcription from this minimal promoter and localize the repression region of PRPF40B to the FF domains.



# 8. NUTRICIÓN Y TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## CARDIOPROTECTIVE OF A VIRGIN OLIVE OIL ENRICHED WITH BIOACTIVE COMPONENTS IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF HYPERTENSIVE RATS.

**Alejandra Vazquez<sup>1</sup>, Pablo Vargas Tendero<sup>1</sup>, Sebastián Montoro Molina<sup>1</sup>, Juan A. Espejo-Calvo<sup>2</sup>, José Jiménez-Valladares<sup>3</sup>, José J. Jiménez-López<sup>4</sup>, Juan D. Cuberos-Urbano<sup>5</sup>, Montserrat Fito<sup>6</sup>, María-Isabel Covas<sup>7</sup>, Pedro Vilchez<sup>8</sup>, Emilio Martínez de Victoria<sup>1</sup> and María D Mesa<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Institute of Nutrition and Food Technology “José Mataix”, Biomedical Research Center, University of Granada, Parque Tecnológico de la Salud, Avenida del Conocimiento s/n, 18100 Armilla, Granada, Spain; estefaniasr@outlook.com (E.S.R); agil@ugr.es (A.G); mdmesa@ugr.es (M.D.M).

<sup>2</sup> Instituto para la Calidad y Seguridad Alimentaria (ICSA), Avenida de la Hispanidad 17, 18320 Santa Fe, Granada, Spain; jaespejo@hotmail.com (J.A.E.C.). <sup>3</sup> SAN FRANCISCO DE ASIS DE MONTEFRÍO S.C.A. Camino de Priego s/n. Montefrío (Granada). jvalladares@aceitesmontevilla.com <sup>4</sup> Agroinsur Ingenieros SL. C/ Alhoril nº 4 18270 Montefrío. ingenieria@agroinsur.com <sup>5</sup> Agroinsa S.L. Pol. Ind. Lapachares, Calle Bolivia 16, 18360 Huétor Tájar, Granada <sup>6</sup> Cardiovascular Risk and Nutrition Research

Group, Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain, Dr. Aiguader 88, 08003 Barcelona, Spain; mariat.soria@gmail.com (M.S.F); mfito@imim.es (M.F). 7 NUPROAS Handelsbolag, Nackã, Sweden. NUPROAS HB, Spanish Office: Apartado de Correos 93, 17242 Girona, Spain; maria.nuproas@gmail.com (M.I.C). 8 Laboratorio CEM Europa S.L. Polígono Industrial Cañada de la Fuente". Carretera Fuensanta, s/n, 23600, Martos, Jaén, España. pvilchez@cmeuropa.com  
*Correspondencia: alejandravqz@correo.ugr.es*

*Modalidad: Oral*

Introduction: Virgin Olive Oil (VOO) is the main fatty source in Mediterranean diet and is associated with a lower risk of uncommunicable chronic diseases. The beneficial effect of VOO is attributed to the presence of monounsaturated fatty acids as well to a number of minor compounds with anti-inflammatory, antioxidant and anti-proliferative properties. Objective: To evaluate the cardioprotective effect of supplementation with VOO enriched in bioactive compounds obtained from the olive fruit, in an experimental model of spontaneous hypertensive rats (SHR). Method: Thirty male SHR rats (8 week of age) were divided into 3 groups (n=3). One group (SHR-AE) received one mL of an enriched VOO daily during 8 weeks. A second group (SHR-AC) received one mL/d of a control VOO, and the third group (SHR-Control) received 1 mL/d of water during the same experimental time. A fourth additional group of 10 control healthy Wistar rats, with the same age, was included. Healthy rats received one mL/d of water during the same experimental time. All supplements were administered by gavage. The evolution of food intake, drinking water, blood pressure and heart rate was monitored weekly, during the 8 weeks of intervention. After the intervention, animals were sacrificed and blood was extracted for biochemical determinations. Nonparametric tests for independent (Kruskal Wallis) and related samples (Wilcoxon) were carried out using SPSS version 24. Results and conclusions: Administration of the enriched VOO improved systolic blood pressure in SHR. In addition, VOO administration enhanced creatinine clearance. No statistically significant differences were observed in food and water intake and body weight gain. Our results show that VOO enriched with bioactive compounds obtained from the olive fruit may modulate hypertension and improve cardiovascular disease in SHR.

rats. Key words: Virgin olive oil, hypertension, phenolic compounds, triterpenic acids. AGRADECIMIENTOS: Agradecemos la financiación aportada para la realización del Ensayo de Bioactividad a las empresas: SAN FRANCISCO DE ASIS DE MONTEFRÍO S. Coop. And., AGROÍSA S.L., AGROINSUR INGENIEROS S.L., CANO MARCHAL EUROPA S.L. Y GEA WESTFALIA SEPARATOR IBERICA S.A. en el marco del proyecto de I+D FEDER-INNTERCONECTA ÇARDIOLIVE.<sup>EXP</sup> - 00083147 / ITC-20151142, financiado por CDTI y fondos FEDER.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **EFFECT OF EXPOSURE TO SIMILAR FLAVOURS IN SENSORY SPECIFIC SATIETY: IMPLICATIONS FOR EATING BEHAVIOUR**

**Ana González<sup>1</sup>, Sergio A. Recio, Jesús Sánchez Plaza<sup>1</sup>, Marta Gil<sup>2</sup> and Isabel de Brugada<sup>1</sup>.**

1. Universidad de Granada (CIMCYC)

2. Universidad Internacional de La Rioja (UNIR)

*Correspondencia: gonzaleza@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Obesity has become a widespread problem in developed countries. One possible factor responsible for this is the ease of access to a great variety of highly caloric foods - an obesogenic diet. Such variety is known to cause an increase in total intake, the so-called "buffet effect". The explanation for this effect relies on an intake regulating mechanism called sensory specific satiety (SSS). This mechanism is defined as the temporary devaluation of the sensory properties of a given food developed shortly after it is eaten. This devaluation can be generalized to other products that share sensory properties to the satiated food. It is possible that an extensive exposure to a high variety of food could make this mechanism more specific in the long term. That is, exposure could reduce generalization of the satiety to similar foods, thus increasing their consumption. This could be explained by perceptual learning, which would promote an increase in the discrimination between two similar stimuli based on previous perceptual experience with them. Hence, repeated exposure to two similar foods would increase their distinctiveness, potentially decreasing generalization of satiety and increasing total intake. The implications of these results on our understanding of the influence of variety on food consumption in the obesogenic environments are discussed.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LA PROTEÍNA S100A4 Y LA INSULINORRESISTENCIA DERIVADA DE LA OBESIDAD DURANTE EL DESARROLLO PUBERAL EN NIÑAS: ESTUDIO PUBMEP.

Anguita-Ruiz A <sup>1</sup>, Méndez-Gutiérrez A <sup>1</sup>, Rupérez AI <sup>2</sup>, Leis R <sup>3</sup>, Bueno G <sup>2</sup>, Gil M <sup>4</sup>, Gil A <sup>1</sup>, Aguilera CM <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos "Jose mataix.<sup>en</sup> Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, GRANADA, España. CIBEROBN Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, MADRID, España. <sup>2</sup> Instituto de Ciencias de la Salud de Aragón, ZARAGOZA, España. Departamento de pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Universidad de Zaragoza, ZARAGOZA, España. CIBEROBN Centro de Investigación Biomédica– en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, MADRID, España. <sup>3</sup> Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia, Departamento de pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, SANTIAGO DE COMPOSTELA, España. CIBEROBN Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, MADRID, España. <sup>4</sup> Unidad pediátrica de investigación en metabolismo, Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMBIC), CORDOBA, España. CIBEROBN Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, MADRID, España.

*Correspondencia: [augustoanguitaruiz@gmail.com](mailto:augustoanguitaruiz@gmail.com)*

*Modalidad: Oral*

**Introducción:** La resistencia a la insulina, entre otros factores, es clave para el desarrollo de complicaciones metabólicas derivadas de la obesidad infantil. Recientemente, un estudio llevado a cabo en mujeres

adultas con obesidad ha identificado una nueva adipoquina, conocida como S100A4, fuertemente asociada con la insulinoresistencia e inflamación/hipertrofia del tejido adiposo. Por el contrario, nada se conoce sobre el papel de S100A4 en el desarrollo de dichas complicaciones metabólicas durante el inicio y transcurso de la pubertad.

**Objetivos:** Determinar, mediante un diseño longitudinal, la asociación entre los niveles plasmáticos de S100A4 y el empeoramiento o mejora de la insulinoresistencia asociada a la obesidad durante el desarrollo puberal.

**Métodos:** La población objeto de estudio consistió en 53 niñas Españolas distribuidas en seis grupos experimentales de acuerdo a su estado de obesidad e insulinoresistencia (antes y tras el comienzo de la pubertad). Parámetros antropométricos y bioquímicos fueron evaluados en la totalidad de la muestra en los dos momentos temporales. La clasificación del estadio puberal de las niñas se realizó de acuerdo a la escala de Tanner. Los niveles plasmáticos de la proteína S100A4 fueron cuantificados mediante ELISA-CSB- EL02032HU (Cusabio Biotech, China). El análisis estadístico de los resultados se llevó a cabo con el paquete “nlme” en R v3.4.4 empleando un modelo lineal de efectos mixtos con intersección y pendiente aleatorias.

**Resultados:** A un nivel de significación ( $\alpha=0.05$ ), un modelo lineal de efectos mixtos reportó una asociación significativa ( $P=0.03$ ) entre el término de interacción tiempo\*grupo experimental y los niveles plasmáticos de S100A4. Particularmente, el contraste por pares entre grupos experimentales identificó una fuerte asociación entre el empeoramiento/mejora del estado de insulinoresistencia y el incremento/descenso de los niveles de S100A4 respectivamente (arrojando resultados significativos para las 5 de las 15 comparaciones post-hoc entre grupos experimentales ( $P=0.008, P=0.04, P=0.02, P=0.04$  y  $P=0.02$ )). Adicionalmente, un modelo de regresión lineal múltiple reportó una correlación positiva entre el incremento de niveles de S100A4 y el incremento del valor HOMA con el transcurso de la pubertad ( $B=6.03, SE=2.66$  y  $P=0.028$ ).

**Conclusiones:** La proteína S100A4 está fuertemente relacionada con el desarrollo de insulinoresistencia asociada a obesidad infantil en niñas y esta asociación se acentúa durante el desarrollo puberal.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESADOS Y SU RELACIÓN CON EL PERFIL LIPÍDICO EN SUJETOS CELÍACOS Y NO CELÍACOS DE 4 A 16 AÑOS

**Bonavita A (1), De la Flor-Alemaný M (1), Maldonado J (2),  
Martin-Masot R (2), López-Frías M (1), Nestares T (1)**

(1) Departamento de Fisiología e Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos “José Mataix”, Universidad de Granada, España (2) Unidad de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

*Correspondencia: nestares@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**INTRODUCCIÓN** Los Alimentos Ultraprocesados (AUP) son formulaciones industriales elaboradas a partir de sustancias derivadas de los alimentos o sintetizadas de otras fuentes orgánicas (OPS, 2015). En 2010 en España, AUP representaron el 31,7 % de la ingesta diaria de energía y el 80,4 % de todos los azúcares añadidos (Latasa y col., 2017). Los alimentos ultraprocesados (AUP) son considerados nocivos para la salud humana y están asociados con el aumento de los valores lipídicos plasmáticos (Aguaño y col., 2017). Los factores de riesgo que aceleran el desarrollo de la aterosclerosis comienzan en la infancia, y cada vez hay más evidencias de que la reducción del riesgo en edades tempranas retrasa la progresión de la enfermedad en la vida adulta. Por eso, el consumo de AUP es especialmente preocupante en estas edades y, más aun, en niños con enfermedad celíaca (EC), en los que se ha descrito valores lipídicos plasmáticos más altos que la población general (Forchielli y col., 2015; Nestares y col., 2017).

**OBJETIVOS** Conocer el consumo de AUP de los niños y adolescentes sanos y con EC, en relación a su aporte dietético calórico, relacionado con el valor calórico total (VCT) y la influencia que podría tener el consumo de AUP sobre el perfil lipídico plasmático en ambos grupos.

**METODOLOGÍA** Se ha realizado un estudio correlacional, transversal y observacional en 50 niños (4-16 años) sanos (n=21) y diagnosticados de EC (n=29) que seguían una dieta sin gluten durante, al menos, un año. Se valoró el consumo de AUP mediante encuesta de registro de alimentos de tres días, que se procesó con el programa EVALFINUT. Para valorar el perfil lipídico plasmático, se tomó una muestra de sangre en ayunas para medir Colesterol Total, Colesterol-HDL y Triglicéridos (TG) mediante método enzimático colorimétrico, utilizando kits comerciales (Spinreact, Barcelona). El Colesterol-LDL fue calculado por la fórmula de Friedewald. Se realizó la clasificación de los alimentos utilizando una adaptación del sistema NOVA (Monteiro, 2010). Se determinaron las kilocalorías aportadas por cada grupo de alimentos y el porcentaje del VCT que representan los AUP. Por último, se correlacionó el consumo de AUP con el perfil lipídico plasmático. Los datos fueron procesados con el SPSS 20.0.

**RESULTADOS** El VCT aportado por los AUP es del 47 y 42 por ciento en celíacos y sanos, respectivamente; muy por encima de las recomendaciones. Se observó una correlación inversa entre el consumo de AUP y el valor de Col-total y Col-LDL en los sujetos sanos, no encontrado correlación en los celíacos.

**CONCLUSIÓN** Es un hallazgo que no condice con los estudios que demuestran que el consumo de AUP se correlaciona positivamente con el aumento en plasma de Col-total y Col-LDL. Estos resultados pueden deberse a la implementación de un cuestionario alimentario de validación de la ingesta dietética no adecuado y específico para este tipo de estudio, por lo que se concluye la necesidad de elaborarlo.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ¿LA DIETA SIN GLUTEN PROMUEVE LA NORMALIZACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN NIÑOS CELÍACOS?

Bonillo R, Martin-Masot R, Maldonado J, Nozal RA, Nestares T

Laboratorio A-304, CIBM. Departamento de fisiología, Facultad de Farmacia.  
Universidad de Granada.

*Correspondencia: rociobonilloleon@hotmail.com*

*Modalidad: Póster*

### **Introducción.**

La Enfermedad Celíaca (EC) se trata de una patología crónica sistémica autoinmune, caracterizada por la atrofia de la vellosidad intestinal, producida por la intolerancia al gluten en individuos genéticamente predispuestos. La EC es más común en mujeres que en hombres, con una proporción de 2:1 y sus consecuencias están dirigidas tanto a nivel intestinal como extraintestinal (Aaron et al., 2018). La osteopenia u osteoporosis es una de las consecuencias más características de la EC. De hecho, la densidad mineral ósea (DMO) baja tiene una prevalencia del 75 % en los pacientes celíacos (Zylberberg et al., 2018).

### **Objetivo.**

El objetivo de este estudio es valorar si el seguimiento de una dieta sin gluten (DSG) puede revertir la baja DMO, hasta la normalidad, en niños con EC.

### **Material y métodos.**

Estudio transversal de 51 niños, 16 sanos (8 niños y 8 niñas) y 35 diagnosticados de EC (24 niñas y 11 niños), con edades comprendidas entre 7 y 13 años, reclutados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Los niños celíacos reclutados llevaban consumiendo una DSG durante más de un año (comprobado por el Test de Leffler). A todos se les realizó un estudio de DMO mediante densitometría dual de rayos X (DXA) modelo Hologic wi, en el Instituto

Mixto Universitario de Deporte y Salud (IMUDS). El DXA mide composición corporal y DMO a través de rayos X, produciendo imágenes de cuerpo completo y separando los diferentes tejidos (hueso, músculo y grasa corporal). La prueba, con una duración de 7 minutos, se realiza a los niños vestidos, sin ningún material metálico. El análisis estadístico se ha realizado con el programa R 3.4.1.

## **Resultados.**

La DMO, observada a través del z-score, es significativamente menor en niños celíacos ( $-0.89 \pm 0.99$ ) que en controles ( $-0.29 \pm 0.82$ ), con un P-value de 0.028, aunque ambos se encuentran dentro de lo que se consideran valores óptimos de DMO ( $-1 < \text{z-score} < 1$ ). Además, se confirma la mayor afectación de la EC en mujeres que en hombres, manteniéndose entre ellos una diferencia significativa de DMO superior en niños que en niñas ( $-0.35 \pm 0.78$  vs  $-0.92 \pm 1.02$ ), con un P-value del 0.031. Estos datos cumplen la normalidad (test de Levene's).

## **Conclusión.**

Los resultados demuestran que, tras el consumo de una DSG ininterrumpida durante más de un año, no se ha conseguido normalizar la DMO en niños celíacos y sigue siendo significativamente menor que en niños sanos.

**Bibliografía.**

Aaron L, Torsten M, Patricia W. Autoimmunity in celiac disease: Extra-intestinal manifestations. *Autoimmunity Reviews*. 2018; 1568-9972.

Zylberberg H, Lebwohl B, Green P. Musculoskeletal Manifestations and Mechanisms in Children to Adults. *Current Osteoporosis Reports*. 2018; 16:754; 762.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## GUT MICROBIAL FUNCTIONAL MATURATION AND SUCCESSION DURING HUMAN EARLY LIFE

**Cerdó T(1,2), Ruiz A (2,3), Acuña I (3), Jáuregui R (4),  
Jehlich N (5), Haange SB (5), von Bergen M (5), Suárez A  
(3), Campoy C (1,2,6)**

Department of Paediatrics, School of Medicine, University of Granada, Granada, Spain.(1) EURISTIKOS Excellence Centre for Paediatric Research, Biomedical Research Centre, University of Granada, Granada, Spain.(2) Department of Biochemistry and Molecular Biology 2, Biomedical Research Centre, University of Granada, Spain.(3) AgResearch Grasslands, Tennent Drive, Private Bag 11008, Palmerston North, New Zealand.(4) Department of Molecular System Biology, Helmholtz Centre for Environmental Research- UFZ, Permoserstraße 15, Leipzig, Germany.(5) Spanish Network of Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Carlos III Institute, Granada node, Spain.(6)  
*Correspondencia: iacuna@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

The evolutionary trajectory of gut microbial colonization from birth has been shown to prime for health later in life. Here, we combined cultivation-independent 16S rRNA gene sequencing and metaproteomics to investigate the functional maturation of gut microbiota in faecal samples from full-term healthy infants collected at 6 and 18 months of age. Phylogenetic analysis of the metaproteomes showed that *Bifidobacterium* provided the highest number of distinct protein groups. Considerable divergences between taxa abundance and protein phylogeny were observed at all taxonomic ranks. Age had a profound effect on early microbiota where compositional and functional diversity of less dissimilar communities increased with time. Comparisons of the relative abundances of proteins revealed the transition of taxon-associated saccharolytic and fermentation strategies from milk and mucin-derived monosaccharide catabolism feeding ace-

tate/propanoate synthesis to complex food-derived hexoses fuelling butanoate production. Furthermore, co-occurrence network analysis uncovered two anti-correlated modules of functional taxa. A low-connected *Bifidobacteriaceae*-centred guild of facultative anaerobes was succeeded by a rich club of obligate anaerobes densely interconnected around *Lachnospiraceae*, underpinning their pivotal roles in microbial ecosystem assemblies. Our findings establish a framework to visualize whole microbial community metabolism and ecosystem succession dynamics, proposing opportunities for microbiota-targeted health-promoting strategies early in life.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ÁCIDO OLEANÓLICO Y SU POTENCIAL TERAPÉUTICO EN EL SÍNDROME METABÓLICO

**Fernández-Aparicio Á (1), Correa-Rodríguez M (1),  
Schmidt-RioValle J (1), Perona JS (2), González-Jiménez E (1)**

(1) Departamento de Enfermería, Universidad de Granada, España

(2) Instituto de la Grasa-CSIC, Sevilla, España

*Correspondencia: anfeapa@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** El síndrome metabólico (MetS) está asociado al desarrollo de diversas patologías como la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares. El aumento de la prevalencia de la obesidad y la insulinoresistencia, los dos factores más importantes en el desarrollo de síndrome metabólico, hace del mismo un importante problema de Salud Pública. Esta situación hace necesaria la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas y preventivas, como podría ser el ácido oleanólico (OA). **Objetivos:** Valorar los efectos de la administración del OA sobre la insulinoresistencia y los componentes del MetS en humanos y en animales de experimentación. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática el 31/12/2018 siguiendo las recomendaciones PRISMA. Para ello, se consultaron las bases de datos Medline, Web of Science, Scopus, Cochrane y CINAHL, y el motor de búsqueda PubMed. Se consideraron los artículos publicados en Inglés en los últimos cinco años (2013-2018). Tras un riguroso proceso de selección de estudios según el sistema PRISMA, se incluyeron en la presente revisión 15 estudios experimentales en animales. No se encontró ningún ensayo clínico aleatorizado. **Resultados:** En los estudios incluidos en esta revisión basados en la hipertensión arterial, el OA redujo significativamente los niveles de presión arterial. En relación al perfil lipídico, el OA produjo disminuciones significativas en los niveles séricos de triglicéridos y LDL, mientras que hubo contradicciones sobre los efectos del OA en los niveles séricos de HDL. Respecto a la resistencia a la insulina, la aplicación de OA mejoró de forma significativa



el índice de insulinoresistencia HOMA-IR. Conclusiones: El OA presenta efectos beneficios en los diferentes componentes del síndrome metabólico. Sin embargo, la contradicción entre estudios en parámetros como el HDL sanguíneo, y la heterogeneidad de los estudios incluidos, hace necesaria la ejecución de más estudios experimentales y ensayos clínicos aleatorizados que garanticen su eficacia en el tratamiento del síndrome metabólico.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## APLICACIÓN METABOLÓMICA PARA LA DETECCIÓN DE LAS RUTAS METABÓLICAS AFECTADAS EN UN ESTUDIO DE INTERVENCIÓN NUTRICIONAL DE UN SUPLEMENTO DE AJO.

**Fernández-Ochoa Á (1,2), Borrás-Linares I (2), Quirantes-Piné R (2), Pimentel-Moral S (1,2), Baños A (3), Guillamón E (3), Segura-Carretero A (1,2).**

(1) Departamento de Química Analítica, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, Avda Fuentenueva S/N, Granada, 18071, España. (2) Centro de Investigación y Desarrollo del Alimento Funcional (CIDAF), Parque Tecnológico de la Salud (PTS), Avda del Conocimiento 37, Granada, 18016, España. (3) DMC Research Center, Camino de Jayena S/N, Alhendín, Granada, 18620, España.

*Correspondencia: alvaroferochoa@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

La metabolómica tiene como objetivo estudiar todas las moléculas de bajo peso molecular (metaboloma) presentes en los sistemas biológicos. De esta manera, esta herramienta permite encontrar cambios, alteraciones e interacciones en el organismo debido a diferentes condiciones o causas (Agin et al. 2016). Se están realizando recientemente estudios en el campo de la nutrición empleando estrategias metabolómicas como en el caso de los estudios de intervención nutricional. Estos tienen como finalidad conocer cómo ciertos alimentos o dietas impactan en las vías metabólicas (Gibbons et al. 2015).

El ajo (*Allium sativum*) ha sido de gran interés desde la antigüedad debido a sus propiedades saludables que previenen y mejoran ciertas enfermedades (Kopeck et al. 2013). Con el objetivo de conocer los cambios que produce la ingesta de un suplemento alimenticio de ajo en las rutas metabolómicas en humanos debido a la ingesta de un complemento alimenticio de ajo, se realizó un ensayo de intervención nutricional en 30 personas

sanas. Para ello, se recolectaron muestras de plasma antes de comenzar la ingesta y después de consumir el suplemento de ajo durante un mes.

Las muestras de plasma se analizaron mediante una metodología no dirigida utilizando espectrometría de masas acoplada a cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC-ESI-QTOF-MS). Los datos obtenidos se procesaron adecuadamente y se aplicaron test estadísticos adecuados combinando análisis estadísticos univariantes y multivariantes para encontrar las diferencias significativas producidas por la ingesta. Como resultado, se obtuvieron 39 señales estadísticamente significativas, de las cuáles 26 de ellas se lograron identificar comparando los resultados de los análisis de espectrometría de masas en tándem (MS/MS) con las bases de datos metabolómicas. En general, se detectaron alteraciones en el metabolismo de los fosfolípidos debido al aumento de la concentración plasmática de las lisofosfatidilcolinas, lisofosfatidiletanolaminas y varias acilcarnitinas. Por otra parte, resultaron significativas cuatro fructosaminas cuyas concentraciones disminuyeron tras el ensayo. Los resultados obtenidos parecen estar de acuerdo con las propiedades antioxidantes y antiglicación asociadas con los extractos de ajo.

Referencias: Agin, A., Heintz, D., Ruhland, E., Chao de la Barca, J. M., Zumsteg, J., Moal, V., et al. (2016, February). Metabolomics - an overview. From basic principles to potential biomarkers (part 1). *Medecine Nucleaire*. doi:10.1016/j.mednuc.2015.12.006 Gibbons, H., O’Gorman, A., & Brennan, L. (2015). Metabolomics as a tool in nutritional research. *Current Opinion in Lipidology*, 26(1), 30-34. doi:10.1097/MOL.000000000000140 Kopec, A., Piatkowska, E., Leszczynska, T., & Sikora, E. (2013). Healthy Properties of Garlic. *Current Nutrition & Food Science*, 9(1), 59-64. doi:10.2174/157340131130

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **CAN HUMAN BROWN ADIPOSE TISSUE BE ACTIVATED BY DIETARY COMPONENTS? A SYSTEMATIC REVIEW**

**Francisco J Osuna-Prieto (1,2,4), Borja Martinez-Tellez (1,5), Guillermo Sanchez-Delgado (1), Concepción M Aguilera (3,6) Jesús Lozano-Sánchez (2,4), David Arráez-Román (2,4), Antonio Segura-Carretero (2,4), Jonatan R Ruiz (1).**

(1) PROFITH (PROmoting FITness and Health through Physical Activity) Research Group, Department of Physical and Sports Education, Faculty of Sport Sciences;

(2) Department of Analytical Chemistry;

(3) Department of Biochemistry and Molecular Biology II, Institute of Nutrition and Food Technology, Centre for Biomedical Research, University of Granada, Granada, Spain;

(4) Research and Development of Functional Food Centre (CIDAF), Health Sciences Technology Park, Granada, Spain;

(5) Division of Endocrinology, and Einthoven Laboratory for Experimental Vascular Medicine, Department of Medicine, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands;

(6) CIBEROBN, Biomedical Research Networking Center for Physiopathology of Obesity and Nutrition, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain.

*Correspondencia: fj.osuna.prieto@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

Brown adipose tissue (BAT) is considered a therapeutic target for the treatment of obesity and type 2 diabetes. Cold stimulus is the main BAT activator but there is increasing scientific evidence suggesting that certain dietary components may play a role in human BAT volume and activity. Therefore, we aimed to systematically review human studies analyzing the effect of some active food ingredients ingredients (referred as dietary components) on brown adipose tissue (BAT) activity.

Methods: We conducted a systematic search of articles published in PubMed and the Web of Science from 1 January, 2007, until 1 February,

2018. The inclusion criteria were: 1) dietary components: those components that met the dietary component definition criteria, that is, any non-artificially synthesized or pharmaceutical chemical component of biological origin able to induce a significant thermogenic response when administered orally or injected; 2) human studies; 3) original studies, no reviews; and 4) articles written in English. Studies that included cancer patients or hibernoma were excluded.

Results: A total of 1778 articles were identified after duplicates were discarded, and 14 articles (n=16 studies) met the inclusion criteria. The most studied dietary components were capsinoids (n = 6 studies), followed by tea catechins (n = 3 studies), and ephedrine (n = 3 studies). Other studies focused on bile acids and various extracts of plants and seaweed. Only 4 studies conducted  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography scans before and after the intervention.

Conclusions: Even though the results of these studies are consistent with the outcomes of previous animal model studies, the lack of robust study designs makes it impossible to confirm the BAT-activation capacity of the referred dietary components. Further investigation into the effects of dietary components on human BAT activity is warranted.

Key words: brown fat, obesity, TRP channels.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## COMPARATIVA ENTRE SISTEMAS DE EXTRACCIÓN CONVENCIONALES Y NO CONVENCIONALES PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS BIOACTIVOS PARA EL DESARROLLO DE INGREDIENTES FUNCIONALES.

**Francisco Javier Leyva Jimenez (1), Jesús Lozano Sánchez (1,2), M<sup>a</sup> Luz Cádiz Gurrea(1,3), David Arráez Román (1,3), Antonio Segura Carretero (1,3)**

(1) Centro de Investigación y Desarrollo del Alimento Funcional (CIDAF), Av. del Conocimiento, 37 18016, Granada, España. (2) Departamento de Nutrición y Bromatología, Universidad de Granada, Campus de Cartuja, 18071 Granada, España. (3) Departamento de Química Analítica, Universidad de Granada, Av. de Fuente Nueva, s/n, 18071, Granada, España.

*Correspondencia: jleyva@cidaf.es*

*Modalidad: Oral*

En la actualidad, los compuestos fenólicos han adquirido una relevante importancia en el campo de la alimentación funcional ya que presentan propiedades beneficiosas sobre una o varias funciones biológicas. Este hecho, unido al creciente interés por parte del consumidor a demandar alimentos saludables de origen natural, ha provocado que las empresas agroalimentarias busquen nuevas alternativas más eficientes para la obtención de extractos enriquecidos en compuestos bioactivos que las tradicionalmente utilizadas. En este sentido, la aparición de nuevas tecnologías de extracción permiten una mayor recuperación de compuestos bioactivos así como un menor gasto de energía y disolventes, lo que supone un ahorro económico. Entre estas técnicas podemos encontrar la extracción con fluidos presurizados, la extracción con fluidos supercríticos o la extracción asistida por microondas, entre otras. La primera, se caracteriza por someter a los disolventes a altas temperaturas y presiones, esto facilita la

transferencia de una gran variedad de compuestos desde la matriz de estudio hacia el disolvente así como su concentración en un extracto final. En la extracción con fluidos supercríticos el disolvente, generalmente CO<sub>2</sub>, es llevado a condiciones de presión y temperatura más allá de su punto crítico, facilitando la extracción selectiva de compuestos de naturaleza más apolar. Por último, la extracción asistida con microondas utiliza energía electromagnética para suministrar calor de manera rápida evitando una mayor degradación de los compuestos. Todas estas tecnologías proveen de extractos que pueden ser utilizados como ingredientes funcionales en el desarrollo de alimentos funcionales o nutracéuticos con el fin de obtener alimentos con alto valor añadido. Por esta razón, el propósito de este trabajo es realizar una breve revisión y una evaluación de las ventajas e inconvenientes de cada de estas tres nuevas tecnologías con relación a la recuperación de compuestos bioactivos a partir de fuentes vegetales.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ANTIOXIDANT AND ANTIPROLIFERATIVE POTENTIAL OF NATURAL FUNCTIONAL EXTRACTS: EVALUATION IN COLON CANCER CELLS

**Fuel M, Mesas C, Marcos M, Prados J, Melguizo C, Martínez R (1), López- Jurado M (1), Porres J (1)**

Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Biomedical Research Centre (CIBM), University of Granada, Granada, Spain; Biosanitary Institute of Granada (ibs.GRANADA), Andalusian Health Service (SAS) – University of Granada, Granada, Spain; Department of Human Anatomy and Embryology, University of Granada, Granada, Spain.

(1) Department of Physiology, Institute of Nutrition and Food Technology, Centre for Biomedical Research, Centre for Research in Sport and Health, Universidad de Granada, Granada, Spain.

*Correspondencia: marcofh@correo.ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Background and aims:** Functional foods produce health benefits that differentiate them from foods that are strictly related to nutritional requirements. These foods have gained special importance in recent years in diseases such as metabolic syndrome or colon cancer. As for the first, there is clear evidence that the modulation of the diet and the use of functional foods acts in its prevention by influencing decisively on the emergence of its main risk factors (obesity, insulin resistance, hypertension and dyslipidemia mainly). This syndrome increases the risk of inflammatory processes, cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus and cancer. As for the second, there is evidence that from 20 to 60 percent of tumors are related to nutritional factors. In particular and colon cancer, it has been shown that a diet rich in fruits and vegetables reduces the risk of suffering it while the obesity is related to its appearance. In this context, the antioxidant properties of certain functional foods seem to induce a prevention of the development of cancer and metabolic syndrome. The objective of



our study is to develop extracts of vegetal origin and in particular of *Solanaceae* and *Cucurbitaceae*, to determine its antioxidant capacity and its antiproliferative capacity in cells in culture derived from colon cancer.

**Methods:** To carry out the study, ethanolic extracts and protein hydrolysates were prepared from different seeds of solanaceous and cucurbits. The antiproliferative capacity assays were performed in the T84 tumor cell line by determining the inhibitory concentration 50 (IC50) using the test of proliferation of Sulforhodamine B. The antioxidant activity was analyzed by inhibition tests of lipid peroxidation (TBARS), iron chelating capacity, stability of the radical (DPPH), capture of the pro-oxidant cation (ABTS) and reducing capacity.

**Results and Discussion:** A higher yield was obtained in protein hydrolysates than in ethanolic extracts. Regarding the antioxidant activity calculated by the different techniques tested and referenced per milligrams of extract, it was higher in the ethanolic extracts, varying the sample of greater activity with the different techniques tested. Regarding the antiproliferative capacity, the protein hydrolysates of capsicum annuum, both normal and degreased, showed the highest potency, which was reflected in the lower IC50 (694.38  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and 847  $\mu\text{g}/\text{mL}$  respectively). The antiproliferative effect may be due to the presence in the samples of different polyphenols or bioactive peptides.

**Conclusion:** The extract of capsicum annuum is the one that has a greater antiproliferative potential in its use in vitro against colon tumor cells, being the best candidate of the extracts tested to carry out future studies in vivo.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **EFEECTO MODULADOR DEL CONSUMO DE FERMENTADOS LÁCTEOS DE CABRA O VACA SOBRE LA ADIPOSIDAD DURANTE LA RECUPERACIÓN DE LA ANEMIA FERROPÉNICA**

**García-Burgos M, Moreno-Fernández J, Alférez MJM,  
Díaz-Castro J, López-Aliaga I**

Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia, Instituto de Nutrición y  
Tecnología de los Alimentos (José Mataix Verdú), Centro de Investigación  
Biomédica (CIBM), Universidad de Granada

*Correspondencia: mariagb@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**ANTECEDENTES** Actualmente, la anemia ferropénica es una de las enfermedades más frecuentes a nivel mundial, siendo un importante problema de salud pública. La pérdida de hierro o sus requerimientos supera la ingesta dietética, por lo que los depósitos de este mineral se agotan. Los estudios disponibles en la literatura científica sugieren que la adiposidad podría ser un determinante adicional en el estado de hierro. **OBJETIVO** Proporcionar información detallada sobre la homeostasis del tejido adiposo durante la recuperación de la anemia con dietas basadas en leches fermentadas de cabra o vaca determinando los niveles plasmáticos de grelina, adiponectina, leptina y ácidos grasos no esterificados (NEFA). **MÉTODOS** Cuarenta ratas macho Wistar albina recién destetadas se sometieron a un período preexperimental de 40 días, divididas al azar en un grupo control (dieta con contenido normal de Fe: 45 mg/Kg dieta) y un grupo anémico (dieta deficiente en hierro: 5 mg/kg dieta). Después las ratas fueron alimentadas con dietas basadas en leche fermentada de cabra o vaca con contenido normal de hierro durante 30 días. Al final del período experimental se determinaron las concentraciones plasmáticas de grelina, adiponectina, leptina y NEFA. **RESULTADOS** En ambos grupos de animales (control y anémico) alimentados con dieta basada en leche de

cabra fermentada, disminuyeron las concentraciones plasmáticas de grelina y adiponectina, mientras que los niveles de leptina y NEFA aumentaron. **CONCLUSIÓN** El consumo de leche fermentada de cabra modula la homeostasis del depósito adiposo durante la recuperación de la anemia ferropénica nutricional, induciendo elevación de leptina y reducción de grelina y, por lo tanto, disminuyendo el apetito y aumentando la saciedad. Además, las concentraciones plasmáticas de adiponectina se reducen en los animales alimentados con leche de cabra fermentada y muestra una correlación inversa con NEFA, un marcador importante de la movilización de lípidos, lo que indica aumento de la lipólisis.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ALIMENTOS MÁS REPRESENTATIVOS DEL APORTE DE ENERGÍA Y NUTRIENTES DE UNA POBLACIÓN ESCOLAR PARA SU USO EN LA ESTIMACIÓN DE LA INGESTA DE BISFENOLES

**Gálvez-Ontiveros Y, Heras-González L, Páez S,  
Robles-Aguilera V, Mariscal-Arcas M, Rivas A, Monteagudo C.**

(1). Grupo de investigación Nutrición, Dieta y Evaluación de Riesgos (AGR255).

Dpto de Nutrición y Bromatología, Universidad de Granada. Campus de  
Cartuja s/n, 18071 – Granada (España). Instituto Biosanitario de Granada.

*Correspondencia: yolandagalvez@correo.ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Introducción: La ingesta de frutas y verduras en los niños y adolescentes se encuentra por debajo de las recomendaciones, esto se debe, a que con los años se ha ido perdiendo la adherencia a la Dieta Mediterránea (DM) y a un estilo de vida saludable. Se sabe que todo esto conlleva efectos negativos sobre la salud, promoviendo el desarrollo enfermedades crónicas no transmisibles como, obesidad, cáncer, diabetes, entre otras. Por lo tanto, el propósito del presente estudio fue estimar los alimentos más representativos del aporte de energía y nutrientes de una población escolar para su uso en la estimación de la ingesta de bisfenoles. Material y Métodos: La población objeto de estudio son niños de entre 7 y 10 años (n=161) de la provincia de Granada. Para evaluar la ingesta dietética se utilizó un Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (FFQ) de 32 ítems alimentarios. De las respuestas obtenidas de cada ítem se obtuvo el promedio de ingesta diaria de cada niño, y permitió calcular la ingesta media diaria de energía y cada nutriente. Posteriormente, se usó la base de datos IBM-SPSS Statistics versión 19, donde se realizó una regresión lineal paso por pasos o stepwise. A partir de ésta se obtuvieron los principales alimentos que aportan el 95 % de la ingesta energética, macronutrientes

(HC, proteínas y grasas totales) y micronutrientes (Ca y vitamina D). Resultados: Según el análisis de regresión por pasos, entre los alimentos más destacados en el aporte energético destacan el pollo (33 %), zumo (16 %) y leche (12 %). De la misma forma, este análisis mostró que los alimentos más importantes en el aporte de hidratos de carbono fueron el zumo (35 %), arroz (19 %) y fruta (15 %), para el caso de las proteínas fueron el pollo (46 %), carnes rojas (15 %) y pescado (11 %) y en el caso de los lípidos destacan las patatas fritas (33 %), leche (29 %) y dulces caseros (12 %). El calcio fue aportado mayoritariamente por lácteos (leche: 69 %, yogur: 17 % y queso (6 %) y el hierro por alimentos como el pescado (88 %). Conclusión: Los resultados mostrados pueden explicar la falta de adherencia a patrones dietéticos saludables como la Dieta Mediterránea entre las poblaciones más jóvenes, ya que grupos de alimentos como las verduras, frutas, cereales y legumbres no destacan especialmente en la dieta de los escolares, mientras que alimentos ricos en proteínas y alimentos ultraprocesados aportan porcentajes importantes de los nutrientes estudiados.

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto FIS 17/01758, integrado en el Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016 financiado por el ISCIII-Subdirección General De Evaluación y Fomento de la Investigación y cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## COMPARACIÓN A NIVEL EUROPEO DE DISTINTAS BASES DE DATOS DE COMPOSICIÓN DE ALIMENTOS

**Hinojosa-Nogueira D (1), Molino S, Navajas B, Pastoriza S,  
Pérez-Burillo S, Rufián-Henares J.A.**

(1) Departamento de Nutrición y Bromatología, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, Granada, España.

*Correspondencia: dhinojosa@correo.ugr.es*

*Modalidad: Póster*

### **Introducción:**

Las bases de datos de composición de alimentos (BDCA) son herramientas necesarias para la evaluación nutricional de la dieta. Las BDCA proporcionan información sobre la cantidad de macro y micronutrientes, además de poder contener elementos específicos como compuestos bioactivos o contaminantes alimentarios. Hoy en día muchos países tienen sus propias BDCA, las cuales deben incluir los alimentos consumidos habitualmente a nivel nacional.

### **Materiales y métodos:**

Se compararon las BDCA de 8 países europeos diferentes. Se evaluaron diferentes parámetros como número total de alimentos y componentes, año de su última actualización y si eran de libre acceso o no.

### **Resultados y discusión:**

De las 8 BDCA de países europeos que se compararon, se vieron 228 elementos diferentes. El 10 % de los elementos se encuentran en las 8 bases de datos comparadas y solo el 30 % de los elementos se pueden ver en al menos la mitad de las tablas. Un 44 % de los elementos son únicos y no se repiten en otras tablas. De las ocho tablas, 6 son de libre consulta.

La BDCA con más elementos es la holandesa (141). En cuestión de alimentos la más amplia a nivel europeo es la suiza (con unos 10000 alimentos), ya que cuenta con valores nutricionales de los productos manufacturados y de origen industrial. La tabla de composición de alimentos

más actualizada también es la suiza (de 2017). Si comparamos las unidades y la manera de expresar los componentes vemos como hay diferencias significativas en algunos micronutrientes, lo que puede ser debido a los diferentes métodos de análisis.

**Conclusiones:**

Las BDCA son esenciales en la investigación nutricional y afecta a un amplio espectro de aplicaciones. Los esfuerzos han de emplearse en desarrollar una base de datos de composición de alimentos lo más amplia posible, que cuente con una homogeneidad tanto en el modo de expresión de los alimentos como de los componentes, además de mantenerse actualizada constantemente. Todos estos esfuerzos ayudan a reducir los posibles errores haciendo que la BDCA tenga una mayor validez.

**Agradecimientos:**

Al Proyecto Europeo Stance4Health por permitir el acceso a 2 de las BDCA para poder realizar la comparación.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **ASSOCIATION BETWEEN NUTRITIONAL HABITS AND THE CONCENTRATION OF TRACE AND ULTRA-TRACE MINERALS WITH METABOLIC OR TOXIC IMPORTANCE IN BREAST MILK. THE GESTAFIT PROJECT.**

**Lara Crespo Antolín(1,2), Lorenzo Rivas García(1,2), Pedro Acosta Manzano(2,3), Irene Coll-Risco(1,2), Pilar Aranda (1,2), Juan Llopis González(1,2), Cristina Sánchez González(1,2), Virginia A. Aparicio(1,2).**

(1)Department of Physiology, Institute of Nutrition and Food Technology, Biomedical Research Centre, University of Granada, Spain.

(2)Sport and Health Research Centre, University of Granada, Spain.

(3)PA-HELP “Physical Activity for Health Promotion, CTS-1018” research group. Department of Physical and Sports Education, Faculty of Sports Science. University of Granada, Spain

*Correspondencia: lcall95@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

Background: Healthy dietary habits during pregnancy can modulate trace and ultratrace mineral concentrations in breast milk, which might influence the new-born health.

Objectives: To explore the association of dietary habits with the concentration of trace and ultratrace minerals with nutritional, metabolic or toxic importance in breast milk.

Methods: A sample of 66 pregnant women aged  $33\pm 5$  from Granada was evaluated at the 16th week of pregnancy. Mature breast milk of 1'5 months after giving birth was collected. Breast milk mineral composition (including trace and ultratrace elements) was measured by ICP-MS. Samples were pre-treated by means of microwave-assisted acid digestion. This is a cross-sectional study from the GESTAFIT project.



Results and discussion: The results showed a direct relation between whole wheat bread, potatoes, pepper and phosphorous. The requirements of this mineral are higher during pregnancy and lactation, consequently the relation is beneficial. Another beneficial direct relation was found between beef intake and breast milk Zn content which requirements are higher during pregnancy and lactation. However, we have also found an inverse association, between serrano ham maternal intake and breast milk phosphorous, an association that could be caused by its high quantity of sodium and potassium. Recent articles related Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump with the effectiveness of phosphorous absorption. Also, an inverse association between avocado intake and breast milk selenium content was found. Women from a low Se environment showed reduced glutathione peroxidase levels in plasma, which is associated with recurrent abortion, pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. Additionally, Se is necessary for an adequate health state and early life development. Furthermore, our results showed an inverse association between nuts intake and breast milk Ca. It has been proposed that a low maternal Ca intake would result in a minor bone development in offspring. This inverse association could be caused by the high quantity of oxalate and oxalic acid in nuts. An association between butter intake and breast milk vanadium content was found. It is known that a high quantity of this element is toxic for the human, however, low levels of V has been shown to improve glucose metabolism. Finally, we found a direct association between beans intake and breast milk arsenic which could be caused by the composition of the soil where the peas were grown. A metanalysis related As exposure with adverse pregnancy outcomes and infant mortality.

Conclusions: The ICP-MS technique has proven to be useful for the analysis of mineral composition and trace elements and ultratrace in breast milk. Our results show that nutritional habits such as the intake of certain foods produce significant changes in the composition of breast milk in elements that are important in the state of health of the mother and the development of the offspring.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **EFFECT OF VANADIUM AND MANGANESE EXPOSURE ON NUCLEAR DNA INTEGRITY IN HEPG2 CELLS.**

**Lorenzo Rivas García(1,2,3), Cristina Sánchez González(1,2,3),  
María Montes Bayón(4), Pilar Aranda(1,2,3), Juan  
Llopis(1,2,3).**

(1) Department of Physiology, Faculty of Pharmacy. University of Granada, Spain

(2) Institute of Nutrition and Food Technology. Biomedical Research Centre. University of Granada, Spain

(3) Sport and Health Research Centre. University of Granada, Spain

(4) Department of Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Oviedo, 33007 Oviedo, Spain

*Correspondencia: lorenrivas\_lrg@hotmail.com*

*Modalidad: Póster*

Background: Vanadium is a trace element involved in carbohydrates metabolism improving insulin sensitivity. However, its use as antidiabetic agent is limited due to its pro-oxidant properties that promote certain toxicity. Manganese is an essential element that participates in some enzymatic processes related to antioxidant defence like mitochondria SOD. Both V and Mn use divalent metal transporter 1 (DMT1) as mechanism of cellular uptake.

Objective: The objective was to evaluate the integrity of nuclear DNA after the exposure of hepatocytes to V solely or coadministered with Mn. On the other hand, we aimed to evaluate cellular metabolic interactions between both metals.

Material and methods: Hepatic cell line HepG2 were used to carry out the experiments. Hepatocytes were incubated with 3 mg V/L (BMOV) or 3 mcg Mn/L (MnCl<sub>2</sub>), or the combination of both. Time exposure was 32h in all cases. Damage in DNA was evaluated using comet technique, thus, cells were extended in agarose gel, electrophoresis and stained with

DAPI. Tail moments were determined using the software program (CaspLab, University of Wrocław, Poland). Quantification of V and Mn levels in cells was carried out by means of ICP-MS system equipped with a He collision cell.

Results and discussion: The presence of V increased significantly the tail moment value, what evidences an important damage in the structure of nuclear DNA. Probably, this effect could be associated with the prooxidant activity of this metal. Whereas Mn solely administered did not produce damage in DNA and its tail moment values were similar to control cells. When cells were incubated with V and Mn simultaneously, tail moment decreased respect cells incubated solely with V but increased respect cells incubated solely with Mn. Consequently, the presence of Mn co-administered with V trended to decreased the nuclear damage produced by V. This could be attributable to the protective effects of Mn, as a metal involved in the antioxidant defence enzymes.

Regarding the cellular uptake and metal metabolic interactions experiments, the effects of the cells exposure to V and Mn were opposite. Increases in cell levels of both V and Mn was observed after exposure of cells to V. The opposite effect was found after exposure of cells to Mn, suggesting that one of the mechanisms responsible for the toxicity of vanadium could be the intracellular elements imbalance mediated by DMT1, effect that was also found minimized by the co-exposure of cells to Mn

Conclusions: The exposure of hepatocytes to vanadium promoted nuclear DNA damage. Vanadium altered the cellular uptake of other metals. These two effects were minimized when Mn was coadministered with V. These results could help understand some aspects associated with the metabolism and toxicity of V that are not completely elucidated. Combined therapy with both metals would reduce the toxic effects of vanadium administered as an antidiabetic agent.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y DE CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON SOBREPESO EN CUATRO HOSPITALES

**Lozano-Sanchez A (1), Rodríguez-Ruiz A (2), Salmeron -López LE (3), Olmedo-Alguacil M (4), Gómez-Crespo MI (5), Lopez-Morales M(4,,6), Herrera-Espiñeira C(4).**

(1 )hospital de Baza, (2) Hospital de Motril, (3) Hospital Virgen de las Nieves, (4 )Departamento de Enfermería de la Universidad de Granada, (5 )Hospital de Ceuta, (6) Distrito metropolitano de Granada

*Correspondencia: milaolmedo@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**INTRODUCCION** La OMS define la Obesidad como la enfermedad del siglo XXI. En Europa la obesidad oscila del 10 al 14,9 % para el periodo del 2001-2005, siendo la prevalencia en España en el 2010 del 26,6 % y en Andalucía del 37 %. En el año 2005 se pone en marcha en España la Estrategia para la Nutrición, la Actividad Física y la Prevención de la Obesidad (NAOS), a cargo de la Agencia Española de Seguridad alimentaria y Nutrición. Todas éstas medidas no han frenado el incremento alarmante de la prevalencia de la obesidad, en España Con la hipótesis de que haber superado un proceso de agudo puede ser un refuerzo positivo importante para emprender de forma decidida un cambio más saludable en la alimentación y la actividad física, es objetivo de este estudio evaluar el efecto sobre el Índice de Masa corporal, tensión arterial, calidad de vida relacionada con la salud y utilización de los servicios sanitarios, de un programa de promoción de la alimentación saludable y actividad física iniciado antes del alta hospitalaria en pacientes ingresados, momento que se recogerán las variables de interés, seguido de reforzamiento educacional telefónico a los 3, 6 y 12 meses, momentos en el que se recogerá las variables de resultados. **METODOLOGÍA** Estudio experimental con asignación aleatoria, en cuatro centros hospitalarios, tres de Andalucía (Hospital Virgen de las

Nieves, Hospital de Baza y Hospital de Motril) y uno de la Comunidad Autónoma de Ceuta, en el servicio de Medicina Interna, con un grupo sin intervención y otro con intervención y reforzamiento educacional telefónico tras el alta. Se realizará tratamiento de los datos con análisis descriptivo, bivalente, multinivel, coste-utilidad e impacto presupuestario. Entre los cuestionarios utilizados el EQ-5D-5L sirve como medida de efectividad en la evaluación económica de las tecnologías sanitarias y las políticas en materia de salud. Es una medida de salud autopercebida. Consta de 2 partes: el sistema descriptivo con cinco dimensiones, y la Escala Visual Analógica (EVA), ésta última tiene un rango de puntuación de 0 a 100, siendo 0 el peor estado de salud imaginable y 100 el mejor. El Índice de Comorbilidad de Charlson es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 items, cada uno una comorbilidad que puede añadir 1,2,3 o 6 puntos dependiendo del riesgo de fallecer asociado a esta, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto

**RESULTADOS del DESCRIPTIVO INICIAL** Tras nueve meses del comienzo del proyecto con inicio irregular en cada uno de los hospitales: defusión en los hospitales de Granda, obras en el Hospital de baza e incorporación posterior del Hospital de Motril, se lleva captado 156 pacientes, 75 hombres y 62 mujeres. Los valores medios de las variables fueron: 67 años, IMC 32, 10 días de estancia, Índice de Comorbilidad

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## COMBINACIÓN DE RESTRICCIÓN CALÓRICA, EJERCICIO FÍSICO Y AM251 COMO ESTRATEGIA EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

**López Trinidad LM (1), Donaire A (1), Kapravelou G (1), López-Chaves C (1), Aranda P (1), López-Jurado M (1), Galisteo M (2), Porres JM (1), Martínez R (1).**

(1) Departamento de Fisiología. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica (CIBM). Centro de Investigación Deporte y Salud. UNIVERSIDAD DE GRANADA. (2) Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

*Correspondencia: lmlopeztrinidad@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

Palabras clave: Obesidad, restricción calórica, antagonista de receptores cannabinoides, control de peso, ejercicio físico.

Introducción: La obesidad es conocida como un importante problema de salud pública, se trata de la Pandemia del siglo XXI. En 2016, más de 1.900 millones de adultos tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos. Este problema es consecuencia de un desequilibrio energético que entre otros factores se encuentra asociado al sedentarismo o falta de actividad física. Son necesarias estrategias combinadas para el control de la obesidad que impliquen no solo la pérdida de peso sino además el mantenimiento del peso perdido.

Objetivos: Desarrollar estrategias combinadas de restricción calórica, ejercicio físico y un fármaco antagonista de los receptores cannabinoides para el control del peso en un modelo experimental animal de obesidad inducida por la dieta.

Material y métodos: Para el desarrollo del modelo experimental de obesidad inducida por la dieta en ratas Sprague-Dawley macho, el periodo experimental se compone de 21 semanas, 12 de inducción de la obesidad mediante una dieta alta en grasa y azúcares refinados, 3 de intervención

individual o combinada de las estrategias de pérdida de peso y 6 de mantenimiento del peso perdido. Al final del periodo experimental se determinó la capacidad aeróbica y parámetros de rendimiento físico y la expresión génica de transcritos en hipotálamo relacionados con la ingesta de alimento y metabolismo energético.

Resultados: La ingesta de una dieta alta en grasa y azúcares refinados condujo a la aparición de obesidad desde la semana 5 del periodo de inducción de 12 semanas. Las estrategias de restricción calórica, ejercicio físico y administración del fármaco antagonista de los receptores CB1 (AM251) han sido eficaces para revertir el exceso de peso corporal tras las tres semanas de intervención y mantenerlo a lo largo de las 6 semanas post intervención. La ingesta de una dieta hipercalórica tiene como consecuencia un aumento de cfos y npy tanto a las 15 como 21 semanas del proceso experimental. En estas mismas etapas encontramos que la práctica de ejercicio físico junto con una dieta baja en grasa y azúcares refinados conduce al aumento de la expresión de lepr dando lugar a un mayor gasto energético y mejor control metabólico. La realización de un protocolo de entrenamiento y la administración del fármaco AM251 condujeron, además de sus efectos sobre el peso corporal, a una mejora significativa en los parámetros de capacidad aeróbica y rendimiento físico, lo cual es un factor importante en la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Conclusión: Las intervenciones de control de peso ensayadas mejoran el peso corporal, el control del metabolismo energético, la capacidad aeróbica y la condición física de los sujetos obesos tras un periodo de intervención y mantenimiento en modelo experimental animal de obesidad desarrollado.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ACTUALIZACIÓN DE LA BASE ESPAÑOLA DE DATOS DE COMPOSICIÓN DE ALIMENTOS (BEDCA): VERSIÓN 2019.

**Martínez Burgos MA (1,2), Moreno Martínez A (1), Martínez de Victoria Carazo I (1), Yago Torregrosa MD (1,2), Mañas Almendros M (1,2), Martínez de Victoria Muñoz E (1,2)**

(1) Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos José Matáix, Universidad de Granada (2) Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada

*Correspondencia: malbam@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

### INTRODUCCIÓN

La información sobre la composición de alimentos es de gran importancia para científicos y profesionales de la Nutrición y Salud Pública (1). La existencia de datos fiables es crítica para una variedad de propósitos y existe la necesidad creciente de que éstos sean compatibles a nivel internacional, a través de bases de datos informatizadas y software de análisis nutricional (2). Los datos compilados y documentados en la Base Española de Datos de Composición de Alimentos (BEDCA) proceden de diferentes tablas de composición de alimentos, publicadas en España, así como de datos analíticos otorgados por investigadores de la universidad, centros de investigación públicos o empresas (3).

### METODOLOGÍA

Sistemas de codificación y descripción de alimentos:

- a. FoodEx2 (v. 2.0; FoodEx2 Browser -user's guide, EFSA 2017) (Fig. 1)
- b. LanguaL (versión 3.99) (Fig. 2)
2. Literatura científica
3. Software Excel;
4. BEDCA ([www.bedca.net](http://www.bedca.net)) (v. 2.2) (Fig. 3)
5. Paquete estadístico SPSS (v. 22.0)



## RESULTADOS

Para la nueva versión de BEDCA (2019) se han incluido: Ácidos grasos individuales y ácidos grasos TRANS; Mono- y disacáridos; Carotenoides no provitamínicos; Clasificación de alimentos, según aporten azúcar natural o añadido; “Valores perdidos” de vitaminas y minerales de ciertos alimentos; Recopilación de datos de etiquetado nutricional de los principales alimentos sin gluten presentes en el mercado; Elaboración de un protocolo de obtención del perfil nutricional a partir de una receta, basándonos en directrices propuestas por EuroFIR; Inclusión de BEDCA en el software de diseño y elaboración de dietas “EVALFINUT” (<http://www.finut.org/evalfinut>); Codificación de todos los alimentos mediante LanguaL y FoodEx2; Diseño y elaboración de un tutorial de uso de FoodEx2; Revisión de las últimas encuestas de consumo españolas (ANIBES y ENIDE), no incluidas previamente en BEDCA, para la elección de nuevos alimentos a compilar; Incorporación de datos analíticos proporcionados por industrias del sector cárnico; Compilación e inclusión, por el método indirecto, del contenido en FODMAPs en los principales alimentos que los contienen

## CONCLUSIONES

Actualmente, BEDCA es la única BDCA en España, construida bajo los estándares de calidad europeos propuestos por EuroFIR ([www.eurofir.org](http://www.eurofir.org)). Además, proporciona a los usuarios información veraz para conocer y estudiar la composición de los diferentes alimentos. La nueva interfaz de BEDCA incluirá mayor cantidad de información, con la ampliación del número de alimentos y de componentes presentes en cada uno de ellos.

## REFERENCIAS

1. Elmadfa, I., & Meyer, A L. (2010). Importance of food composition data to nutrition and public health. *European J Clin Nutr* 64 Suppl 3(S3), S4-7.
2. Martínez Burgos, M.A. et al. (2009). Building a unified Spanish food database according to EuroFIR specifications. *Food Chem* 113(3), 784-788.
3. Martínez-Victoria E, et al. (2015). Intake of energy and nutrients; harmonization of Food Composition Databases. *Nutr Hosp* 31 Suppl (3), 168-76.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## EFECTO COMBINADO DE UN HIDROLIZADO PROTEICO DE LENTEJA Y EJERCICIO FÍSICO MIXTO PARA LA MEJORA DE PARÁMETROS CARDIOVASCULARES EN UN MODELO EXPERIMENTAL ANIMAL DE SÍNDROME METABÓLICO

Martínez R (1), Donaire A (1), Constantino J (1),  
López-Chaves C (1), Aranda P (1), López-Jurado M (1),  
Galisteo M (2), Porres JM (1)

(1) Departamento de Fisiología. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica (CIBM). Centro de Investigación Deporte y Salud. UNIVERSIDAD DE GRANADA. (2) Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

*Correspondencia: rosariomz@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** El síndrome metabólico (SM) afecta a un alto porcentaje de la población. Se caracteriza por la presencia de alteraciones tales como obesidad central, resistencia a la insulina, dislipidemias, hipertensión arterial y un estado pro-trombótico/proinflamatorio; principalmente producidas por factores medioambientales como los malos hábitos alimentarios y el sedentarismo o la falta de actividad física. **Objetivo:** Desarrollar nuevas estrategias para el control y mejora de las alteraciones cardiovasculares producidas durante el desarrollo del Síndrome metabólico. **Material y métodos.** Se utilizaron 64 ratas Zucker, 32 delgadas y 32 obesas, cada una de estas 32 ratas se dividieron a su vez en 2 grupos de 16 animales: un grupo control y un grupo al que se le administró un hidrolizado proteico de lenteja (HPL). Finalmente, estos grupos de 16 ratas se subdividieron en dos grupos: un grupo (n=8) que realizó un protocolo de ejercicio mixto y un grupo que llevó un estilo de vida sedentario. El período experimental

fue de 8 semanas. Se determinó el peso de los animales, se realizó un electrocardiograma (ECG) y se determinó en plasma glucosa, adiponectina y la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Además, se calcularon el índice HOMA-IR y el índice aterogénico (IA). Finalmente se determinó la expresión génica en aorta de selectina (Sele) y la molécula de adhesión vascular Vcam-1. **Resultados:** La administración del HPL disminuyó el índice HOMA-IR, sobre todo en los animales obesos que realizaban ejercicio. Además las concentraciones plasmáticas de adiponectina disminuyeron en los animales que combinaron el ejercicio físico con el consumo del HPL. El desarrollo del SM provocó una alteración en el ECG de los animales, aumentando la amplitud del complejo QRS; la administración del HPL restauró sus valores que disminuyeron aún más con la combinación del ejercicio y el HPL. Además la administración del HPL disminuyó los niveles plasmáticos de la ECA y el IA, siendo su efecto en ambos casos, potenciado por la combinación con el ejercicio físico. En cuanto a la expresión génica de selectina, esta disminuyó significativamente con la administración del HPL, independientemente del fenotipo de los animales, y de la práctica o no de ejercicio físico. Con respecto a la expresión génica de Vcam-1, la práctica de ejercicio disminuyó su expresión en aquellos animales que consumieron el hidrolizado proteico mientras que este efecto no se observó en ausencia del HPL. **Conclusión:** la combinación del consumo de un hidrolizado proteico de lenteja con la práctica de un protocolo de ejercicio físico mixto mejora distintas alteraciones cardiovasculares producidas durante el desarrollo del síndrome metabólico. **Palabras clave:** Síndrome metabólico, cardiovascular, hidrolizado proteico, lenteja, ejercicio físico, complejo QRS, factores de adhesión vascular.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF OLIGOSACCHARIDES DERIVED FROM CYNARA SCOLYMUS IN DSS-INDUCED COLITIS IN MICE

**Molina-Tijeras JA (1), Hidalgo-García L (1), Diez-Echave P (1), Ruiz-Malagon A (1), Vezza T (1), Muñoz-Almagro N (2), Sabater C (2), Rodríguez-Cabezas ME (1), Gálvez J (1), Utrilla MP (1).**

(1) Departamento de Farmacología, CIBER-EHD, CIBM, Universidad de Granada, España.

(2) CIAL (CSIC-UAM), Madrid, España.

*Correspondencia: jalbertomolina@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Introduction:** Prebiotics have been reported to be useful in IBD treatment through different mechanisms, including their capacity to modulate the immune response and the microbiota composition. Thus, they could down-regulate inflammatory mediators and restore the colonic epithelial integrity. The aim of the present study was to test the preventative effects of oligosaccharides derived from *Cynara scolymus* L. as prebiotics in DSS-induced colitis in mice.

**Methods:** Male C57BL/6 mice were treated with oligosaccharides derived from *Cynara scolymus* L. for three weeks, when mice were sacrificed. Colitis was induced by adding 3% DSS to the drinking water for 5 days after two weeks. Non-colitic and non-treated colitic groups were included as reference. The development of colitis was evaluated by a disease activity index (DAI) and when the mice were sacrificed different inflammatory markers were analyzed by qPCR.

**Results:** The administration of oligosaccharides had a beneficial effect in colitic mice evidenced macroscopically by lower DAI values. Biochemically, it was observed a decreased expression of inflammatory markers such as IL-6 and iNOS. The treatment improved the epithelial integrity

increasing the expression of mucins (MUC-2 and MUC-3) and tight junction proteins. It also enhanced the colonic expression of TLR4, affected by the development of colitis.

Discussion / Conclusion: Oligosaccharides with prebiotic activity derived from *Cynara scolymus* L. are able to modify the expression of different inflammatory markers supporting its immunomodulatory effects and its use in IBD. They could be considered as a complementary treatment for intestinal inflammation.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **LA LECHE DE CABRA FERMENTADA MEJORA EL ESTADO OXIDATIVO/ANTIOXIDANTE DURANTE LA RECUPERACIÓN DE LA ANEMIA FERROPÉNICA NUTRICIONAL.**

**Moreno-Fernandez J, Garcia-Burgos M, Diaz-Castro J, Alferez  
MJM, Lopez-Aliaga I**

Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia, Instituto de Nutrición y  
Tecnología de los Alimentos (José Matix Verdú), Centro de Investigación  
Biomédica, Universidad de Granada  
*Correspondencia: jorgemf@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**ANTECEDENTES:** La anemia ferropénica nutricional es uno de los problemas de salud pública más comunes en el mundo, y es bien conocido que la producción de especies reactivas de oxígeno se altera durante esta patología pudiendo provocar un daño oxidativo en las principales biomoléculas del organismo.

**OBJETIVO:** evaluar la influencia y el papel protector de los fermentados lácteos de cabra o vaca sobre el daño oxidativo a las principales estructuras celulares durante la recuperación de la anemia ferropénica nutricional.

**METODOLOGÍA:** 40 ratas macho Wistar albina fueron divididas en dos grupos, control y ferodeficiente, alimentados durante 40 días con dieta AIN-93G con contenido normal de Fe (45mg/kg de dieta) o bajo en Fe (5 mg/kg de dieta), para inducir la anemia ferropénica nutricional. Posteriormente, fueron alimentadas durante 30 días con dietas basadas en fermentados lácteos (cabra o vaca) para evaluar su recuperación. Tras el periodo experimental, se determinaron los niveles plasmáticos de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG), sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), proteínas carbonilo y el estado antioxidante total (TAS).

**RESULTADOS:** En animales con anemia ferropénica nutricional el consumo de la dieta basada en leche de cabra fermentada disminuye los niveles plasmáticos de 8-OHdG, TBARS, y proteínas carbonilo así como aumenta los niveles de TAS.

**CONCLUSIÓN:** El consumo de leche de cabra fermentada induce un efecto protector sobre los principales biomarcadores de daño oxidativo estudiados, revelando una mejora del estado antioxidante que protege los componentes biológicos principales de las células (lípidos, proteínas y ADN) durante la recuperación de la anemia ferropénica nutricional.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## PROTEÍNA S100A4: UN NUEVO MARCADOR DE INSULINO RESISTENCIA?

**Méndez-Gutiérrez A (1), Anguita-Ruiz A (1), I Rupérez AI (2),  
Leis R (3), Bueno G (2), Gil M (4), Gil A (1), Aguilera CM (1).**

(1) Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos "Jose Mataix.<sup>en</sup> Centro de Investigación Biomédica. Universidad de Granada. GRANADA. CIBER Fisiopatología de la Nutrición y la Obesidad (CIBEROBN), Madrid, España.

(2) Instituto de Ciencias de la Salud de Aragón, Zaragoza, España; Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Lozano Blesa, Universidad de Zaragoza, Zaragoza. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Madrid, España. (3) Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia, Departamento de Pediatría del Hospital Clínico de Santiago, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Madrid, España. (4) Unidad Pediátrica de Investigación y Metabolismo, Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMBIC), Córdoba. Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Madrid, España.

*Correspondencia: andmengut@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** La prevalencia de la obesidad infantil ha aumentado en los últimos años, convirtiéndose así en uno de los mayores desafíos de la salud pública en el siglo XXI. La resistencia a insulina, entre otros factores, juega un papel fundamental en el desarrollo de complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad. Un estudio reciente identifica a la proteína S100A4 como nueva adipoquina asociada de forma positiva a la resistencia a insulina e inflamación/hipertrofia del tejido adiposo subcutáneo en una cohorte de mujeres adultas obesas.

**Objetivos:** Determinar la asociación entre los niveles plasmáticos de S100A4 y resistencia a insulina en una cohorte de niños prepúberes.

**Métodos:** Se llevó a cabo un estudio caso-control multicéntrico en el que participaron un total de 249 niños prepúberes que fueron dividi-



dos en seis grupos por sexo, estado de obesidad y resistencia a insulina. Las muestras de sangre fueron tomadas tras ayuno nocturno. Se tomaron medidas antropométricas así como parámetros de bioquímica general. Los niveles plasmáticos de S100A4 fueron determinados mediante ELISA CSB-EL02032HU (Cusabio Biotech, Wuhan, China).

**Resultados:** A un nivel de significación ( $\alpha=0.05$ ), una regresión lineal múltiple identificó una asociación significativa entre los niveles plasmáticos de S100A4 y el valor HOMA en la cohorte de niños; por cada incremento de unidad del valor HOMA se reportó un aumento de 0.008 mg/dL en los niveles de S100A4 ( $SE=0.003$  y  $p=0.02$ ). Asimismo, también se identificaron asociaciones positivas estadísticamente significativas entre los niveles de S100A4 y los niveles de glucosa y BMI ( $p=0.005$  y  $p=0.008$ , respectivamente). En las comparaciones entre grupos experimentales, se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de varones normopeso con respecto al grupo de varones obesos insulino-resistentes ( $p=0.024$ ) y en la comparación entre niñas normopeso y niñas obesas insulino-resistentes ( $p=0.04$ ), siendo mayor la concentración de la adiponina en los niños y niñas insulino-resistentes. De la misma forma, los niveles plasmáticos de S100A4 fueron mayores en los niños obesos comparado con los niños normopeso ( $p=0.02$ ).

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que la proteína S100A4 está asociada al desarrollo de la obesidad y resistencia a insulina en niños prepúberes.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

**EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS  
PREVENTIVOS DE UN EXTRACTO  
FENÓLICO DE FRESA (*FRAGARIA X  
ANANASSA*) SOBRE ALTERACIONES  
ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD DE  
ALZHEIMER EN *CAENORHABDITIS  
ELEGANS*.**

**Navarro-Hortal MD (1), Soria-Castellano A (1),  
Romero-Marquez JM (1), Varela-Lopez A (1),  
Forbes-Hernández TY (2), Giampieri F (3), Battino M (4),  
Quiles JL (1).**

(1) Departamento de Fisiología, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos "José Mataix Verdú", Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada. Granada. España. (2) Grupo de Nutrición y Ciencia de los Alimentos, Departamento de Química Analítica y de Alimentos, CITACA, CACTI, Universidad de Vigo. Vigo. España. (3) Departamento de Ciencias Clínicas, Sección Bioquímica, Facultad de Medicina, Università Politecnica delle Marche. Ancona. Italia. (4) Grupo de Nutrición y Ciencia de los Alimentos, Departamento de Química Analítica y de Alimentos, CITACA, CACTI, Universidad of Vigo. Vigo. España y Departamento de Ciencias Clínicas, Sección Bioquímica, Facultad de Medicina, Università Politecnica delle Marche. Ancona. Italia.

*Correspondencia: mnavarro@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa que acaba en demencia severa afectando a funciones cognitivas y de comportamiento. El consumo regular de alimentos vegetales se asocia con un menor riesgo de sufrir la enfermedad. Las fresas (*Fragaria x ananassa*) o algunos de sus componentes han mostrado múltiples beneficios para la salud, destacando su contenido en flavonoides y especialmente en antocianinas.

La ingesta de otras bayas y flavonoides se ha relacionado con tasas más lentas de deterioro cognitivo y mejor mantenimiento de la memoria, por lo que los compuestos fenólicos de fresa podrían tener efectos preventivos sobre el desarrollo de la EA. En el presente estudio, un extracto fenólico de fresas de la variedad *Alba* ha sido ensayado en dos cepas transgénicas de *Caenorhabditis elegans*, CL2355 y CL4176. Ambas cepas, cuando se cultivan a 23 °C desarrollan péptidos  $\beta$ -amiloides, CL2355 en neuronas y CL4176 en células musculares. De este modo, la primera compromete su capacidad quimiotáctica y la segunda su movilidad. Previamente, un ensayo de letalidad con concentraciones crecientes del extracto (0-1.000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) en la cepa de genotipo salvaje N2 Bristol no detectó toxicidad aguda alguna. CL4176 y CL2355 se cultivaron a 16°C durante 36 horas en medios de cultivo con y sin extracto (100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Tras este periodo, se incubaron a 23°C durante otras 36 horas en el caso de CL2355 y hasta 74 horas en el caso de CL4176. La cepa control CL2122 se cultivó en medios sin extracto en similares condiciones a CL2355. CL2355 y CL2122 fueron sometidos a un ensayo de quimiotaxis utilizando benzaldehído como atrayente para analizar su comportamiento quimiotáctico. El porcentaje de individuos de la cepa CL4176 paralizados fue registrado periódicamente. El índice de quimiotaxis (IQ) fue significativamente menor en la cepa CL2355 respecto a la cepa CL2122, pero los valores de IQ eran significativamente mayores cuando CL2355 fue tratada con el extracto fenólico de fresa respecto a los observados en la misma cepa sin tratar a la vez que no mostraron diferencias con los de CL2122. En cuanto a la parálisis, se encontró un porcentaje significativamente menor tras 48 y 72 horas en los animales tratados. Dado que la presencia oligómeros de  $\beta$ -amiloide intracelulares está relacionada con fases tempranas de la EA, las diferencias en comportamiento quimiotáctico y parálisis sugieren que algunos de los compuestos fenólicos presentes en las fresas podrían prevenir la aparición o progresión de esta enfermedad. Estos hallazgos configuran una base para seguir investigando sobre el efecto de la fresa o sus compuestos en la neurodegeneración e indagar en los mecanismos moleculares subyacentes a esas acciones.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **EFEECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON COENZIMA Q10 EN EL PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA ASOCIADO AL ENVEJECIMIENTO EN HÍGADO DE RATAS ALIMENTADAS DURANTE TODA SU VIDA CON UNA DIETA RICA EN ACEITE DE GIRASOL**

**Navarro-Hortal MD (1), Varela-López A (1), Soria-Castellano  
A (1), Ramírez-Tortosa CL (2), Ramírez-Tortosa MC (3),  
Ochoa-Herrera JJ (1), Battino M (4), Quiles JL (1)**

(1) Departamento de Fisiología, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos "José Mataix Verdú", Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada. Granada. España. (2) Unidad de Patología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España. (3) Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos "José Mataix Verdú", Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada. Granada. España. (4) Grupo de Nutrición y Ciencia de los Alimentos, Departamento de Química Analítica y de Alimentos, CITACA, CACTI, Universidad of Vigo. Vigo. España y Departamento de Ciencias Clínicas, Sección Bioquímica, Facultad de Medicina, Università Politecnica delle Marche. Ancona. Italia.

*Correspondencia: jlquiles@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

El envejecimiento conlleva una disminución progresiva de la capacidad celular para responder al daño oxidativo, lo que finalmente lleva a la muerte celular. Si bien el hígado es un órgano bien conservado durante el proceso de envejecimiento, se han descrito importantes cambios asociados al proceso de senescencia. La esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés) representa los cambios histológicos del hígado que se asemejan a la hepatitis alcohólica en individuos sin un consumo significativo de alcohol. La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD,

por sus siglas en inglés) abarca un continuo, desde esteatosis hepática simple con infiltración de grasa moderada hasta NASH con inflamación focal. Una pequeña porción de NAFLD puede progresar a fibrosis avanzada, cirrosis y eventualmente carcinoma hepatocelular. La prevalencia de NAFLD es superior al 40 % en individuos mayores de 70 años. El hígado se ve muy afectado por cambios en la dieta, lo que incluye el tipo y cantidad de grasa ingerida. En concreto, se ha observado que la ingesta continuada de fuentes grasas poliinsaturadas altera la estructura y función hepática durante el envejecimiento y condiciona la aparición de NASH. El coenzima Q, implicado en el transporte de electrones en la cadena mitocondrial interna y con actividad antioxidante, puede contrarrestar algunas alteraciones asociadas con la edad en diferentes tejidos de la rata, incluido el hígado, tras una ingesta de grasas poliinsaturadas altamente prooxidantes como el aceite de girasol. Sin embargo, hasta la fecha, no se han podido descifrar por completo los mecanismos que se esconden tras estos efectos positivos. En base a lo anterior, el presente estudio ha analizado los cambios en el perfil de expresión génica asociados al envejecimiento en hígado de ratas alimentadas durante toda su vida con una dieta cuya fuente grasa fue aceite de girasol al 4 % en peso, con o sin suplementación de 50 mg/kg/día de coenzima Q10. El análisis de la expresión génica se llevó a cabo en muestras de rata de 6 y 24 meses de edad y se realizó mediante el Affymetrix Rat Genome 230 2.0 gene chip array. Tras el análisis se compararon los cambios en expresión génica asociados al envejecimiento entre el grupo alimentado con aceite de girasol frente al alimentado con aceite de girasol suplementado con coenzima Q10. Los genes no comunes que se expresaron diferencialmente fueron sometidos a un proceso de análisis de rutas canónicas usando el software Panther. Entre los resultados obtenidos se observó que durante el envejecimiento el hígado de los animales alimentados con aceite de girasol sobre expresó genes relacionados con la respuesta al estrés oxidativo, lo cual se correlaciona con los resultados de estrés oxidativo hallados en los animales. Por otro lado, la suplementación con coenzima Q mostró un aumento en la expresión asociados con la capacidad de detoxificación del hígado.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **LACTOBACILLUS FERMENTUM AND BIFIDOBACTERIUM BREVE PREVENT HYPERTENSION IN SLE TLR7-DEPENDENT MICE MODEL.**

**Néstor de la Visitación (1), Iñaki Robles-Vera (1), Marta Toral (1), Miguel Romero (1,2), Nazaret Aguilera (1), Manuel Sánchez (1,2), Rosario Jiménez (1,2,3), Manuel Gómez-Guzman (1,2), Juan Duarte (1,2,3).**

1. Department of Pharmacology, School of Pharmacy and Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, 18071- Granada, Spain. 2. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, ibs.GRANADA, Granada, Spain. 3. CIBERCV, Granada, Spain

*Correspondencia: nestorvp@correo.ugr.es*

*Modalidad: Oral*

**Objective:** We tested whether *Lactobacillus fermentum* CECT5716 (LC40) and/or *Bifidobacterium breve* CECT7263 (BFM26) prevents hypertension, endothelial dysfunction and intestinal dysbiosis in a female mouse inducible model of lupus.

**Materials and methods:** Eight-week-old BALB/cByJRj mice were treated with 1.25 mg of the agonist of TLR7 Imiquimod (IMQ) delivering it topically on the ear as a cream 3 times per week for 8 weeks. At the same time LC40 (109 UFC/mL) and BFM26 (109 UFC/mL) were gavaged daily. At the end of the experiment, plasma anti-dsDNA antibodies and morphological indices were measured. Dysbiosis evaluation was performed analyzing the gut microbiota composition. Endothelial function, reactive oxygen species (ROS) levels and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase activity were tested in aorta. Flow cytometry was used to measure B and T cells from spleens and mesenteric nodes, mRNA expression was measured by RT-PCR analysis. Statistical analyses were performed using Graph Pad Prism 7 software.

Results: LC40 and BFM26 treatments reduced lupus disease activity (assessed by plasma double-stranded DNA autoantibodies) significantly, and lowered blood pressure. The microbiota was analyzed showing intestinal dysbiosis in the IMQ group. IMQ induced intestinal dysbiosis characterized by reduction in the Firmicutes/Bacteroidetes ratio (F/B). The  $\alpha$ -diversity measure by Chao-richness and numbers of species was found reduced in the IMQ group, LC40 and BFM26 could not restore these parameters. The short chain fatty acids (SCFA) producing bacteria were also analyzed, the level of acetate producing bacteria was found elevated but neither of the probiotics restored it. BFM26 and LC40 were found set in the gut microbiota of animals treated respectively. The three-dimensional principal component analysis of the bacterial taxa in faecal samples showed perfect clustering among groups (CTR and IMQ). The clusters corresponding to LC40 and BFM26 were more similar to IMQ. Both reduced B cell populations in the spleen, which were found elevated in the IMQ group. LC40 and BFM26 treatments reduced Th17 in mesenteric nodes. However only in the LC40-treated group Treg were elevated. Aortae from IMQ mice showed reduced endothelium dependent vasodilator responses to acetylcholine, which were normalized by BFM26 treatment but not by LC40. Vascular ROS content were increased in IMQ mice and reduced by BFM26. Both probiotics reduced the expression on  $IFN\gamma$  which was found elevated in the SLE model.

Conclusion: BFM26 and LC40 prevented the development of hypertension in this model, but only BFM26 normalized the endothelial function.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **EFFECT OF A HIBISCUS SABDARIFFA EXTRACT IN LIVER INFLAMMATION AND INTESTINAL EPITHELIAL PERMEABILITY IN OBESE MICE**

**P Diez-Echave (1), T Vezza (1), L Hidalgo-García (1), J Garrido-Mesa (1), S Pimentel-Moral (2), A Segura-Carretero (2), ME Rodríguez-Cabezas (1), J Gálvez (1).**

(1) CIBER-EHD. ibs.GRANADA, CIBM, University of Granada, Granada, Spain.

(2) Research and Development Centre for Functional Food (CIDAF), Granada, Spain

*Correspondencia: diezpatri@correo.ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Introduction:** Although liver disease is not fully considered as a complication of obesity, the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese patients is high. Obesity has been related to intestinal dysbiosis, characterized by altered intestinal permeability that can result in endotoxemia, systemic inflammation and NAFLD. Different phenolic plant extracts have been reported to exert beneficial effects in experimental models of metabolic syndrome. In the present study a well-characterized extract from *Hibiscus sabdariffa* has been evaluated in diet-induced obesity in mice, to investigate its impact on the liver inflammatory status and intestinal epithelial function.

**Methods:** Male C57BL/6J were distributed into seven groups: control, control-treated, obese, obese Hibiscus-treated (1, 10 and 25 mg/kg/day) and obese metformin-treated (250 mg/kg/day) for 6 weeks. Control and control-treated mice were fed with normal chow diet, whereas obese mice received a high-fat diet. Animal weight and food consumption were periodically measured. At the end of the experiment, the liver inflammatory status was evaluated, as well as different markers of intestinal epithelial barrier function, by RT-qPCR.



Results: The administration of the *H. sabdariffa* extract resulted in a reduction of body weight gain, associated with reduced fat deposition. The extract significantly ameliorated the altered expression of key adipogenic genes in the inflamed liver from obese mice, like PPARs, the protein kinases JNK1 and JNK2, the receptor for leptin, as well as inflammatory cytokines ( $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IL-6}$ ) and TLR4. The markers of altered intestinal permeability (MUC-3 and ZO-1) were also improved in mice treated with the extract.

Discussion / Conclusion: *H. sabdariffa* showed an anti-inflammatory activity in the liver of obese mice, maybe related to an improvement in the intestinal epithelial barrier function.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRANEA SOBRE LA INCIDENCIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA

**Pascual-Geler M (1), Gálvez-Ontiveros Y (2),  
Robles-Fernández I (3), Monteagudo C (2), Rivas A (2),  
Álvarez-Cubero MJ (3,4)**

1. Servicio de Urología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada (España)
2. Grupo de investigación Nutrición, Dieta y Evaluación de Riesgos (AGR255). Dpto de Nutrición y Bromatología, Universidad de Granada. Campus de Cartuja s/n, 18071 – Granada (España). Instituto Biosanitario de Granada
3. Centro Pfizer - Universidad de Granada - Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO), Granada (España)
4. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III, Facultad de Medicina, Universidad de Granada. Granada (España)

*Correspondencia: amrivas@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** El cáncer de próstata (CaP) es el más común entre la población masculina. Algunos estudios han mostrado que dicho cáncer es menos frecuente en poblaciones del sur de Europa, debido a una mayor adherencia a patrones dietéticos saludables como la Dieta Mediterránea (DM). El objetivo del presente trabajo es estudiar la influencia de la adherencia a la DM y de la calidad antioxidante de la dieta en el CaP y su agresividad. **Material y Métodos:** La población estudiada está formada por 307 pacientes de la Unidad de Urología de Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada; 155 de ellos fueron diagnosticados de cáncer de próstata mediante biopsia. La agresividad tumoral fue determinada mediante el test de Gleason (Gleason < 7 (baja agresividad) y  $\geq 7$  (alta agresividad)). Se utilizó el test Predimed, formado por 14 preguntas cortas, para estimar la adherencia al patrón de DM (Mediterranean Dietary Score, MDS) y un test de calidad antioxidante de la dieta (Dietary Antioxidant Quality Score, DAQS), que valora si la ingesta de 5 micronutrientes con función

antioxidante (vitaminas A, E y C, Selenio y Zinc) se encuentra por encima de los 2/3 de la ingesta dietética recomendada. Resultados: La adherencia a la DM es significativamente mayor en los pacientes diagnosticados con CaP ( $p=0.048$ ) y, entre ellos, los que tuvieron mayor agresividad tumoral (test de Gleason  $\geq 7$ ) cumplieron mejor la recomendación de la DM para el consumo de verduras ( $p=0.009$ ) y pescado ( $p=0.029$ ). En cuanto a la calidad antioxidante de la dieta, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos comparados ( $p>0.05$ ), aunque la ingesta de vitamina C fue significativamente más baja en pacientes con mayor agresividad tumoral ( $p=0.022$ ). El análisis de regresión logística muestra que la adherencia a la DM y la calidad antioxidante de la dieta no son factores influyentes en el desarrollo (OR= 1.82, 95 % IC: 0.83 - 3.97; OR= 1.13, 95 % IC: 0.50 - 2.59) ni agresividad de esta enfermedad (OR= 1.17, 95 % IC: 1.39 - 3.52; OR= 2.09, 95 % IC: 0.67 - 6.53). Conclusión: Los resultados mostrados por este estudio indican que la adherencia a la DM y la calidad antioxidante de la dieta no son factores dietéticos influyentes en el desarrollo y agresividad del CaP. Son necesarios más estudios para aclarar el efecto de la dieta en esta enfermedad.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ACTIVITY OF LEGUMINOUS SEED EXTRACTS IN COLON TUMOR CELLS: PRELIMINARY STUDIES

**Perazzoli G (1), Mesas C (1), Martínez R (2), Cabeza L (1),  
Ortíz R (1), Prados J (1), Melguizo C (1), López-Jurado M (2),  
Porres JM (2).**

(1) Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Biomedical Research Centre (CIBM), University of Granada, Spain; Biosanitary Institute of Granada (ibs.GRANADA), Andalusian Health Service (SAS) – University of Granada, Spain; Department of Human Anatomy and Embryology, University of Granada, Spain. (2) Department of Physiology, Institute of Nutrition and Food Technology, Centre for Biomedical Research, Centre for Research in Sport and Health, Universidad de Granada, Granada, Spain.

*Correspondencia: gperazzoli85@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Background and aims:** Colon cancer is among the most frequently diagnosed, being the third cause of death worldwide. That is why it is necessary to develop new strategies both in their treatment and prevention. Foods such as legumes, accelerate the transit of digested food, which can be effective to reduce the reabsorption of cholesterol, increase the amounts of undigested starch and improve the process of fermentation of the large intestine. Since all these factors are beneficial for the prevention of colon cancer, the objective of this study is to identify the effect of legume extracts on colon tumor cell lines and their possible use in complementary strategies for the prevention and treatment of this tumor.

**Methods:** To carry out the study, several human colon tumor cell lines T84 and HCT15 are available, the latter being a resistant line, and a human cell line of non-tumoral colon CCD18. In these tumor lines, lyophilized extracts of two legumes will be tested, *Vigna unguiculata* (Carilla bean) will be used as it has antioxidant properties, and *Vigna radiata* (Mung bean), a legume widely used with promising nutritional benefits.

Tumor efficacy *in vitro* will be determined by cytotoxicity studies to determine the IC<sub>50</sub> of each extract, cell cycle studies will be conducted and the amount of total polyphenols will be determined.

**Results:** The results obtained show that, of the two tested extracts, the one of *Vigna radiata* has an antiproliferative effect on the colon tumor lines tested with an IC<sub>50</sub> of 0.3 mg/ml in T84 and 0.8 mg/ml in HCT15, while they not have effect on the non-tumor line. Regarding the data obtained in the cell cycle, it is characteristic of antitumor drugs to present a cycle stop in one of its phases depending on its effect. For the extracts of the legumes tested, no stop of the cell cycle is observed in any of its phases. In addition, total polyphenol values of 1.65 ug GAE/mg dry weight, were obtained indicating that it can have a good antioxidant capacity.

**Conclusion:** The *Vigna radiata* extract is the one with the greatest potential in its use *in vitro* against colon tumor cells, being the best candidate of the extracts tested to carry out future *in vivo* studies.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## EL USO DE PLANTAS PARA EL DESARROLLO DE ALIMENTOS FUNCIONALES Y NUTRACÉUTICOS

**Pimentel-Moral S (1,2), Borrás-Linares I(2), Fernández-Ochoa  
A(1,2), Segura-Carretero A(1,2).**

(1) Departamento de Química Analítica, Universidad de Granada (2) Centro de  
Investigación y Desarrollo del Alimento Funcional

*Correspondencia: spimentel@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

La utilización de plantas como medio de curación de enfermedades está ampliamente documentada en todas las culturas. Esto así porque las plantas contienen compuestos bioactivos que tienen un efecto beneficioso para la salud humana. Entre esos compuestos bioactivos destacan los compuestos fenólicos por su demostrada bioactividad. De hecho, al menos 10000 compuestos fenólicos han sido investigados en el campo de la alimentación funcional, nutracéutica, farmacéutica y cosmética para la prevención de numerosas enfermedades. Sin embargo la forma de incorporar los compuestos bioactivos de las plantas en la alimentación, ha ido cambiando a lo largo del tiempo y de esta idea nacen los términos alimento funcional y nutracéutico. Para el desarrollo de ambos es necesario la optimización de cada una de las etapas de su formulación como son: a) la selección de la planta: donde se identifican las fuentes naturales apropiadas que contengan un alto contenido en compuestos fenólicos b) la extracción de los compuestos fenólicos: donde mediante diferentes técnicas de extracción convencionales y no convencionales y diferentes mezclas de disolventes, se separa los compuestos bioactivos de la planta de aquellos que no lo son c) la caracterización: de los compuestos anteriormente extraídos mediante cromatografía líquida d) la protección: de los polifenoles mediante técnicas de encapsulación como son los sistemas lipídicos e) la incorporación a la matriz alimentaria: estudiando la estabilidad del compuesto dentro de la matriz, la interacción con los demás componentes y evaluando los cambios físicos y sensoriales del producto final.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## DIETARY INFLAMMATORY INDEX (DII) IS ASSOCIATED WITH BLOOD LIPID PROFILE IN WOMAN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS.

**Pocovi Gerardino G (1,2), Correa-Rodríguez M (1,2), Callejas Rubio J (1,3), Ríos Fernández R (1,3), Martín Amada M (4), Cruz Caparros M (5), Ortego Centeno N (1,3) and Rueda Medina B (1,2).**

(1) Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS. Granada, Spain. (2) Universidad de Granada, UGR. Granada, Spain. (3) Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain. (4) Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Jaén, España. (5) Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Poniente, El Ejido, España

*Correspondencia: gpocovi@correo.ugr.es*

*Modalidad: Oral*

Background and aims: Patients with systemic lupus erythematosus (SLE), a chronic inflammatory autoimmune disease have an increased risk of developing cardiovascular diseases (CVD). The elevated risk for CVD in SLE is multifactorial, with traditional risk factors for CVD (dyslipidemia, smoking, hypertension, obesity, glycemia) contributing to this, together with disease activity, SLE-related immunological factors, and the multiple treatments received. Diet has been recognized as a relevant factor influencing inflammation and the development of cardiovascular and autoimmune diseases. Our aim was to investigate the relationship between the dietary inflammatory index (DII) and cardiovascular risk markers in a population of woman SLE patients.

Patients and Methods: A cross-sectional study was conducted in a cohort of 105 Spanish woman with SLE (aged  $45.4 \pm 12.8$ ). A 24-h diet recall was used to estimate dietary intake and to calculate the DII. Body

mass index (BMI) was calculated and ankle-brachial index (ABI) was assessed with an automatic monitor (Minidop ES-100VX). The biochemical profile included total cholesterol, HDL-c, LDL-c, triglycerides, C-reactive protein (CRP) and homocysteine. Physical activity (PA) levels were assessed using the short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Comparisons of cardiovascular risk markers across the DII quartiles were analyzed through a one-way ANOVA and linear regressions and adjusted by age and physical activity. *p* values of <.05 were considered to be statistically significant.

Results: Linear regression analysis revealed that the DII was significantly associated with total cholesterol levels ( $\beta=0.272$ , 95 % CI 1.931 - 14.497, *p*=.011) and LDL-c ( $\beta=0.235$ , 95 % CI 0.597 - 12.288, *p*=0.031). Also, a positive correlation (*p*= 0.040) was found between total cholesterol levels and DII through ANOVA after adjusting for age and physical activity. No significant associations were seen for DII and HDL-c, triglycerides, homocysteine, CRP serum levels or ABI. Total intake of protein, fiber, iron, magnesium, zinc, riboflavin, niacin, pyridoxine, folic acid and carotenoid were found to be significantly higher (*p* <0.01) in the DII Q1 (most anti-inflammatory diet).

Conclusion: An increased inflammatory potential of diet was positively associated with higher total cholesterol levels and LDL-c, suggesting that the inflammatory potential of the diet may play a role in lipid profile and indeed in the prognosis of CVD in SLE women. Promoting anti-inflammatory diet patterns should be considered for preventing CVD in SLE.

Keywords: lupus; autoimmune; dietary intake; inflammation; cardiovascular.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **EFEECTO DE DIFERENTES PLANTAS MEDICINALES SOBRE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LA PRODUCCIÓN DE ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA.**

**Pérez Burillo S, Molino S, Navajas Porras B, Pastoriza de la  
Cueva S, Rufián Henares JA.**

Departamento de Nutrición y Bromatología, Facultad de Farmacia, Universidad  
de Granada, Granada, España. Centro de Investigación Biomédica de la  
Universidad de Granada.

*Correspondencia: spburillo@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

### Introducción

Muchos componentes de las plantas medicinales deshidratadas como celulosas, hemicelulosas, lignina, o incluso algunos compuestos fenólicos son resistentes a la digestión gastrointestinal, llegando al colon. Allí podrían convertirse en potenciales sustratos para las bacterias que forman la microbiota intestinal. Tras la metabolización de ciertos sustratos, ciertos microorganismos son capaces de producir compuestos beneficiosos para la salud del hospedador, entre ellos los ácidos grasos de cadena corta (SCFA). Estos compuestos han sido relacionados con varios beneficios para la salud: podrían tener un efecto protector frente a la obesidad inducida por la dieta, protección frente a cáncer colorrectal, o regulación de la inflamación intestinal.

### Objetivo

Evaluar el efecto que tienen ciertos extractos de plantas sobre la composición de la comunidad microbiana del colon así como su efecto sobre la producción de SCFA.

### Materiales y Métodos

#### Muestras

Hojas de olivo, hojas de eucalipto, granada deshidratada, salvia, romero y té verde. Todas ellas deshidratadas, adquiridas en herbolario. Las muestras fueron sometidas a un proceso de digestión gastrointestinal *in vitro* y posteriormente a una fermentación *in vitro* usando como inóculo heces frescas humanas (pool de tres sujetos, BMI normal, sin tratamiento de antibióticos). La composición de la microbiota intestinal fue analizada a través de rRNA 16S, previa extracción de DNA y secuenciación en Illumina. La concentración de SCFA producida fue determinada mediante HPLC-UV.

#### Resultados y Discusión

Como mostró el análisis de coordenadas principales con distancia filogenética UniFrac, todas las muestras modificaron la composición microbiana con respecto a las condiciones basales. La composición de las comunidades microbianas de las distintas plantas deshidratadas fue muy similar a excepción de la del té verde que mostró una comunidad microbiana muy distinta al resto. A nivel de phylum, el té verde se caracterizó por reducir el crecimiento de bacteroidetes y de proteobacterias, especialmente *Escherichia/Shigella*, traduciendo en un elevado porcentaje de firmicutes. El té verde destacó sobre todo por la inhibición del crecimiento del género *Escherichia/Shigella*, un género conocido por albergar algunas especies patógenas para el ser humano. Por otro lado, la producción de acetato fue similar en todas las muestras, salvo en té verde que fue inferior al resto. La de propionato, fue superior en granada, eucalipto y té verde. La de butirato fue muy superior en olivo, siguiéndole el té verde y el eucalipto.

#### Conclusiones

Las plantas medicinales podrían ser usadas para modular la microbiota intestinal ya que han demostrado su capacidad para influir en ella, tanto estructuralmente como funcionalmente, mostrando su capacidad para producir SCFAs. Sin embargo, más estudios son necesarios para evaluar su efecto *in vivo* y junto con una dieta diversa.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **BENEFICIAL EFFECTS OF AGLOMELATINE ON OBESITY ASSOCIATED LIVER INFLMMATION IN MICE**

**Rodríguez-Sojo MJ, Vezza T, Diez-Echave P, Hidalgo-García L,  
Garrido-Mesa J, Gálvez J.**

CIBER-EHD. ibs.GRANADA, CIBM, University of Granada, Granada, Spain.

*Correspondencia: mariajesus.rodriguez.sojo@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introduction:** Previous studies have revealed the beneficial effects exerted by melatonin in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), both in humans and in experimental models, most probably related to its antioxidant properties. Obesity has been associated with systemic inflammation that can promote liver damage and NAFLD. The aim of the present study was to evaluate the impact of agomelatine, an agonist of the melatonin receptors, in diet-induced obesity in mice, and to investigate its impact on the liver inflammatory status and intestinal epithelial function.

**Methods:** Male C57BL/6J were divided into different groups: control, obese and obese treated with agomelatine (10, 25 and 50 mg/kg/day p.o.) for 6 weeks. Control and control-treated mice were fed with normal chow diet, whereas obese mice received a high-fat diet. Animal weight and food consumption were periodically measured. At the end of the experiment, the liver inflammatory status was evaluated, as well as different markers of intestinal epithelial barrier function, by RT-qPCR.

**Results:** The administration of the different doses of agomelatine resulted in a reduction of body weight gain, as well as visceral and epididimal fat deposition. This effect was associated with a significant improvement in the altered expression of key adipogenic genes in the inflamed liver from obese mice, like inflammatory cytokines (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), the macrophage chemokine MCP-1, the protein kinases JNK1 and JNK2, and TLR4, thus evidencing a reduced impact of the systemic endotoxemia in the liver of the agomelatine-treated obese mice.

Discussion / Conclusion: Oral administration of agomelatine, an agonist for melatonin receptors, to obese mice resulted ameliorated the inflammatory status of the liver of obese mice, thus protecting this organ from the risk to develop NAFLD, similarly to that previously reported with melatonin.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **SUBPRODUCTOS DEL RECICLADO DE LA CERA PREVIENEN ALTERACIONES ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN CAENORHABDITIS ELEGANS**

**Romero-Marquez JM (1), Navarro-Hortal MD (1),  
Soria-Castellano A (1), Varela-Lopez A (1), Forbes-Hernandez  
TY (2), Giampieri F (3), Battino M (4), Orantes-Bermejo J  
(5), Torres Fernandez-Piñar C (5), Quiles JL (1).**

(1) Departamento de Fisiología, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos "José Mataix Verdú", Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada. Granada. España. (2) Grupo de Nutrición y Ciencia de los Alimentos, Departamento de Química Analítica y de Alimentos, CITACA, CACTI, Universidad de Vigo. Vigo. España. (3) Departamento de Ciencias Clínicas, Sección Bioquímica, Facultad de Medicina, Università Politecnica delle Marche. Ancona. Italia. (4) Grupo de Nutrición y Ciencia de los Alimentos, Departamento de Química Analítica y de Alimentos, CITACA, CACTI, Universidad of Vigo. Vigo. España y Departamento de Ciencias Clínicas, Sección Bioquímica, Facultad de Medicina, Università Politecnica delle Marche. Ancona. Italia. (5) Apinevada Analytical Laboratory of Bee Products, Barrancos s/n, Lanjarón. Granada. España.

*Correspondencia: josemanuelromeromarquez@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

Estudios previos en líneas celulares han sugerido que el sedimento que se obtiene en el proceso de reciclado de la cera de abeja, tras separar la cera de los residuos orgánicos del panal, puede tener un interesante potencial desde el punto de vista nutricional y biomédico. Para profundizar en la posible utilidad de este subproducto, su extracto hidrosoluble ha sido ensayado en *Caenorhabditis elegans*. Un análisis de letalidad realizado en la cepa N2 Bristol, que presenta un genotipo salvaje, con dosis crecientes

de extracto (0-1.000 ug/ml) mostró ausencia de letalidad aguda. Adicionalmente, un ensayo de supervivencia realizado en la misma cepa confirmó la ausencia de toxicidad a largo plazo para una concentración de 0,1ug/ml. Además, se utilizaron diversas cepas transgénicas que han permitido evaluar diferentes efectos biológicos relacionados con la proteostasis, en concreto las cepas CL2070, CL2355 y CL4176. CL2070 expresa la proteína de choque térmico 70 (Hsp70) unida a la proteína fluorescente verde. CL2355 expresa péptidos  $\beta$ -amiloides en neuronas cuando se cultiva a 23°C, interfiriendo con su capacidad para detectar atrayentes o repelentes y con el movimiento derivado de la misma. CL4176 también expresa péptidos B-amiloides a 23°C pero en células musculares, lo que les provoca una rápida paralización. CL2070 se cultivó en medios con concentraciones crecientes de extracto (0-0,1ug/ml) a 20°C durante 48 horas y se sometió a un estrés térmico (37 °C durante 1 hora). CL2355 se cultivó 16°C durante 36 horas y luego a 23°C durante otras 36 horas en medios de cultivo con y sin extracto (10 ug/ml). Su cepa de control CL2122 también se cultivó bajo las mismas condiciones pero sin extracto en el medio de cultivo. Tras esto, gusanos de los distintos grupos fueron sometidos a un ensayo de quimiotaxis utilizando benzaldehído como atrayente para analizar su comportamiento quimiotáctico. CL4176 se cultivó durante 36 horas bajo las mismas condiciones que CL2355 y luego se mantuvo a 23°C hasta que todos los gusanos quedaron paralizados, comprobando de forma periódica el porcentaje de gusanos paralizados. El tratamiento permitía mantener reducida la expresión de Hsp70 tras el estrés térmico en CL2070, a diferencia de los animales no tratados. El índice de quimiotaxis (IQ) fue significativamente menor en la cepa CL2355 respecto a la cepa CL2122, pero los valores de IQ eran significativamente mayores cuando CL2355 fue tratada con el sedimento respecto a los observados en la misma cepa sin tratar a la vez que no mostraron diferencias con los de CL2122. Así mismo, se observó un porcentaje de animales paralizados significativamente menor en CL4176 cuando fue tratada durante las primeras 29 horas a 23°C. Las diferencias halladas sugieren que algunas de las sustancias hidrosolubles presentes en el sedimento obtenido durante el reciclado de las ceras podrían ser útiles para el mantenimiento de la proteostasis bajo diferentes condiciones.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **STANCE4HEALTH: SMART TECHNOLOGIES FOR PERSONALIZED NUTRITION AND CONSUMER ENGAGEMENT**

**Rufián Henares JA, Pérez Burillo S, Hinojosa Nogueira D,  
Molino S, Navajas Porras B, Pastoriza S.**

Departamento de Nutrición y Bromatología, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada.

*Correspondencia: jarufian@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

El mundo se enfrenta actualmente a una transición nutricional, que ha sido iniciada por un entorno alimentari obesogénico como resultado de una adopción global de la dieta occidental. Las enfermedades no transmisibles, como la obesidad, diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico son ahora responsables colectivamente de casi el 70 % de todas las muertes en todo el mundo. Por lo tanto, el objetivo general de Stance4Health (<http://www.stance4health.com>) es redirigir "la Tercera Transición Nutricional mediante la adopción de una nutrición personalizada basada en el uso de tecnologías móviles inteligentes, así como en la producción de alimentos a medida, que optimicen la actividad de la microbiota intestinal. Un conjunto de nuevas herramientas desarrolladas dentro del proyecto permitirá la adopción de patrones dietéticos saludables, agradables y sostenibles similares a la Dieta Mediterránea, al mismo tiempo que fomente el compromiso del ciudadano para adoptar un estilo de vida saludable.

En el transcurso de 4 años, Stance4Health alcanzará estos seis objetivos específicos:

1. Definición de una red metabólica de alta calidad de la microbiota intestinal humana y conocer cómo dicha red se ve afectada por los alimentos y las prácticas culinarias.
2. Desarrollo de bases de datos de alimentos para implementar la aplicación móvil.
3. Desarrollo de un software dietético (aplicación móvil) para consumidores (i-Diet).

4. Diseño de alimentos personalizados para grupos específicos vulnerables (enfermedad celíaca, alergias alimentarias, sobrepeso).

5. Compromiso ciudadano con la nutrición personalizada.

6. Validación de las estrategias de nutrición inteligente personalizada (SPN) en poblaciones de adultos y niños, en un entorno cercano al operacional.

El consorcio Stance4Health está formado por 19 socios de 8 países europeos (España, Alemania, Dinamarca, Rumanía, Italia, Grecia, Bélgica, Reino Unido). Seis pymes se encargarán del desarrollo y la futura comercialización del novedoso servicio SPN, incluidas 2 nuevas aplicaciones para la nutrición personalizada, la integración de un dispositivo portátil para el análisis diario de la composición corporal, 9 alimentos a base de cereales adaptados para personas específicas (vulnerables) grupos de consumidores (sobrepeso, enfermedad celíaca o alergia a los alimentos, adultos, niños), 6 suplementos dietéticos individualizados para adultos, 1 nutracéutico y 1 prueba de diagnóstico *in vitro* para controlar la actividad de la microbiota intestinal. Estas novedosas herramientas y servicios tienen el potencial de impactar directamente a más de 67 millones de adultos europeos y 8 millones de niños para el año 2022.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **EFFECT OF A *MORUS ALBA* LEAF EXTRACT IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF OBESITY: IMPACT ON LIVER STEATOSIS AND INFLAMMATION.**

**Ruiz-Malagón AJ (1), Molina-Tijeras JA (1), Diez-Echave P (1), Hidalgo-García L (1), Vezza T (1), Rodríguez-Cabezas ME (1), Lozano-Pérez A (2), Cenís JL (2), Gálvez J (1).**

(1) CIBER-EHD. ibs.GRANADA, CIBM, University of Granada, Granada, Spain.

(2) Instituto Murciano de Investigación y Desarrollo Agrario y Alimentario (IMIDA), Murcia, Spain.

*Correspondencia: a.jesus.ruiz14@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introduction:** In obesity there is a chronic low-grade inflammation caused by an increase in intestinal permeability and serum lipopolysaccharide levels. It leads to activation of Kupffer cells and hepatic TLR-4 causing inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. Phenolic compounds present in fruit and vegetables have been shown to ameliorate the subclinical inflammatory status in obesity. The aim of this study was to evaluate the effect of a polyphenolic extract from *Morus alba* leaves in an experimental model of obesity, focusing on changes in intestinal permeability and liver disorders.

**Methods:** Male C57BL/6 mice were divided in groups (n=10): control, obese and obese daily treated with the mulberry leaf extract (10 mg/kg, p.o.). Control mice were fed with a standard diet, whereas obese mice received a high-fat diet. The treatment was followed for 6 weeks, and animal body weight and food intake were controlled regularly. After sacrifice, liver samples were taken for histological evaluation and to assess the expression of pro-inflammatory mediators. Moreover, the expression of markers of intestinal epithelial barrier were analyzed.

**Results:** Obese mice treated with the extract showed a decrease in weight gain in comparison with untreated obese mice. The expression of

hepatic cytokines, such as IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, and TLR-4 was downregulated by the treatment. The loss of intestinal barrier integrity was reversed by the treatment, which elevated the expression of MUC-3. In addition, treated mice showed less lipid accumulation in the liver, assessed in the histological sections, than the non-treated obese mice.

Discussion / Conclusion: The mulberry leaf extract exerted beneficial effects against obesity by ameliorating the liver inflammation and fat accumulation. These effects were associated with an improvement of the intestinal barrier function and a downregulation of liver inflammation. Therefore, the mulberry extract could be developed for ameliorating liver-associated damage in obesity.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## HYDROXYTYROSOL SUPPLEMENTATION IMPAIRS SKELETAL MUSCLE GLUCOSE TRANSPORT IN TRAINED RATS: AN ANALYSIS OF THE GLUT4/AKT/AKTP AXIS

**Saad Al Fazazi, Rafael A. Casuso, Jerónimo Aragón-Vela, Jesús R. Huertas**

Institute of Nutrition and Food Technology "José Mataix", Biomedical Research Center, Department of Physiology, University of Granada, Spain.

*Correspondencia: saad.alfazazi@gmail.com*

*Modalidad: Oral*

**Purpose:** Exercise improves skeletal muscle glucose uptake by increasing the expression of the glucose transporter 4 (GLUT4). However, a high antioxidant intake could hamper this process. Hydroxytyrosol (HT) is the main phenolic compound found in olive oil. Among other biological properties, HT has a powerful in vivo antioxidant potential. Our purpose was to describe the effects of a medium and a high HT dose for 10 weeks on the GLUT4-AKT axis in exercised rats.

**Methods:** 40 male Wistar rats were distributed in 4 groups for 10 weeks: Sedentary (Sed), Exercised (EXE), EXE with 20 mg/Kg/day of HT (EXE-20), EXE with 300 mg/Kg/day of HT (EXE-300). At the end of the study the animals were overnight fasted anesthetized and sacrificed. Soleus muscle was excised and frozen at -80°C. GLUT4 RNA levels were quantified by real time PCR, in addition GLUT4 total AKT and AKT phosphorylation at Tr308 (AKTp) was assessed by Western Blot.

**Results:** The One way ANOVA showed the exercise increased the expression of GLUT4 as well as the AKTp/AKT ratio ( $p < 0.05$ ). This effect was not observed in none of the supplemented groups. Nevertheless, the EXE-300 group showed a significant rise of the GLUT4 mRNA levels ( $p < 0.05$ ) while neither EXE nor EXE-20 showed an increment of the GLUT4 mRNA levels.

Conclusion: Our results highlight the potential therapeutic effects of exercise in order to improve skeletal muscle glucose uptake and insulin sensitivity. However, mild to high doses of antioxidant supplementation blunts these exercise-induced effects.

Future studies: Polyphenols are known to have positive effects on mitochondrial function but their antioxidant potential blunt several adaptations induced by exercise. The fact that some supplemented groups show an increased transcription of GLUT4 which is not translated into effective protein expression needs to be further explored. This may help to isolate the cellular signals that promote mitochondrial adaptations from those inducing the antioxidant effects.

Key words: Hydroxytyrosol, exercise, Diabetes, antioxidants

The experiments were approved by the ethics committee of the University of Granada (Granada, Spain; n

o

: 28/06/2016/116).

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ANALYSIS OF THE GUT MICROBIOME DURING THE RECOVERY OF IRON DEFICIENCY ANAEMIA WITH FERMENTED GOAT'S MILK-BASED DIET

**Soriano-Lerma A (1,2), Moreno-Fernández J (1,2), Soriano M (3,4), Díaz-Castro J (1,2), García-Burgos M (1,2), Alférez MJM (1,2), García-Salcedo JA (4,5), López-Aliaga MI (1,2)**

1. Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, University of Granada 2. Institute of Nutrition and Food Technology José Mataix, University of Granada

3. Centre for Intensive Mediterranean Agrosystems and Agri-food Biotechnology (CIAMBITAL), University of Almería 4. Pfizer-University of Granada-Junta de Andalucía Centre for Genomics and Oncological Research (GENYO), Granada, Spain 5. Infectious diseases and Microbiology Unit, Biosanitary Research Institute ibs.GRANADA, University Hospitals of Granada, University of Granada

*Correspondencia: anasorler@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Iron deficiency anaemia is considered a serious health problem, both in underdeveloped and developed countries, affecting 800 millions of people worldwide. Iron deficiency is responsible for 50% of anaemia cases and affects specially pregnant women and children, causing delayed mental and motor development and increasing maternal and perinatal mortality, which is estimated at 3 millions of deaths per year. The current treatment consisting of iron supplements has proved to be rather ineffective causing side effects such as oxidative stress, liver disease and digestive problems associated with dysbiosis of the intestinal microbiome (intestinal inflammation, constipation or diarrhea). It has been shown that intestinal microbiome is related to ferropenic anaemia and iron status, but such relationship has not been investigated in detail. Previous studies prove that goat's milk or its fermented products can resolve ferropenic anaemia in a physiological manner with no need for additional iron supplementation,

thus reducing the limitations of the existing therapy. The present study uses RNAr 16S sequencing techniques to investigate the effect of fermented goat's milk on the intestinal microbiome and its association with the resolution of ferropenic anaemia in an animal model of the disease. The results showed that fermented goat's milk-based diet had mainly a prebiotic effect, recovering the microbiome of the anaemic rats compared to control ones and shaping a microbiome of high diversity characterized by the abundance of butyrate-producing genus such as *Clostridium* cluster, *Oscilibacter*, *Pseudoflavonifractor* or *Alistipes*. Hence, this research suggests the possibility of developing new therapies based on the use of prebiotics and probiotics to treat ferropenic anaemia.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **PERTURBATION OF SULFIDE METABOLISM UNDER COQ DEFICIENCY IS MAINTAINED AFTER MODIFICATION OF SULFUR AMINOACIDS AVAILABILITY IN THE DIET.**

**Ussipbek Botagoz (1,3), Eliana Barriocanal-Casado (1,2), Pilar González-García (1,2), Agustín Hidalgo-Gutiérrez (1,2), Murzakhmetova Maira (3) and Luis C. López (1,2)**

(1) Instituto de Biotecnología, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, Granada, Spain (2) Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, Spain (3) Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan  
*Correspondencia: 119bota@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

The Coenzyme Q (CoQ)-junction integrates the oxidation of CoQ in the mitochondrial respiratory chain with the ATP production, the TCA cycle, the  $\uparrow$ oxidation, the shuttling of reduction equivalents from the cytoplasm, the synthesis of pyrimidines, the metabolisms of glycine, arginine and proline and the sulfide oxidation pathway. Recently, we have demonstrated that CoQ deficiency leads to a decrease in the levels of the enzyme Sulfide Quinone Oxidoreductase (SQOR), inducing a disruption in the mitochondrial sulfide oxidation pathway<sup>1</sup>. Because dietary restriction of sulfur aminoacids (SAAR) or supplementation with N-Acetyl-L-cysteine (NAC) can interfere with sulfide metabolism and both strategies have shown therapeutic benefits in a variety of conditions<sup>2,3</sup>, we have tested these two interventions in the Coq9R239X mouse model. Our results show that the severe CoQ deficiency in the kidneys and the brain of Coq9R239X mice persisted under SAAR or after supplementation with NAC. Consequently, the levels of SQOR were significantly reduced in the kidneys and the brain of Coq9R239X mice; and these severe reductions in SQOR levels were maintained under SAAR or after supplementation with NAC.

Curiously, the levels of cystathionine beta synthase (CBS), an enzyme involved in the transsulfuration pathway, were increased in the kidneys and the brain of Coq9R239X mice, compared to Coq9+/+ mice; and SAAR or administration of NAC did not normalize this change. Because sulfide metabolism is related with the glutathione system, we also measured the levels of glutathione and its enzymes. Total GSH levels were reduced in the kidneys of Coq9R239X mice and this change was sustained under SAAR or NAC administration. This result correlates with a reduction in the levels of GPx and GRd in the kidney of Coq9R239X, Coq9R239X + NAC and Coq9R239X + SAAR, compared to Coq9+/+ mice. As a consequence of the lack of effect of SAAR or NAC administration in the sulfide metabolism on Coq9R239X mice, these two interventions were not able to increase the survival in this mouse model. These results demonstrate that the disruption of sulfide and glutathione metabolisms in Coq9R239X mice depends on the levels of CoQ and, therefore, modifications in sulfur aminoacids availability in the diet does not result in therapeutic benefits.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## LA PERIODONTITIS INDUCIDA POR LIPOPOLISACÁRIDO SE VE AGRAVADA EN CONEJOS CON ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA Y ATEROSCLEROSIS PROVOCADAS POR LA INGESTA DE GRASA SATURADA Y COLESTEROL: MODELO EXPERIMENTAL COMBINADO DE TRES ENFERMEDADES DE ORIGEN METABÓLICO

Varela-López A (1), Bullón P (2), Ramírez-Tortosa CL (3), Román- Malo L (2), Cordero MD (2), Maurizio Battino M (4), Quiles JL (1).

(1) Departamento de Fisiología, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos "José Mataix Verdú", Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada. Granada. España. (2) Departamento de Periodontología, Facultad de Odontología, Universidad de Sevilla. (3) Unidad de Patología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España. (4) Grupo de Nutrición y Ciencia de los Alimentos, Departamento de Química Analítica y de Alimentos, CITACA, CACTI, Universidad of Vigo. Vigo. España y Departamento de Ciencias Clínicas, Sección Bioquímica, Facultad de Medicina, Università Politecnica delle Marche. Ancona. Italia.

*Correspondencia: alvarela@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

En las últimas décadas se ha puesto de manifiesto la clara correlación entre periodontitis y enfermedades de origen metabólico como aterosclerosis y más recientemente como esteatohepatitis no alcohólica (NASH, de sus siglas en inglés). Se han desarrollado modelos experimentales de periodontitis, como el que consiste en la inyección continuada de lipopolisacárido bacteriano en tejido gingival, el cual actúa como estímulo inflamatorio

desencadenando una respuesta inmune innata con características histopatológicas similares a las observadas en humanos. Estos modelos permiten un mayor control experimental sobre el estímulo patogénico y tienen la posibilidad de investigar de forma concreta mediadores o vías de señalización implicadas en las respuestas hospedador-bacteria. Hasta ahora, la mayor parte de los estudios en modelos animales se han realizado en roedores. Sin embargo, en estos modelos es más complicado reproducir las características similares a las observadas en humanos de alteraciones como la NASH y la aterosclerosis. Por ello, para estudiar las relaciones entre periodontitis y alteraciones vasculares y hepáticas, se ha testado el efecto de inyección de lipopolisacárido bacteriano en conejos alimentados con una dieta rica en grasa saturada y colesterol. Se utilizaron 32 conejos New Zealand White macho, la mitad de los cuales se alimentaron con un pienso comercial y la otra mitad con una dieta rica en grasa saturada y colesterol durante 40 días. A su vez, se inyectó 1  $\mu$ l de lipopolisacárido de *P. gingivalis* 2 días por semana durante el mismo periodo experimental en la mitad de los individuos de cada grupo dietético. Transcurrido el periodo experimental, los conejos fueron sacrificados y se tomaron muestras de aorta, hígado y encía para su análisis histopatológico. Además, fueron retiradas las mandíbulas que se trataron para medir la resorción ósea. El grado de NASH y las lesiones grasas en la aorta, a nivel de cayao, abdominal, y torácico, fueron significativamente superiores en los grupos que recibieron la dieta rica en grasa saturada y colesterol. Los grupos tratados con lipopolisacárido mostraron niveles de resorción ósea, fibrosis, y celularidad gingivales significativamente mayores que los hallados en los grupos no tratados. La comparación entre los grupos tratados con lipopolisacárido indicó que resorción ósea era más elevada en el caso de los animales con NASH y aterosclerosis. Además este grupo fue el único que mostró un infiltrado celular en la encía significativamente diferente a lo observado en los conejos sanos. Estos resultados muestran claramente que existe una interacción entre la agresión local provocada por lipopolisacárido y la ingesta de dietas que promuevan la aparición y progresión de NASH y aterosclerosis. Esto pone de manifiesto el potencial de este modelo para el estudio de las interacciones entre la periodontitis y enfermedades metabólicas de alto interés en biomedicina.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## IMPACT OF AN OLIVE LEAF EXTRACT ON INTESTINAL PERMEABILITY AND LIVER INFLAMMATION IN A MOUSE MODEL OF DIET-INDUCED OBESITY

**Veza T (1), Rodríguez-Nogales A (1), Algieri A (1),  
Garrido-Mesa J (1), Martín-García B (2), Segura-Carretero A  
(2), Micol V (3), Utrilla MP (1), Rodríguez-Cabezas ME (1),  
Gálvez J (1)**

(1) CIBER-EHD, Department of Pharmacology, ibs.GRANADA, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, 18071-Granada, Spain.

(2) Research and Development Centre for Functional Food (CIDAF), Granada, Spain.

(3) CIBERobn, Instituto de Salud Carlos III (CB12/03/30038), Institute of Molecular and Cell Biology (IMCB), Miguel Hernández University (UMH), 03202-Elche, Alicante, Spain.

*Correspondencia: teresavezza@hotmail.it*

*Modalidad: Oral*

**Introduction:** The incidence of obesity and related conditions, including non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), has dramatically increased worldwide. The altered intestinal permeability and gut dysbiosis contribute to the inflammatory pathways involved in obesity associated NAFLD. It has been proposed that this condition can be modulated by several phenolic plant extracts. In this study we evaluate the effect of an olive leaf extract (OLE) in diet-induced obesity (DIO) in mice, to investigate its impact on intestinal permeability and liver inflammation in obese mice.

**Methods:** Male C57BL/6J mice (7-9 weeks old) were assigned to different groups (n=9): control, control-treated, obese (fed a high-fat diet -HFD-), and obese-treated, which were daily administered with OLE (1, 10 and 25 mg/kg p.o.) for 5 weeks. Animal body weight and food intake were controlled regularly. Once sacrificed, the inflammatory status was evaluated biochemically by determining the liver expression of mediators

involved in the inflammatory response or in the intestinal epithelial barrier function.

Results: OLE administration to HFD-fed mice significantly decreased body weight gain, although no difference in energy intake was observed among groups. This effect was associated with a reduced expression of liver pro-inflammatory mediators (IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF $\alpha$ ) and an increment of molecules involved in the maintenance of intestinal epithelial integrity (occludin, ZO-1, MUC-2 and MUC-3). In addition, OLE ameliorated gene expression of adipocyte-specific transcription factors, such as peroxisome proliferation-activity receptor (PPARs), and upregulated the mRNA expression of leptin receptor, which is critical for adipogenesis. Moreover, OLE decreased significantly TLR-4 expression in liver.

Discussion / Conclusion: OLE exerts beneficial effects in HFD-induced obesity in mice, including improvement of liver inflammatory status and amelioration of gut barrier functionality.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## DIETA MEDITERRÁNEA Y CALIDAD DEL SUEÑO EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

**Zafra C, Gázquez-López M, Carrión-Pantoja S, García-García I, Prados G.**

Departamento de Enfermería, Universidad de Granada.

*Correspondencia: germanprados@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

El inicio de la vida universitaria conlleva importantes cambios a nivel social y académico, además existe evidencia de que esta nueva etapa de la vida como estudiante se relaciona con cambios en el estilo de vida que influyen negativamente en la calidad del sueño y los hábitos alimentarios.

El objetivo de este estudio fue evaluar la adherencia a la dieta mediterránea de los estudiantes de Enfermería de la Universidad de Granada, incluyendo los Campus de Ceuta y Melilla, y analizar la relación de los hábitos alimentarios con la calidad del sueño. Doscientos veintiún estudiantes con edades comprendidas entre 18 y 30 años, y matriculados durante el año académico 2017-2018 participaron en esta encuesta.

La estrategia de reclutamiento consistió en el envío de cuestionarios online a todos los estudiantes del Grado de Enfermería de la Universidad de Granada. Se registraron datos sociodemográficos, académicos y variables relacionados con el estilo de vida y la salud. Los cuestionarios validados que se emplearon fueron los siguientes: Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) y el Cuestionario de Adherencia a la Dieta Mediterránea.

Tras realizar los análisis estadísticos (t de Student, Chi-cuadrado y correlaciones de Pearson) se observó que la muestra en general superaba ligeramente el punto de corte que indica poseer una mala calidad de sueño (mayor de 5, PSQI). Por otro lado, los alumnos que tenían una mayor adherencia a la dieta mediterránea presentaban una mayor eficiencia de sueño y practicaban más ejercicio físico.

Este es el primer estudio que analiza la relación entre la calidad del sueño y la adherencia a la dieta mediterránea en estudiantes universitarios. Se hacen necesarias más investigaciones en este ámbito teniendo en cuenta las consecuencias negativas que acarrea la alimentación inadecuada y la presencia de un sueño poco reparador en la salud y el rendimiento académico de los estudiantes universitarios.

# 9. PRESENTACIÓN DE EMPRESAS

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## NUTRACEUTICAL TRANSLATIONS (TRADUCCIÓN ESPECIALIZADA: INGLÉS, ESPAÑOL Y ÁRABE)

**Dra. Namaa Audi Alamiry, Nutraceutical Translations**

Granada, España

*Correspondencia: [info@nutraceuticaltranslations.com](mailto:info@nutraceuticaltranslations.com)*

*Modalidad: Póster*

**INTRODUCCIÓN:** Según la revista Forbes, una de las maneras de medir el éxito de una empresa es averiguando cuántos clientes nuevos consigue. El éxito de un investigador se puede medir por el nivel de difusión e impacto de sus resultados. Para lograr un alcance internacional y llegar a un público más amplio, es imprescindible contar con **traducciones de calidad**, es decir, adaptadas al área específica de trabajo y a la cultura a la que van destinados esos trabajos de investigación, productos o servicios.

**OBJETIVO: NUTRACEUTICAL TRANSLATIONS** quiere ayudar a sus clientes a alcanzar sus metas profesionales, queremos ser el alimento (nutracéutico) que proporciona **beneficios** a la **empresa, proyecto** o trabajo de **investigación** de sus clientes, aportando un **servicio con valor añadido**, una **TRADUCCIÓN** de calidad. Los objetivos específicos son la traducción de español a: a. **inglés**: textos científicos de medicina, farmacia, nutrición, biotech, etc. b. **árabe**: textos generales, textos con fines de exportación.

MATERIALES Y MÉTODOS: 1. Contamos con nuestra experiencia multidisciplinar y habilidad con los idiomas: a. Unos 10 años de experiencia en **investigación** biomédica. b. Elaboración y traducción de proyectos para obtener **financiación y atraer a inversores**. c. Traducción y revisión de **artículos de investigación**. d. Expansión de negocios: **comercio internacional**. 2. Contamos con una red de colaboradores: somos miembros de la Asociación Internacional de Traductores y Redactores de Medicina y Ciencias Afines (TREMÉDICA) y de la Asociación Española de Traductores, Correctores e Intérpretes (Asetrad). 3. Y lo más importante: tenemos **pasión** por la ciencia y la salud, y queremos que el avance del conocimiento llegue a todos.

**RESULTADOS: Clientes satisfechos:**

a. Traducción de documentos para ministerios, sociedades médicas y científicas, ONGs, universidades, etc. a través de agencias de traducción.

b. Traducción para clientes directos que nos escriben **comentarios** como: *Tenemos que felicitarte porque has hecho una revisión muy exhaustiva y con mucho detalle, estamos muy contentas* (Dra. Cristina García Fontana, IbsGranada).

*El comentario de uno de los revisores al trabajo que nos revisaste fue: The paper was well written and data were clearly organized and presented. Buen trabajo* (Prof. Julio Gálvez, UGR).

*Gran profesional, implicada en aportar una traducción de calidad en los estudios. Trabajos entregados en tiempo y forma* (Comatronas)

*Gracias por tu excelente trabajo* (M. José Soto, Coordinadora Científica de FINUT)

**CONCLUSIÓN:** Estudios publicados anteriormente demuestran que nutrirse de los servicios de **Nutraceutical Translations** es beneficioso para la salud y crecimiento de negocios y proyectos. ¡Contacte ya! [www.nutraceuticaltranslations.com](http://www.nutraceuticaltranslations.com)



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

**<B>REGEMAT3D</B>—TECNOLOGÍAS DE  
BIOIMPRESIÓN 3D DE TEJIDOS  
APLICADAS A LA MEDICINA  
REGENERATIVA Y TERAPIAS AVANZADAS**

**Manuel Figueruela**

Regemat3D

*Correspondencia:*

*Modalidad: Oral*

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

**<B>FIDESOL–MOBEEZE</B>–SISTEMA  
DE INTERACCIÓN NATURAL PARA  
ANÁLISIS Y REHABILITACIÓN DE LOS  
TRASTORNOS DE LA MARCHA O  
"FREEZING.<sup>EN</sup> LA ENFERMEDAD DEL  
PARKINSON**

**Miguel Ángel López Montellano**

FIDESOL

*Correspondencia:*

*Modalidad: Oral*

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

**<B>GLOBIN</B>—MEJORANDO LA  
CALIDAD DE LA VIDA DEL PACIENTE  
ONCOLÓGICO**

**Pablo Caballero**

Globin

*Correspondencia:*

*Modalidad: Oral*



# 10. DEPORTE Y SALUD

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## TWENTY FOUR HOURS OF EXPOSURE TO MODERATE HYPOXIA DOES NOT INCREASE THE ASSEMBLY OF MITOCHONDRIAL SUPERCOMPLEXES

**Aragon-Vela J (1), Casuso R (1), Martinez-Albo J (1),  
Hidalgo- Gutierrez A (2), López LC (2), Rueda A (1),  
Rodriguez-Carrillo A (3), Rodriguez-Lara A (1),  
Gonzalez-Acevedo O (1); Huertas JR (1)**

(1) Institute of Nutrition and Food Technology “José Mataix”, Biomedical Research Centre, Department of Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Granada, Granada, Spain; (2) Institute of Biotechnology, Biomedical Research Centre, Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Granada, Spain.

*Correspondencia: jhuertas@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

Background: Recent findings from our research group demonstrated a systemic reduction of the oxidative stress in swimmer at moderate hypoxia, as denoted by a remarkable decrease in lipid peroxidation. This improve has been partially explained by a tocopherol mobilization, however, it could be also due to an increase of the assembly of mitochondrial supercomplexes. Aim: The purpose of the present study was to evaluate whether exposure to moderate hypoxia increases the assembly of mitochondrial supercomplexes in a rats. Methods: The normoxia situation was

performed at the Biomedical Research Centre of University of Granada, at 630 metres above sea level. The hypoxia situation was performed at the High Performance Altitude Training Centre of Sierra Nevada (CARD) located in Granada 2320 metres above sea level. Six rats were sacrificed in normoxia as control group. Eighteen male wistar rats were exposed to moderate hypoxia and further divided into three groups differing in the length of hypoxia exposure: 0 hours group (n=6), 6 hours group (n=6) and 24 hours group (n=6). The rats were euthanized by overdose of anesthesia and the right gastrocnemius muscles were extracted. The evaluation of supercomplex assembly in gastrocnemius was assessed by blue native gel electrophoresis on crude mitochondrial fraction. Statistical comparisons were determined using an ANOVA analysis of variance. The level of significance was set at  $p < 0.05$ . Results: Neither complex I nor complex III showed a significant assembly into supercomplexes ( $p > 0.05$ ). Nevertheless, the assembly into supercomplexes of mitochondrial complex III after 6h of moderate hypoxia exposure increased 14% if compared with normoxia. Conclusion: Acute exposure to moderate hypoxia does not increase the assembly of mitochondrial complexes I and III into supercomplexes. Moderate hypoxia, Complex I, Complex III

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## MANTENIMIENTO Y RECUPERACIÓN SOBRE EL ESTADO DE SALUD: CONTROL EPIGENÉTICO.

**Arteaga M (1), Girela MJ (2), Soto V (3).**

Departamento de didáctica de la expresión musical, plástica y corporal.  
Universidad de Jaén. (1) Didáctica de la expr. Musical, plástica y corporal,  
Universidad de Jaén. (2) Didáctica de la expr. Musical, plástica y corporal,  
Universidad de Granada. (3) Educación Física y deportes, Universidad de  
Granada.

*Correspondencia: marteaga@ujaen.es*

*Modalidad: Póster*

El aumento de la esperanza de vida ha permitido un envejecimiento de la población y los profesionales de la salud nos enfrentamos a nuevos retos 1. Aparecen factores biológicos como la reducción paulatina de la resiliencia homeostática o capacidad de recuperación de los parámetros fisiológicos cuando estos se han alterado 2. El proceso se acompaña de una variedad de cambios fisiológicos, bioquímicos, biofísicos, biológicos y psicológicos que alteran el estilo de vida. El estado de salud física y mental de las personas depende en gran parte de lo aprendido 3. Esta educación debe relacionar una alimentación saludable y un ejercicio físico regular con una mejor calidad de vida, mayor grado de autonomía y mejor potencialidad humana 4,5. La influencia de la epigenética en el desarrollo de las enfermedades crónicas llega a alcanzar una influencia de entre un 80 y hasta un 98 % según autores. Nos hace observarlos desde una doble óptica, la que ve a la persona en su integridad y la que desciende al origen de su funcionamiento o nivel celular. Se hace necesaria la intervención para alcanzar la promoción de estilos de vida saludables. Los nuevos avances en epigenética se basan en los patrones químicos y electromagnéticos a través de los cuales la energía puede afectar a nuestra biología, incluyendo el genoma humano. La tecnología nos permite acceder a nuevas oportunidades para poder descubrir nuestro estado de salud y con ello poder prevenir

futuros problemas. Los dispositivos S-Drive, EIS y los perfiles bionutricionales, buscan dar la respuesta ideal para cualquier persona que desee tener el control de su bienestar con el uso de información epigenética y de su funcionamiento metabólico. La participación con esta estrategia, en proyectos como el realizado en la ciudad de Granada (*Granada Saludable*) resulta ambicioso, innovador y referente. Pretende tener un gran alcance poblacional y proporcionar información adecuada para afianzar un estilo de vida y unos hábitos saludables de forma personalizada, constante, periódica y fluida en el usuario. En su desarrollo, el grado de implicación de cada uno de los agentes permitirá que se pueda aplicar en una gran parte de la provincia de Granada. El conocimiento generado en este ámbito debe permitir una transformación en nuestra manera de entender la enfermedad y sus bases biológicas, repercutiendo en el marco sobre el que desarrollar intervenciones preventivas y terapéuticas efectivas para poder luchar contra ella.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## IS CARDIORESPIRATORY FITNESS A POWERFUL MARKER OF BRAIN HEALTH?

**Cadenas-Sanchez C (1), Migueles JH (1), Esteban-Cornejo I (1), Catena A (2,3), Ortega FB (1,4)**

(1) PROFITH “PROmoting FITness and Health through physical activity” research group, Department of Physical and Sports Education, Faculty of Sport Sciences, University of Granada, Granada, Spain (2) Mind, Brain, and Behaviour Research Center- CIMCYC, University of Granada, Granada, Spain (3) Department of Experimental Psychology, University of Granada, Granada, Spain (4) Department of Biosciences and Nutrition, Karolinska Institutet, Huddinge, Sweden

*Correspondencia: cristina.cadenas.sanchez@gmail.com*

*Modalidad: Oral*

Childhood obesity is one of the major public health problems worldwide. As a consequence, obesity presents a substantial number of physical and mental comorbidities such as dyslipidemia, cardiovascular diseases, and/or depression. However, a growing body of evidence is shedding light on the role of being fit for attenuating the adverse consequences of obesity. Therefore, the aims of this study were: 1) to examine the association between cardiorespiratory fitness and global brain volumes in children with overweight/obesity and, 2) to examine whether children with a fit condition presented also higher brain volumes than their unfit peers. This study included cross-sectional baseline data from the ActiveBrains project (<http://profith.ugr.es/activebrains>). A total of 100 children ( $10.0 \pm 1.1$  years, 60 boys) participated in our study. Cardiorespiratory fitness was assessed by a field-fitness test (i.e., 20m shuttle run test) and by lab-fitness test (maximum treadmill test). Global brain volumes (i.e., gray matter, white matter and total brain volume) were obtained by T1-weighted images acquired with a 3.0 Tesla Siemens Magnetom Tim Trio System. Sex, peak height velocity offset, parental education and body mass index were used as confounders. Regression analyses showed that cardiorespiratory

fitness, measured both in field- and lab-condition, was positively associated with gray matter ( $\beta=0.267$ ,  $p=0.014$  and  $\beta=0.220$ ,  $p=0.026$ ), white matter ( $\beta=0.277$ ,  $p=0.009$  and  $\beta=0.285$ ,  $p=0.003$ ) and total brain volume ( $\beta=0.290$ ,  $p=0.005$  and  $\beta=0.265$ ,  $p=0.015$ ) for the field- and the lab-condition, respectively. In regard to fit vs. unfit children comparison, we observed that those children with overweight/obesity categorized as fit showed higher gray matter (mean difference 31.4 mm<sup>3</sup>,  $p=0.025$ ), and total brain volume (mean difference 48.6 mm<sup>3</sup>,  $p=0.024$ ) compared to those peers categorized as unfit. A borderline non-significant difference was observed for white matter (mean difference 17.2 mm<sup>3</sup>,  $p=0.085$ ). To the best of our knowledge, this is the first study in the literature which analysed the relationship between cardiorespiratory fitness and global brain volumes. Overall, cardiorespiratory fitness could have a relevant role in potential increment of global brain volumes in children with overweight/obesity. However, further randomized controlled trials are needed in order to study whether the associations found in this study respond to a causal nature.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ANÁLISIS DEL GOLPEO DE PADEL REMATE POR TRES METROS MEDIANTE EL USO DE GIRÓSCOPOS

**Delgado G, Ruiz E, Molina A, Molina P, Limones J, Soto V**

Departamento de Educación Física y Deportiva, Facultad de Ciencias de la  
Actividad Física y el Deporte, Universidad de Granada.

*Correspondencia: gabrieldg@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

### **Introducción**

El uso de sensores inerciales para el análisis de la técnica deportiva en deportes de raqueta es cada vez más frecuente, debido en parte a su bajo coste económico y ecología en la obtención del dato (Ahmadi et al., 2010). Aunque existen soluciones comerciales no hemos encontrado ningún trabajo científico que utilice esta tecnología en padel, siendo el 10º deporte más practicado en España (González et al., 2015).

### **Objetivos**

I) Comprobar la eficacia de los giróscopos para discriminar entre niveles de juego en el golpeo de *remate por tres metros* (a partir de ahora R3M). II) Analizar la sensibilidad de los giróscopos para detectar cambios en la técnica de la R3M tras las correcciones de un entrenador experto.

### **Métodos**

La muestra estuvo formada por 2 profesionales (mejor ranking mundial de 23 y 224) y un amateur. Cada uno realizó 7 golpes y se registró la señal sincronizada de dos giróscopos: uno colocado en el brazo y otro en el antebrazo (NexGen, 128 Hz). Además se grabaron los golpes utilizando una cámara a 500 fps (Sony RX4). El amateur realizó una serie adicional de 7 golpes tras las correcciones de un entrenador experto. En OriginLab se analizaron las señales de velocidad angular sobre los ejes *x*, *y*, *z* de cada sensor. Se calcularon: I) los máximos de velocidad angular y II) la diferencia temporal (*timing*) entre los máximos sobre el eje *x*. Se compararon los datos de los 3 jugadores mediante un ANOVA y los datos

antes y después de las correcciones del jugador amateur mediante una *t* de student.

### **Resultados y discusión**

Los dos jugadores de más nivel lograron más velocidad angular sobre el *eje x* del antebrazo (pronación de muñeca) y sobre el *eje z* de brazo y antebrazo y menos velocidad angular sobre el *ejes y* de ambos segmentos ( $p$  menor de 0,05). Estas diferencias se relacionaron con un golpeo con más efecto liftado en el caso de los profesionales, permitiéndoles sacar la pelota de la pista con menos esfuerzo que con el golpe plano. Tras las correcciones del entrenador experto, el amateur experimentó cambios en alguna de las variables pero no fueron significativos, quizás por los pocos golpes analizados.

### **Conclusiones**

El método propuesto parece efectivo para discriminar entre niveles en el golpeo R3M de padel. En un futuro se realizarán trabajos con más sujetos y con otro tipo de golpes.

### **Referencias**

- Ahmadi, A., Rowlands, D., & James, D. A. (2010). Sports Engineering, 2(3-4).
- García, G., Albaladejo, V., Villanueva, O., & Navarro, C. (2015). Apunts. Educació Física I Esports, (119), 62-70.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **DISENTANGLING THE ASSOCIATIONS BETWEEN OBESITY AND GRAY AND WHITE MATTER VOLUMES IN OVERWEIGHT/OBESE CHILDREN. THE ACTIVEBRAINS PROJECT**

**L Gracia-Marco(1), I Esteban-Cornejo(1), E  
Ubago-Guisado(2), A Catena(3), FB Ortega(1)**

(1) PROFITH "PRoMoting FITness and Health through physical activity Research Group, Department of Physical Education and Sports, Faculty of Sport Sciences, University of Granada, Granada, Spain. (2) Universidad de Castilla-La Mancha, Health and Social Research Center, Cuenca, Spain. (3) Department of Experimental Psychology, Mind, Brain and Behavior Research Center (CIMCYC), University of Granada, Granada, Spain.

*Correspondencia: lgracia@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**Aims:** The present study aimed to investigate the association between body mass index (BMI), fat mass index (FMI) and lean mass index (LMI) with total gray matter (GM) and white matter (WM) volumes in overweight and obese children after controlling for key covariates.

**Methods:** The present cross-sectional analyses refers to the baseline testing prior to randomizing children and included 100 overweight/obese children (mean 10.0 yrs; 60.0 % boys) with complete baseline data on body composition and brain outcomes. Body mass (kg) and stature (cm) was measured using an electronic scale and a precision stadiometer, respectively. Whole body fat mass (kg) and lean mass (kg) was measured using Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA), and FMI and LMI were computed. Magnetic Resonance Imaging (MRI) was used and GM and WM volumes measured. Then, total brain volume was computed as the sum of GM and WM. The association between the body composition indices (BMI, FMI, LMI) and brain outcomes (TBV, GM and WM) was examined

using multiple linear regression analyses and using sex, peak height velocity and socioeconomic status as covariates. In addition, FMI was added as a covariate when LMI was the predictor to test whether the association between LMI and brain volumes was independent of FMI, and vice versa.

Results: BMI was not significantly associated with any of the brain outcomes (p values ranging from .110 to .829). Interestingly, LMI showed a positive association with WM (p=.033) and a clear trend with TBV (p=.107) even after additional control for FMI. Interestingly, neither FMI was significantly associated with any of the brain outcomes nor after controlling for LMI (p values ranging from .594 to .921).

Conclusion: Our preliminary findings contribute to the existing knowledge by proposing LMI as an emergent index associated with total WM volumes in overweight and obese children.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## IS PHYSICAL ACTIVITY ASSOCIATED WITH GRAY MATTER VOLUME IN CHILDREN WITH OVERWEIGHT/OBESITY?

Miguel J.H. (1), Cadenas-Sanchez C. (1), Esteban-Cornejo I. (1), Catena A. (2,3), Ortega F.B. (1,4)

(1) PROFITH “PROmoting FITness and Health through physical activity” research group, Department of Physical and Sports Education, Faculty of Sport Sciences, University of Granada, Granada, Spain (2) Mind, Brain, and Behaviour Research Center- CIMCYC, University of Granada, Granada, Spain (3) Department of Experimental Psychology, University of Granada, Granada, Spain (4) Department of Biosciences and Nutrition, Karolinska Institutet, Huddinge, Sweden

*Correspondencia: jairoh@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

Physical activity is a behavior with well-known effects on physical and mental health in children, especially in those with overweight/obesity. Likewise, a number of studies have reported benefits of physical activity over children’s academic achievement and cognition. However, there is scarce information in regards to the link between physical activity and brain volumes. Overweight and obesity are harmful conditions for children’s academic achievement, cognition and brain development, whilst physical activity has demonstrated to be able to attenuate many of the drawbacks associated to the excess of fat. Therefore, this study aimed to investigate whether physical activity was associated to grey matter volumes in children with overweight/obesity. A total of 96 children with overweight/obesity ( $10.0 \pm 1.1$  years, 38 girls) from the ActiveBrains project (<http://profith.ugr.es/activebrains>) were included in the analyses. Physical activity (time in light [LPA], moderate [MPA] and vigorous intensity [VPA]) was objectively measured with hip-worn accelerometers (ActiGraph GT3X+, Pensacola, FL, USA). Moderate-to-vigorous physical activity was calculated as the sum of MPA and VPA. Magnetic resonance imaging scans were used to study grey matter volumes of children.

T1-weighted images were acquired with a 3.0 Tesla Siemens Magnetom Tim Trio System. Gray matter tissue was calculated using Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra (DARTEL). Multiple regression analyses were controlled for sex, peak height velocity offset and parental education level. Total daily time spent in LPA and MPA were not associated to regional grey matter volumes in the different brain areas. Total daily time in VPA showed positive associations with 2 brain regions: superior parietal lobule ( $k = 146$ ,  $p < 0.001$ ) and Brodmann area 6 ( $k = 138$ ,  $p < 0.001$ ). Likewise, total daily time in MVPA was positively associated to the grey matter volume in the medial frontal gyrus ( $k = 88$ ,  $p < 0.001$ ) and the superior parietal lobule ( $k = 59$ ,  $p < 0.001$ ). In conclusion, time spent in MVPA seems to be associated with grey matter volumes in several brain regions in children with overweight/obesity. To our knowledge, this is the first study which reports such associations. Future studies investigating the relationship between physical activity patterns, grey matter volume and their significance in regard to academic achievement and cognition in children with overweight/obesity are required.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ASSOCIATION BETWEEN PHYSICAL FITNESS AND SLEEP QUALITY IN MIDDLE-AGED SEDENTARY ADULTS

Mochón-Benguigui S, Amaro-Gahete FA, De-la-O A, Jurado-Fasoli L, Gutiérrez A, Castillo MJ.

Clinical and Exercise Physiology Unit EFFECTS 262. Department of Medical Physiology, School of Medicine, University of Granada, Spain.

*Correspondencia: smb2@hotmail.es*

*Modalidad: Póster*

**Background:** Poor sleep quality contributes to the development of several health problems including cardiovascular disease, diabetes, obesity, kidney disease, and depression. Higher physical fitness levels are associated with a better quality of life and a lower incidence of chronic diseases. However, the relationship between physical fitness levels and sleep quality has not been widely studied.

**Aims:** The aim of the present study was to investigate the association between physical fitness (cardiorespiratory fitness and muscular strength) and both subjective and objective sleep quality in middle-aged sedentary adults.

**Method:** A total of 74 middle-aged sedentary adults (52.7% women;  $53.7 \pm 5.1$  years old,  $26.7 \pm 3.8$  kg/m<sup>2</sup>) were recruited for the present study. Cardiorespiratory fitness (VO<sub>2</sub>max) was measured through a maximal treadmill test using the modified Balke protocol. Muscular strength was assessed by extension and flexion peak torque using an isokinetic strength test, and by the hand grip test. Subjective sleep quality was evaluated by the Pittsburgh sleep quality index (higher score indicates worse sleep quality), and objective sleep quality parameters (total sleep time, wake after sleep onset and sleep efficiency) were measured using a wrist-worn accelerometer during 7 consecutive days.

**Results:** No associations were observed between VO<sub>2</sub>max, extension peak torque, flexion peak torque and hand grip strength with objective

sleep quality parameters (total sleep time, wake after sleep onset and sleep efficiency) neither in men nor women (all  $P > 0.05$ ). By contrast,  $\text{VO}_2\text{max}$  was negatively associated with global PSQI score in women ( $\beta = -0.004$ ,  $R^2 = 0.174$ ,  $P = 0.013$ ), whereas no association was observed in men ( $\beta = -0.002$ ,  $R^2 = 0.091$ ,  $P = 0.105$ ). Extension peak torque, flexion peak torque and hand grip strength was negatively associated with global PSQI score in men ( $\beta = -0.021$ ,  $R^2 = 0.207$ ,  $P = 0.013$ ;  $\beta = -0.027$ ,  $R^2 = 0.144$ ,  $P = 0.042$ ;  $\beta = -0.142$ ,  $R^2 = 0.329$ ,  $P = 0.001$ , respectively), whereas no association was observed in women ( $\beta = -0.012$ ,  $R^2 = 0.015$ ,  $P = 0.483$ ;  $\beta = -0.054$ ,  $R^2 = 0.062$ ,  $P = 0.143$ ;  $\beta = -0.100$ ,  $R^2 = 0.052$ ,  $P = 0.180$ , respectively).

**Conclusions:** Our findings suggested that higher levels of cardiorespiratory fitness were associated with better subjective sleep quality in middle-aged sedentary women, whereas higher levels of muscular strength were associated with better subjective sleep quality in middle-aged sedentary men. Future studies are needed to elucidate the physiological pathways that could explain these associations.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## IMPACTO DEL DOLOR CRÓNICO EN LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS

**Mundo-López A (1), Galiano-Castillo N (2,3,4),  
Salinas-Asensio MM (2,3,4), Rodríguez O (4),  
Cantarero-Villanueva I (2,3,4), Fernández-Lao C (2,3,4),  
Arroyo-Morales M (2,3,4), Lendínez I (5), Martín-Leyva A (1),  
Ocón-Hernández O (2,6), Artacho-Cordón F (1,2,7)**

(1) Departamento de Radiología y Medicina Física, Universidad de Granada (2) Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, ibs.GRANADA (3) Departamento de Fisioterapia, Universidad de Granada (4) Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada (5) Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario San Cecilio (6) Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario San Cecilio (7) Consorcio de Investigación Biomédica en Red – Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)  
*Correspondencia: antonmundol@hotmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** Aunque no existen datos exactos, se estima una prevalencia de endometriosis del 10 % en mujeres en edad reproductiva, con una mayor incidencia entre los 30-45 años. Se trata de una patología en la que proliferan lesiones de tejido endometrial en la cavidad abdominal en la mayoría de las ocasiones. El principal síntoma es el dolor severo a nivel pélvico, sobre todo durante la menstruación (dismenorrea) y las relaciones sexuales (dispareunia), aunque también durante la defecación (disquexia) y la micción (disuria). El tratamiento médico abarca desde la cirugía laparoscópica para retirar las lesiones (aunque hay riesgo de recidivas), hasta farmacología analgésica para la reducción del nivel de dolor. Sin embargo, en la actualidad no existe un tratamiento definitivo que elimine completamente los síntomas. **Objetivos:** Analizar la influencia del dolor crónico en la fatiga y las principales áreas de la calidad de vida en mujeres con endometriosis. **Métodos:** Se ha realizado un estudio observacional transversal

en el que han participado 230 mujeres diagnosticadas de endometriosis en el territorio español. Aquellas mujeres interesadas en participar rellenaron un cuestionario virtual. El nivel de dolor se estimó mediante una escala visual analógica (EVA), mientras que la catastrofización del dolor (PCS), la calidad de vida (EHP-30), el nivel de fatiga (FASe), los problemas gastrointestinales (GIQLI), la salud sexual (FSFI), el estado mental (HADS), la calidad del sueño (PSQI), el estado de ánimo (EVEA), el apoyo social (MOS-SSS) y los problemas laborales (WRQF-27) se analizaron a través de cuestionarios validados en castellano. La influencia del dolor en la calidad de vida se analizó mediante regresión lineal multivariante, ajustando por posibles variables confusoras (edad, estudios, estado civil, nº de cirugías, tipo de diagnóstico, tiempo desde el diagnóstico y nº de hijos). Resultados: La media (95 % IC) de dolor pélvico actual fue de 4,5 (4,0-4,9), mientras que el dolor pélvico crónico (DPC) fue de 5,3 (5,0-5,8). La intensidad de dismenorrea, dispareunia, disquexia y disuria fue de 7,9 (7,6-8,2), 5,5 (5,1-5,9), 4,9 (4,4-5,3) y 2,9 (2,5-3,4), respectivamente. Un total de 197 (85,7 %) de las mujeres presentaron una fatiga severa, mientras que 178 (74,2 %) presentaron una mala salud sexual. Tres de cada cuatro mujeres presentaron puntuaciones compatibles con un estado de ansiedad, mientras que una de cada dos presentó puntuaciones compatibles con un estado de depresión. Además, más del 80 % de las mujeres presentaron mala calidad del sueño. En modelos de regresión, el DPC se asoció sistemáticamente con un peor estado en todas las áreas analizadas, con excepción del apoyo social. Conclusión: Las mujeres con endometriosis presentan niveles elevados de dolor y fatiga, así como una severa afectación del sueño, la salud mental y sexual o el estado de ánimo. La presencia de DPC influye negativamente en todas estas áreas.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ASSOCIATION OF OBJECTIVELY MEASURED SEDENTARY TIME AND PHYSICAL ACTIVITY WITH HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PERIMENOPAUSAL WOMEN. THE FLAMENCO PROJECT.

**N. Marín-Jiménez (1,2), M. Borges-Cóscic (1,2), P. Acosta-Manzano (1,2), P.J. Ruiz-Montero (3), M. De la Flor-Alemaný (4), I. Coll-Risco (2,4), L. Baena-García (5), P. Aranda (2,4), V.A. Aparicio (2,4).**

(1) Sport and Health Research Centre, University of Granada, Spain; (2) Department of Physical Education and Sports, Faculty of Sports Science, University of Granada, Spain; (3) Department of Physical Education and Sport, Faculty of Education and Sport Science, Campus of Melilla, University of Granada, Spain; (4) Department of Physiology, Institute of Nutrition and Food Technology, Biomedical Research Centre, University of Granada, Spain; (5) Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Granada, Spain.

*Correspondencia: nuriaproyecto@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**BACKGROUND:** Menopause is a period in women's life where multiple physiological and life-style (like sedentary habits) changes could negatively affect quality of life. In this regards, increasing physical activity (PA) or decreasing sedentary time may enhance quality of life during this stage.

**AIMS:** To explore the association of objective measured sedentary time and PA with health-related quality of life in perimenopausal women.

**METHODOLOGY:** This cross-sectional study included 198 perimenopausal women (age range 45-60 years, mean age  $52.2 \pm 4.4$  years) recruited for the FLAMENCO Project. Objective sedentary time and PA levels

were assessed with a tri-axial accelerometer for nine consecutive days. Participant's health-related quality of life was measured with the Short-Form Health Survey 36 (SF-36), that contains 36 items grouped into 8 dimensions: physical functioning, physical role, body pain, general health, vitality, social functioning, emotional role, and mental health.

**RESULTS:** Analyses were adjusted for potential confounders (age, body mass index and menopausal status). Sedentary time was inversely associated with SF-36-emotional role ( $r=-0.176$ ,  $p<0.05$ ). Light PA was directly associated with SF-36-emotional role ( $r=0.201$ ,  $p<0.001$ ), SF-36-physical role ( $r=0.150$ ,  $p<0.05$ ) and SF-36-social functioning ( $r=0.166$ ,  $p<0.05$ ). Moderate-vigorous PA (min/week, in bouts  $\geq 10$  min) was directly associated with SF-36-vitality ( $r=0.166$ ,  $p<0.05$ ). Total PA was directly associated with SF-36-emotional role ( $r=0.196$ ,  $p<0.001$ ) and SF-36-social functioning ( $r=0.153$ ,  $p<0.05$ ).

**CONCLUSION:** To spend less time in sedentary behaviour and greater PA levels have a positive effect on both, physical and mental components of quality of life during perimenopause.

Key words: climacteric; accelerometry; SF-36; women health.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ANÁLISIS DE 3 METODOLOGÍAS PARA LA DETECCIÓN DE ASIMETRÍAS EN ATERRIJAJES DE SALTOS

**Olivares J, Navarro I, Delgado G, Ruiz E, Soto V**

Departamento de Educación Física y Deportiva, Facultad de Ciencias de la  
Actividad Física y el Deporte, Universidad de Granada.

*Correspondencia: [jesus14395@hotmail.com](mailto:jesus14395@hotmail.com)*

*Modalidad: Oral*

### INTRODUCCIÓN

En deportes de equipo, gran parte de las lesiones se producen durante aterrizajes de saltos, que a su vez se asocian a un incremento de la carga externa en la articulación de la rodilla (Hewett, Ford, & Hoogenboom, 2010). Durante los mismos, la asimetría entre ambas piernas puede incrementar el riesgo de lesión de LCA en la pierna débil. No obstante, los métodos para valorar esta asimetría no están del todo claros. El objetivo del presente trabajo es analizar las diferencias entre piernas utilizando diferentes metodologías.

### MÉTODO

Muestra: 16 estudiantes de la Facultad de Ciencias del Deporte (15 H; 1 M). Materiales: 2 plataformas de fuerzas sincronizadas (Kistler, 1000 Hz). Procedimientos: Se midieron la magnitud del 2º pico de fuerza (N) sobre el eje vertical, el tiempo entre el inicio del contacto y el 2º pico de fuerza (s) y el impulso mecánico sobre el eje vertical (Nxs-1) en ese tiempo, en aterrizajes desde 40 cm de altura. Se utilizaron 3 metodologías para medir la asimetría: 1) comparando los datos de ambas piernas en aterrizajes bipodales (2 plataformas; 3 repeticiones), 2) comparando los datos de ambas piernas en aterrizajes bipodales registrando una pierna (1 plataforma; 6 repeticiones) y 3) comparando los datos de ambas piernas en aterrizajes monopodales (1 plataforma, 6 repeticiones). Se calcularon las asimetrías en las tres variables, mediante una modificación del índice del ángulo de simetría (IAS) (Zifchock, Davis, Higginson, & Royer, 2008):  $IAS = (45^\circ -$

$\arctan (\text{Valor Pierna Derecha}/\text{Valor Pierna Izquierda})/(45^\circ) \times 100$ . Análisis estadístico: Se utilizó el software OriginLab. Se realizó un ANOVA de una vía para comparar los índices de simetría obtenidos con las diferentes metodologías para cada variable.

#### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se encontraron diferencias significativas en las asimetrías entre las dos metodologías con aterrizajes bipodales respecto a la que utiliza el aterrizaje monopodal para la variables magnitud del 2º pico de fuerza ( $p$  menor que 0.01) e impulso ( $p$  menor que 0.01), pero no para la variable tiempo al pico. Las diferencias entre las dos metodologías basadas en aterrizajes bipodales y la monopodal ponen de manifiesto que, al tratarse de tareas de naturaleza y requerimientos neuromusculares diferentes, no se deberían usar con el mismo propósito. Respecto a los 2 métodos bipodales, no se encontraron diferencias significativas para ninguna de las variables estudiadas, lo que sugiere que ambos podrían informarnos igualmente de asimetrías.

#### CONCLUSIONES

Dado que cada una implica unos requerimientos neuromusculares diferentes, la decisión en la elección de la tarea (bipodal o monopodal) para la detección de asimetrías debería considerarse en función de las acciones predominantes en el deporte practicado por el deportista.

#### REFERENCIAS

- Hewett, T. E., Ford, K. R., & Hoogenboom, B. J. (2010). *Najspt*, 5(4), 234-251.
- Zifchock, R. A., Davis, I., Higginson, J., & Royer, T. (2008). *Gait and Posture*, 27(4).



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## EFFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE LA PISADA EN NIÑOS CON SOBREPESO/OBESIDAD

**P. Molina-Garcia (1,2), J.H. Migueles (1), C. Cadenas-Sanchez (1), I. Esteban-Cornejo (1), J. Mora-Gonzalez (1), M. Rodriguez-Ayllon (1), A. Plaza-Florido (1), P. Solis-Urra (1,3) y F.B. Ortega (1,4).**

(1) Grupo de investigación PROFITH “PROmociionando el FITness y la salud a través de la actividad física”. Departamento de Educación Física y Deportiva.

Facultad Ciencias del Deporte. Universidad de Granada. España. (2)

Departamento de Ciencias de la Rehabilitación. Universidad KU Leuven.

Lovaina. Bélgica. (3) Grupo IRyS. Escuela de Educación Física. Pontificia

Universidad Católica de Valparaíso. Valparaíso, Chile. (4) Departamento de

Biociencias y Nutrición. Instituto Karolinska. Suecia.

*Correspondencia: pablomolinag5@gmail.com*

*Modalidad: Oral*

**Objetivo.** Investigar los efectos de un programa de ejercicio físico de 13 semanas en la presión plantar al caminar en niños con sobrepeso/obesidad. **Método.** Un total de 70 niños con sobrepeso/obesidad ( $10.8 \pm 1.2$  años, 58.5% niñas) participaron en este estudio, y fueron asignados al grupo ejercicio (GE) (n=39) o al grupo control (GC) (n=31) que siguió con su vida normal. El programa de ejercicio de 13 semanas consistió en sesiones diarias de 90 min basadas en trabajo de ‘Calidad de Movimiento’ y ‘Multijuegos’. Antes y después del programa de ejercicio, se evaluaron medidas antropométricas básicas de los participantes (peso y altura), así como la presión plantar al caminar mediante una plataforma de presiones (FreeMed® Pro, Sensormedica, Italia). Las huellas de los participantes se analizaron en el software FreeStep® (versión 1.5), y se obtuvieron variables de su superficie de huella (cm<sup>2</sup>), fuerza máxima aplicada (N), y la fuerza de aplicación relativa al tiempo (N/s). **Resultados.** Después del programa de entrenamiento, el GE redujo significativamente la superficie

de huella total respecto al GC (- 2.5 cm<sup>2</sup>; p = 0.015), e incrementó la fuerza de aplicación máxima en la parte anterior del pie (+ 24.8 N; p = 0.012), concretamente en las bases del 5º al 3º metatarso. Las fuerzas de aplicación relativa al tiempo se mantuvieron similares en ambos grupos después de las 13 semanas. Conclusión. Estos resultados sugieren cambios positivos en la funcionalidad de la pisada derivados del programa de ejercicio. No obstante, el incremento de las fuerzas máximas de aplicación en la parte anterior del pie, aunque puede ser un indicador de madurez en el patrón de pisada, también podría generar mayor estrés mecánico en el pie.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## CALIDAD DE LA DIETA MEDITERRÁNEA EN GIMNASTAS FEMENINAS DE RÍTMICA Y ACROBÁTICA DE LA PROVINCIA DE GRANADA.

**Peláez EM (1), Montosa, I (1), Vernetta M (1)**

(1) Departamento Educación Física y Deportiva, Universidad de Granada,  
Granada, España

*Correspondencia: evapelaezbarrios@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** Los hábitos alimentarios son fundamentales en los deportes gimnásticos de componente estético, especialmente en niñas y adolescentes, con el fin de contribuir a su desarrollo y crecimiento de forma saludable, así como a la mejora de su rendimiento deportivo. **Objetivo:** El objetivo del estudio fue analizar y comparar la adherencia a la Dieta mediterránea (DM) entre gimnastas de rítmica (GR) y gimnastas de acrobática (GA) y su relación con el IMC y el perímetro de cintura. **Método:** Estudio transversal, descriptivo y comparativo a 88 gimnastas femeninas (44 de gimnasia rítmica y 44 de gimnasia acrobática) edad media 14,48 años  $\pm$  2,095. La DM fue medida con el test Kidmed. Se realizaron las siguientes medidas antropométricas: peso y altura calculándose el IMC, así como el perímetro de cintura. **Resultados:** El 64,8 % y el 35,2 % de la muestra total presentaron una adherencia a la DM óptima y media respectivamente, no existiendo ninguna con baja adherencia a la DM. Se encontró diferencias significativas entre los dos grupos ( $p < 0,05$ ) a favor de las gimnastas de acrobática en una óptima adhesión a la DM. El IMC y el perímetro de cintura de todas las gimnastas fueron de 19,34 kg/m<sup>2</sup> y 63,04 cm respectivamente, estando la mayoría en delgadez grado I según los valores de referencia y un perímetro de cintura bajo. Existió diferencias entre ambos grupos ( $p < 0,05$ ), en el perímetro de cintura e IMC siendo estadísticamente inferior en gimnastas de acrobática. Se encontraron relaciones significativas de signo positivo, entre IMC-Perímetro de cintura ( $p < 0,001$ ).

El porcentaje de respuestas positivas fue muy similar entre las gimnastas de rítmica y las de acrobática, destacando que el 92 % toma fruta diaria, el 89,9 % desayuna lácteo, el 86,4 % consume legumbres más de una vez a la semana y el 84,1 % desayuna cereales. Por el contrario, como valores negativos destacamos que el 10,2 % no desayuna. Conclusiones: Todas en general tienen óptima adherencia a esta dieta y niveles bajos de IMC y PC. Los valores mostrados de la adherencia a la DM no se relacionan con los parámetros antropométricos analizados. La calidad de la DM en las gimnastas de acrobática es mejor que las de rítmica. Estos resultados sugieren que los hábitos alimentarios de las de rítmica deberían de ser mejorados mediante pautas de actuación que impliquen a los entrenadores y familiares. Palabras clave: gimnasia rítmica, gimnasia acrobática, dieta mediterránea, test kidmed.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## IMPLEMENTACIÓN DE UNA HERRAMIENTA DE EVALUACIÓN MULTIFACTORIAL DEL PASE EN BALONCESTO A TRAVÉS DE SENSORES INERCIALES.

**Quílez A, Courel J (1), Delgado G, Rojas FJ.**

Departamento de Educación Física y Deportiva. Universidad de Granada.

(1) Departamento de Educación Física y Deportiva. Universidad de Murcia.

*Correspondencia: arturoquílez@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

El objetivo de la línea de investigación es cuantificar la calidad del pase en el baloncesto a través de cámaras de video y dispositivos sensores inerciales. Se realizó una revisión bibliográfica que identificó los estudios actuales sobre el pase de baloncesto y los principales factores que influyen en sus habilidades de aprendizaje y rendimiento. Esta revisión identificó las siguientes áreas de conocimiento que influyen a la hora de enfocar un entrenamiento de adquisición de habilidades motrices en general y en el pase en baloncesto en particular: biomecánica, dimensión física, control motor, aspectos mentales y performance analysis.

Posteriormente, se realizó la implementación de una herramienta de evaluación (se define un índice de medición del pase a nivel multifactorial). Se realiza un estudio piloto con quince jugadores de baloncesto que participaron en el estudio dividido en dos grupos según edad y nivel de experiencia. El procesamiento de datos se realizó a partir de la información que se obtuvo de dos cámaras de video que grababan a 210 Hz y dos giroscopios triaxiales a una frecuencia de muestreo de 128 Hz.

Las características antropométricas de los participantes se midieron utilizando procedimientos estándar para colocar con precisión dos sensores IMU (I2M NexGen Ergonomics Inc, Canadá, 2017; fs = 128 Hz): uno en el área medial del radio y el otro en la zona medial del húmero. Los sensores se colocaron en el brazo dominante del jugador usando bandas

elásticas para mantener los dispositivos fijos. Después de colocar los dispositivos, se les pidió a los jugadores que realizaran acciones de baloncesto como driblar, pasar y tirar como parte de la familiarización para garantizar la comodidad. Cada IMU comprendía un acelerómetro de 3 ejes, un giroscopio de 3 ejes y un magnetómetro de 3 ejes. Las componentes escalares de los ejes (x, y, z) de la información de vectores de las señales de los dos giroscopios se utilizaron en este estudio siguiendo recomendaciones anteriores (Grimpampi et al., 2016; Maglott, Xu y Shull, 2017). Los datos se exportaron a un ordenador portátil y se procesaron utilizando el software proporcionado por el fabricante y una hoja de Excel.

Los hallazgos identificaron que la precisión mejora según el nivel de experiencia del jugador. Además, a medida que aumenta la complejidad de los pases, también aumentan la ejecución de tiempos y la variabilidad. Sin embargo, estas penalizaciones adicionales son menos significativas a medida que aumenta el nivel de experiencia del jugador. Se consideró conveniente realizar estudios adicionales con muestras más grandes para verificar estos hallazgos. Ya se han identificado algunas áreas adicionales para mejorar la herramienta de evaluación. Esta herramienta de evaluación puede ser de gran interés para los entrenadores e instructores para monitorear el desempeño de los jugadores en cuanto a las habilidades de pase.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## HUMAN MUSCULAR MITOCHONDRIAL FUSION DURING EXERCISE

**R. Casuso (1,2), F. Ruiz-Ojeda (2,3,4), J. Plaza-Díaz (2,3,4), N. Nordsborg (5), J. Martín-Albo (2), A. Rueda-Robles (2), J. Aragón (2), J.R. Huertas (1,2)**

(1) Departamento de Fisiología (Facultad de Farmacia), Universidad de Granada, Granada, Spain; (2) Instituto de Nutrición y Tecnología Alimentaria José Mataix, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, Granada, Spain; (3) Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Campus de Cartuja, Granada, Spain; (4) Instituto de Investigación Biosanitaria IBS, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, Spain; (5) Department of Nutrition, Exercise and Sports (NEXS), Section of Integrative Physiology, University of Copenhagen, Denmark  
*Correspondencia: casusopt@gmail.com*

*Modalidad: Oral*

Skeletal muscle mitochondria form complex networks which are structurally regulated by fusion and fission processes. It is well known that mitochondrial fusion is a key process in order to maintain the energetic demands of the cell. Indeed, an enlargement of the mitochondrial reticulum has been observed after long-term exercise. However, whether mitochondrial fusion can be induced during intense exercise is unknown. Hence, we investigated the hypothesis that exercise will induce mitochondrial fusion. Well-trained swimmers (n=9) performed a duration-matched sprint interval training (SIT) and high intensity high-volume training (HIHVT) programme on separate days. Muscle samples from M.triceps brachii were taken before, immediately after and 3 hours after the training sessions. Transmission electron microscopy (TEM) was applied to assess mitochondrial morphology. Moreover, expression of genes coding for regulators of mitochondrial fusion and fission were assessed by qRT-PCR. In addition, mitofusin 2 (MFN2) was quantified by Western blot analysis. TEM analyses showed that SIT increased the branching complexity of intermyofibrillar (IMF) mitochondria only in the transversal plane, although from HIHVT

both IMF and subsarcolemmal (SS) increased their branched complexity. After, we analysed markers of mitochondrial size (area and perimeter). The results showed that from both SIT and HIHVT mitochondrial raised their area and perimeter. In response to HIHVT, there was a strong change towards a greater area and perimeter from a transversal plane than from a longitudinal plane. Then, we analysed quantify glycogen (mean/area) and found that IMF glycogen content decreased post SIT but not from HIHVT. However, SS glycogen content decreased from both SIT and HIHVT post training and, at 3 h post training, glycogen began to increase only in HIHVT. An analysis of mRNA levels of mitofusin 1 and 2 (MFN1, MFN 2) showed that both were induced post training in response to SIT, but not from HIHVT. Finally, we found that MFN 2 protein expression was increased only at 3 h in response to both HIHVT and SIT. In conclusion, mitochondrial fusion can be induced during intermittent intense exercise. We suggest that the two exercise protocols applied may differ in the physiological mechanism that triggers mitochondrial fusion.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ACTIVIDAD FÍSICA, COMPORTAMIENTO SEDENTARIO E INTEGRIDAD DE LA SUSTANCIA BLANCA DEL CEREBRO EN NIÑOS CON SOBREPESO/OBESIDAD: RESULTADOS PRELIMINARES DEL PROYECTO ACTIVEBRAINS.

Rodríguez-Ayllon M (1), Esteban-Cornejo I (1) (2), Mora-Gonzalez J (1), Verdejo-Roman J (3), Cadenas-Sanchez C (1), Solis-Urra P (1) (4), Catena A (5), Ortega FB (1) (6)

(1) PROFITH “PROmociónando el FITness y la salud a través de la actividad física” Grupo de investigación, Departamento de educación física y deportiva, Facultad de Ciencias del Deporte, Universidad de Granada, Granada, España.

(2) Departamento de psicología, Universidad Northeastern, Boston, MA, USA.

(3) Centro de Investigación mente y cerebro (CIMCYC), Universidad de Granada, Granada, España. (4) Grupo IRyS. Escuela de Educación Física.

Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Valparaíso, Chile. (5)

Departamento de psicología experimental, Centro de investigación mente y cerebro (CIMCYC), Universidad de Granada, Granada, España. (6)

Departamento de Biociencias y nutrición, instituto Karolinska, Grupo MLO, SE-14183 Huddinge, Suecia.

*Correspondencia: rodriguez@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

**Objetivo.** Examinar la asociación entre los niveles de actividad física, el comportamiento sedentario (medidos objetiva y subjetivamente) y la integridad de la sustancia blanca del cerebro en niños con sobrepeso/obesidad.

**Método.** Un total de 105 niños/as ( $10.03 \pm 1.14$  años, 41 niñas) con sobrepeso/obesidad, participaron en este estudio transversal, pertenecientes a los datos basales del proyecto ActiveBrains (<http://profith.ugr.es/activebrains>). La actividad física y el comportamiento sedentario medidos de forma objetiva se evaluaron con acelerometría (GT3X+, ActiGraph, Pensacola, FL,

USA) y de forma subjetiva con el cuestionario Youth Activity Profile (YAP). Las medidas de integridad de sustancia blanca, anisotropía fraccional (FA) y difusión media (MD), se evaluaron a través de la técnica de imagen por tensor de difusión (DTI), utilizando la técnica de tractografía. Valores mayores de FA y menores de MD indican mayor integridad de las fibras de la sustancia blanca. Se realizaron análisis de regresión lineal ajustados por edad biológica (evaluado a través del pico de velocidad de crecimiento), sexo, índice de masa corporal y coeficiente intelectual no verbal (Test-KBIT). Las medidas objetivas se ajustaron además por el tiempo que los niños llevaron puesto el acelerómetro.

Resultados. La actividad física y el comportamiento sedentario, medidos de forma objetiva, no se asociaron con ningún indicador de la integridad de la sustancia blanca (todas las comparaciones  $p > 0.101$ ). El tiempo de televisión y la actividad física medida de forma subjetiva se asociaron con el valor global de FA ( $\beta = -0.270$ ,  $p = 0.014$ ;  $\beta = 0.242$ ,  $p = 0.033$ , respectivamente). No se encontró asociación con los valores de MD y las medidas de actividad física y comportamiento sedentario medidas de forma subjetiva (todas las comparaciones  $p > 0.086$ ).

Conclusión. Aunque se necesitan estudios longitudinales para confirmar los hallazgos encontrados y las asociaciones son dependientes del instrumento de medida usado (objetivo vs. subjetivo), nuestro estudio sugiere que reducir el tiempo de televisión e incrementar los niveles de actividad física podría beneficiar el desarrollo global de la integridad de la sustancia blanca en el cerebro de niños con sobrepeso/obesidad.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## PREVALENCIA DE DIFICULTADES EN LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA EN MUJERES CON ENDOMETRIOSIS.

Salinas-Asensio MM (1,2), Sierra-Luque MS (1), San Sebastián AP (1), Mundo-López A (3), Pérez-Cabrera B (4,5), Padilla C (4,6), Sotelo R (4,6), Lara A (7), Ocón-Hernández O (4,6), Artacho-Cordón F (3,4,8)

(1) Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada (2) Departamento de Fisioterapia, Universidad de Granada (3) Departamento de Radiología y Medicina Física, Universidad de Granada (4) Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, ibs.GRANADA (5) Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario San Cecilio (6) Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario San Cecilio (7) Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Virgen de las Nieves (8) Consorcio de Investigación Biomédica en Red – Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

*Correspondencia: fartacho@live.com*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** La endometriosis es una enfermedad de género y altamente prevalente (aproximadamente un 10 % de las mujeres en edad reproductiva). La carga sintomática de esta enfermedad, caracterizada por la aparición de tejido endometrial proliferativo en la cavidad abdominal (fundamentalmente), varía ampliamente desde mujeres totalmente asintomáticas, hasta mujeres con unos niveles muy elevados de dolor pélvico crónico, durante la menstruación (dismenorrea), las relaciones sexuales (dispareunia), la defecación (disquexia) y/o la micción (disuria). **Objetivo:** Estimar la prevalencia de dificultades en el desempeño de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (ABVDs y AIVDs, respectivamente), así como explorar la influencia del dolor en este desempeño. **Métodos:** Se ha realizado un estudio observacional transversal en el que han participado 230 mujeres diagnosticadas de endometriosis en el territorio español. Aquellas mujeres interesadas en participar rellenaron un cuestionario virtual. El

nivel de dolor pélvico crónico se estimó mediante una escala visual analógica (EVA), mientras que las dificultades en la realización de las ABVDs y AIVDs se analizaron a través del Índice de Barthel (IB) y la escala de Lawton/Brody (LB), respectivamente. **Resultados:** Se ha detectado que 52 de las 230 mujeres (22,6 %) presentaron dificultad para la realización de alguna ABVD, siendo la deposición y la micción las áreas más afectadas con un 13,9 y un 7,8 % de prevalencia, respectivamente. Respecto a las AIVD, un total de 90 mujeres (39,1 %) presentaron dificultad para la realización de alguna AIVD, siendo la preparación de las comidas y la realización de la compra las áreas más afectadas con un 31,3 % y un 27,0 % de prevalencia, respectivamente. Tras ajustar los modelos de regresión multivariante por las posibles variables confusoras (edad, el nivel de estudios, el estado civil, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y el tipo de diagnóstico), se ha observado que niveles más altos de dolor pélvico durante la última semana se asocian con mayor dificultad para la realización de las ABVDs y las AIVDs en mujeres con endometriosis. **Conclusión:** Una de cada cinco pacientes con endometriosis presentan dificultades para el desempeño en alguna ABVD, mientras que una de cada tres pacientes la presentan en el desempeño de alguna AIVD. En ambos casos, el dolor interfiere negativamente en el desempeño ocupacional.

# 11. INMUNOLOGÍA E INFECCIOSAS

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## EVALUACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES INHIBITORIOS Y DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL DE LINFOCITOS T COMO FACTORES DE RIESGO DE LA TRANSMISIÓN CONGÉNITA DE *T. CRUZI*.

**Adriana Egui, Paola Lasso, M. Carmen Thomas. Manuel Carlos López**

Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPBLN-CSIC). Granada, Spain.

*Correspondencia: adrianaegui@ipb.csic.es*

*Modalidad: Póster*

La enfermedad de Chagas causada por el protozoo *T. cruzi*, afecta aproximadamente 7 millones de personas en todo el mundo. Este parásito puede ser transmitido de madre a hijo, lo que constituye un importante problema de salud pública en zonas endémicas y no endémicas. Durante el proceso de gestación, debe establecerse un equilibrio en el que se induzcan los mecanismos de tolerancia necesarios para prevenir una respuesta frente a aloantígenos fetales de origen paterno, y se mantenga la competencia inmunológica para la defensa de la madre y del feto frente a antígenos foráneos. Este proceso de inmunosupresión natural, mediado por numerosos mecanismos inmunomoduladores celulares y moleculares, en mujeres

embarazadas infectadas con *T. cruzi*, puede llevar a un aumento en la carga parasitaria de la madre que podría favorecer el riesgo de transmisión congénita.

En este contexto, el objetivo de este estudio fue evaluar, en un modelo experimental de infección crónica, las modificaciones inmunológicas inducidas por la gestación y su papel en la transmisión congénita del parásito. Los resultados obtenidos mostraron que mientras que en ratonas sanas la gestación induce un aumento significativo de la expresión de receptores inhibitorios en linfocitos T CD4+ y CD8+, la infección con *T. cruzi* en ratonas gestantes, induce una disminución de la frecuencia de linfocitos T que expresan o coexpresan dichos receptores, así como un aumento en la frecuencia de linfocitos T CD4+ y CD8+ multifuncionales. En las ratonas infectadas igualmente se observa durante la gestación un aumento de la parasitemia. Así, el 88 % de las ratonas infectadas con PCR negativa para *T. cruzi* antes de la gestación, presentan DNA del parásito en cantidades detectables durante la gestación. Sin embargo, solo el 37 % de estas ratonas PCR+ transmiten el parásito a su descendencia. Interesantemente, en las ratonas que transmiten el parásito, se observa una mayor frecuencia de linfocitos T CD4+ y CD8+ que co-expresan receptores inhibitorios, así como una menor frecuencia de células T multifuncionales, con respecto a las ratonas gestantes que no transmiten el parásito, aunque ambos grupos tienen una similar tasa de parasitemia. Los resultados obtenidos en la caracterización de la respuesta inmunológica antígeno-específica de las hembras gestantes e infectadas muestran que las ratonas que transmiten el parásito no revierten el proceso de homeostasis inducido por el embarazo. Asimismo, estos resultados permiten inferir que la calidad de la respuesta de las células T del hospedador es un factor de riesgo relevante en el proceso de transmisión congénita de *T. cruzi*. Así, es crucial que se establezca un equilibrio entre la expresión de determinados receptores inhibitorios críticos para mantener la viabilidad del feto y el establecimiento de una respuesta funcional eficiente en el control de la infección que aminore el riesgo de transmisión del parásito.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## DISTRIBUCIÓN DE LA *HUELLA PR77* EN EL GENOMA DE *TRYPANOSOMA CRUZI* Y SU ASOCIACIÓN A TRANSCRIPCIÓN GÉNICA

**Afonso-Lehmann RN (1), Macías F (1), Gómez I (1),  
Andrés-León E (2), López MC (1), Thomas MC (1).**

(1) Departamento de Biología Molecular, Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra, CSIC, Granada, España

(2) Unidad de Bioinformática, Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra, CSIC, Granada, España

*Correspondencia: rafonsole@ipb.csic.es*

*Modalidad: Oral*

*Trypanosoma cruzi* es un protozoo intracelular que causa la enfermedad de Chagas la cual compromete la salud de 7 millones de personas, siendo un parásito interesante no solo por la enfermedad crónica que causa, sino por sus peculiaridades moleculares. Tiene los genes organizados en tándem, en largas unidades policistrónicas que se transcriben unidireccionalmente y, principalmente, desde los sitios de inversión génica divergentes (SSRd) por la ARN polimerasa II. La presencia de determinadas histonas modificadas ancladas mayoritariamente en estas SSRd se ha asociado al inicio de la transcripción de los policistrones facilitando la unión de distintos factores de transcripción.

La secuenciación de su genoma reveló la existencia de un 5% de secuencias repetidas y retrotransposones. L1Tc, un retrotransposon sin-LTR, constituye el retroelemento más abundante y mejor estudiado de *T. cruzi*. En nuestro laboratorio se ha demostrado que L1Tc codifica las diferentes proteínas que lo hacen autónomo y median su movilización: endonucleasa de tipo AP, transcriptasa-inversa, RNAsa H y chaperona de ácidos nucleicos, además de una secuencia autocatalítica 2A. En su extremo 5-prima contiene 77 nucleótidos conservados que constituyen la huella genómica “Pr77-hallmark” de todos los retroelementos sin-LTR de tripanosomátidos. Esta presenta función dual. A nivel de ADN, Pr77 tiene actividad

promotora de la transcripción génica, dependiente de ARN polimerasa II y porta un motivo DPE “Downstream promoter element” con alta afinidad de unión por proteínas nucleares del parásito y factores de transcripción. A nivel de ARN, Pr77 adopta un plegamiento similar al de las ribozimas de tipo HDV (Hepatitis Delta Virus) y posee actividad autocatalítica (L1TRz). L1Tc y los retroelementos portadores de Pr77 son los distribuidores de estas funciones por los diferentes genomas de tripanosomátidos por lo que intervienen en la regulación de la expresión génica de estos organismos.

Con la intención de analizar la relación de la presencia de Pr77 con la transcripción génica en este organismo, hemos analizado la distribución de los elementos que contienen Pr77 en el genoma del parásito y su asociación con histonas H4K10ac y H3K4me3 relacionadas con el inicio de la transcripción génica en estos organismos. Para ello, hemos realizado inmunoprecipitación de cromatina y secuenciación masiva (ChIP-seq). Análisis Blast de la secuencia Pr77 permitieron identificar 323 retroelementos portadores de esta secuencia. El 73 % de ellos, independientemente de su identidad, L1Tc, NARTc o DIREs, co-localiza con picos de H4K10ac y H3K4me3 principalmente en regiones intergénicas (35 %) y regiones SSRd (11 %). Además, el enriquecimiento en estas histonas es cualitativa y cuantitativamente significativa en las regiones del genoma donde hay presente un retroelemento. Estas características sugieren la también participación de la huella Pr77 en transcripción génica de genes no relacionados con retroelementos.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## DALBAVANCIN: CLINICAL EXPERIENCE BEYOND SKIN AND SKIN STRUCTURE INFECTIONS

**Andrés Ruiz-Sancho (1), María Núñez-Núñez (1,2), David Vinuesa-García (1), Francisco Anguita-Santos (1), Leopoldo Muñoz Medina (1), Inmaculada Vallejo (2), Alejandro Peña Monje (3), José Cabeza (2), José Hernández-Quero (1).**

1. UGC Enfermedades Infecciosas. Hospital Campus de la Salud. Granada, Spain 2. UGC Farmacia. Hospital Campus de la Salud. Granada, Spain 3. UGC Microbiología. Hospital Campus de la Salud. Granada, Spain

*Correspondencia: andresruizsancho@yahoo.es*

*Modalidad: Póster*

Background:

Dalbavancin (DAL) is a recently approved lipoglycopeptide for acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSIs) with prolonged half-life and excellent skin and other peripheral compartments penetration achieving good DAL levels above the MICs for the gram-positive pathogens involved.

Due to the increasing prevalence of drug resistance and its unique pharmacokinetics/pharmacodynamic profile, DAL may be a reasonable option for infections beyond ABSSSIs where long-term antimicrobial treatments are required or when difficult to treat pathogens are involved. Limited data on efficacy and safety of DAL in real practice is available, specially for off label use. We report our clinical experience with DAL.

Materials/methods Observational study of patients receiving DAL from June 2016 through September 2017 in an University hospital of south Spain.

Results

22 consecutive adults patients treated with DAL were included. Demographics, microbiology, therapy characteristics, adverse events and clinical outcomes are described in Table 1.

To highlight, one patient on a weekly hemodialysis regimen, has received >62 doses of DAL as long-term antibiotic suppressive therapy due to a prosthetic graft *Enterococcus faecium* infection after abdominal aortic aneurysm. Actually on treatment; other patient, received a single 1,500 mg dose twice in 2 weeks for an abscess due to a surgical site infection. Rest of the patients received conventional single 1500mg dose for bacteremia or 1000 mg on day 1 followed by 500 mg on day 8 plus weekly 500 mg when indicated. No adverse events were observed but in one patient, where discontinuation of DAL was decided after an infusion site reaction (CTC grade1-2).

In 10 (45,5%) patients earlier hospital discharge was the main reason switching to DAL and despite limitations, cost savings between 22751d - 48756d due to the potential LOS saved (7-15 days/10 patients - considering an average costs of 325 d for a hospital stay/day/patient in Spain) has been estimated

**Conclusion** In our clinical practice, the use of DAL appears to be safe and effective option for adult patients who have tried and/or failed other therapies due to gram-positive infections and may offer added safety and potential cost reductions due to avoidance of central line catheters and earlier hospital discharge. Figure 1. Demographics, diagnose, microbiology, therapy characteristics, adverse events and clinical outcomes of patient treated with dalbavancin (DAL)

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## GLOBAL POINT PREVALENCE SURVEY OF ANTIMICROBIAL CONSUMPTION IN A TERTIARY HOSPITAL IN SOUTH SPAIN

**Anguita Santos F (1), Guirao Arrabal E (1), Vinuesa Garcia D (1), Nuñez M (2), Peña Monje A (3), Ruiz Sancho A (1), Muñoz Medina L (1), Garcia Fojeda JL (1), García García F (3), Hernandez Quero J (1)**

UGC EE. Infecciosas. Hospital Universitario San Cecilio (1) Servicio de Farmacia. Hospital Universitario San Cecilio (2) Servicio de Microbiología.

Hospital Universitario San Cecilio (3)

*Correspondencia: miparedro@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introduction:** The Global-PPS ([www.global-pps.com](http://www.global-pps.com)) is an international a validated tool design to assess antimicrobial prescribing patterns worldwide through transversal Point Prevalence Surveys. We aimed to describe the results of our first PPS in order to define targeted antimicrobial stewardship interventions.

**Methods:** All adults patients receiving therapeutic treatment with at least 1 antimicrobial were admitted at 8am on the survey day were included. PPS was performed the first week of november 2017. We analysed prescriptions, treatment indications and quality indicators.

**RESULTS** 113 patients were included, of which 5 (4.4 %) were in ICU, 36 (31.9 %) and 72 (63.7 %) in medical and surgical wards respectively. Antimicrobial usage: 125 antimicrobials were given in patients. Of all antimicrobial prescriptions, community acquired infections accounted for 58 (46.4 %) where empirical treatment were por frequent tan in hospital and/or healthcare related infections (57.4 % vs. 33.3 %) Top 5 indications were skin and soft tissue infections (SSTI)/osteoarticular infections (46), pyelonephritis (20), pneumonias (14), central nervous system infections (12) and intra-abdominal infections (10); the most prescribed antimicrobials: Amoxicillin clavulanic, ceftriaxone, quinolones, piperacillin tazobactam and meropenem. No significative differences were observed on quality

indicators according to type of department except for the justification of the prescriptions and local guidelines compliance (p-value: 0.02). Lowest rates of guidelines compliance were observed for emergencies, internal medicine, traumatology and urology.

Quality indicators:

SURGICAL MEDICAL ICU Justification of AB present 85,3% 83%  
50% Local guidelines compliance 57,8% 62,3% 100% Stop/review date  
present 13,8% 7,5% 14,3% Targeted 32,1% 34% 28,6%

CONCLUSION Global-PPS provides valuable data on global antimicrobial prescription patterns. Emergencies, traumatology and urology wards seems to be priority targets for AMS interventions. Future PPS will provide interesting benchmarks to assess impact of those interventions.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **PÉRDIDA ÓSEA ALREDEDOR DE IMPLANTES EN PACIENTES CON PERIODONTITIS PREVIA**

**Arturo Osuna-Sánchez (1), Miguel Padial-Molina (1), Lucía López- Chaichío (1), Francisco O'Valle (2), Andrés Catena (3), Pablo Galindo-Moreno (1)**

(1) Departamento de Estomatología, Facultad de Odontología, Universidad de Granada.

(2) Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Granada

(3) Departamento de Psicología Experimental y Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento, Universidad de Granada.

*Correspondencia: arturo9411@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** La periodontitis es uno de los principales problemas que afectan a la población en general, lo que conlleva una pérdida de los dientes del paciente. Ante esto surge la opción de rehabilitar su función masticatoria y estética con implantes dentales, lo que nos plantea como cuestión del estudio la relación entre la periodontitis y la posible afectación de estos implantes dentales.

**Objetivo:** Evaluar la relación entre la enfermedad periodontal y los niveles de pérdida marginal ósea alrededor de implantes dentales como representación de la afectación inflamatoria alrededor del mismo.

**Material y Método:** Se realizó un estudio retrospectivo sobre radiografías para lo que se obtuvo el registro radiográfico de 34 pacientes con enfermedad periodontal previa a los que se había colocado un total de 355 implantes dentales de entre 3,5 y 5 mm de diámetro y de entre 6 y 15mm de longitud. El nivel óseo alrededor de los implantes fue medido con el programa informático ImageJ® y los datos analizados estadísticamente con el programa estadístico R.

**Resultados:** La pérdida marginal ósea queda estabilizada al año de la carga del implante tras un período inicial de remodelación fisiológica.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas a largo plazo (>48 meses). Las características específicas de la rehabilitación protésica pueden ser relacionadas con posibles complicaciones biológicas.

Conclusión: En nuestro estudio no hemos observado diferencias significativas en cuanto a la pérdida marginal ósea a largo plazo en pacientes con antecedentes de enfermedad periodontal. No obstante, puede existir una mayor susceptibilidad a las complicaciones biológicas, por lo que se debe instaurar un buen protocolo de mantenimiento e higiene para prevenir dichas complicaciones.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## THE ROLE OF CD38 ON THE FUNCTION OF REGULATORY B CELLS IN A MURINE MODEL OF LUPUS

**Burlock B, Richardson G, García-Rodríguez S, Guerrero S (1), Zubiaur M, and Sancho J.**

Departamento de Biología Celular e Inmunología. IPBLN-CSIC. Granada. (1)

Unidad de Citometría de Flujo. IPBLN-CSIC. Granada.

*Correspondencia: granada@ipb.csic.es*

*Modalidad: Póster*

Previous work from our group has shown that *Cd38*<sup>-/-</sup> mice develop a milder pristane-induced lupus disease than *WT* or *Art2*<sup>-/-</sup> counterparts, demonstrating a new role for CD38 in promoting aberrant inflammation and lupus-like autoimmunity via a Transient Receptor Potential Melastatin 2 (TRPM2)-dependent apoptosis-driven mechanism (1). In this study we asked whether CD38 may play a role in the expression and function of regulatory B cells (IL-10-producing B cells or B10 cells). In pristane-treated mice the frequency of spleen CD19<sup>+</sup>CD1dhiCD5<sup>+</sup> B cells, which are highly enriched in B10 cells, was significantly increased in *Cd38*<sup>-/-</sup> splenocytes compared to *WT*, while the frequency of peritoneal plasmacytoid dendritic cells (pDCs), which are major type I Interferon (IFN) producers, was greatly diminished. The low proportion of pDCs correlated with lower amounts of IFN- $\alpha$  in the peritoneal lavage fluids of the *Cd38*<sup>-/-</sup> mice than of *WT* and *Art2*<sup>-/-</sup> mice. Functional *ex vivo* assays showed increased frequencies of IL-10 producing B cells in *Cd38*<sup>-/-</sup> splenocytes than in *WT* upon stimulation with an agonist anti-CD40 mAb. Overall these results strongly suggest that *Cd38*<sup>-/-</sup> mice are better suited than *WT* mice to generate and expand regulatory B10 cells following the appropriate stimulation.

References: (1) García-Rodríguez S, Rosal-Vela A, Botta D, Cumba Garcia LM, Zumaquero E, Prados-Maniviesa V, Cerezo-Wallis D, Lo Buono N, Robles-Guirado JÁ, Guerrero S, González-Paredes E, Andrés-León E, Corbí Á, Mack M, Koch-Nolte F, Merino R, Zubiaur M, Lund

FE, Sancho J. **2018**. CD38 promotes pristane-induced chronic inflammation and increases susceptibility to experimental lupus by an apoptosis-driven and TRPM2-dependent mechanism. *Sci Rep*. Feb 20;8(1):3357. doi: 10.1038/s41598-018-21337-6.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## NEURONAL APOPTOSIS INHIBITORY PROTEIN (NAIP) EXPRESSION IN RAT LIVER REGENERATION.

**Candido Robles-Sanchez (1), Miguel Navarro-Oliveros (1),  
Sofía Toribio-Castelló (2), Virginia Morón-Calvente (3), Julio  
Plaza-Díaz (1), María José Sáez-Lara (1), Luis Fontana (1) and  
Francisco Abadía-Molina (1).**

(1) Institute of Nutrition and Food Technology "José Mataix" and Center of Biomedical Research, Granada University. (2) Department of Health Sciences, Immunology Area, Jaén University. (3) Department of Diabetes, Immunology, Diabetes & Metabolism Research. Institute at the Beckman Research Institute, City of Hope, Duarte, CA, EEUU.

*Correspondencia: fmolina@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

The neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) is a key component of the innate immune system and an inhibitor of apoptosis protein. Recently, we have reported an unknown role for NAIP in cell division. The liver represents one of the body's most regeneratively active organs; given the novel mitotic role of NAIP, we have examined its expression in a murine model of liver regeneration. The major liver lobe of Wistar rats was removed and samples from both regenerated and intact liver lobes from the hepatectomized rats were taken 3 and 7 days after surgery. *Naip5* and *Naip6* gene expression was significantly higher in the regenerated hepatic tissue when compared to controls, an increase that was also confirmed at the protein level and shown in the hepatic parenchyma by *Naip5* and *Naip6* mRNA in situ hybridization. Liver histology in the regenerated tissue was apparently normal but with a noticeable deficiency in hepatic lobules central veins. This study reveals the involvement of NAIP with liver regeneration.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## TRANSMITTED DRUG RESISTANCE TO FIRST LINE HIV ANTIRETROVIRAL TREATMENT IN SPAIN: NEW MESSAGES FOR CLINICAL PRACTICE

**Carlos Guerrero-Beltran (1), Adolfo de Salazar (1), Ana Fuentes (1), Marta Álvarez (1), Natalia Chueca (1), Carmen Rodríguez (2), Arkaitz Imaz (3), Nuria Espinosa (4), Silvia García-Bujalance (5), María Jesús Pérez-Eliás (6), Mónica García-Alvarez (7), Josean Iribarren (8), Jesús Santos (9), David Dalmau (10), Antonio Aguilera (11), David Vinuesa (12), Félix Gutiérrez (13), Beatriz Piérola (14), José Miguel Molina (15), Joaquim Peraire (16), Irene Portilla (17), Juan Luis Gómez-Sirvent (18), Julián Olalla (19), Carlos Galera (20), José Ramón Blanco (21), Melchor Riera (22), Lucio García-Fraile (23), Gemma Navarro (24), Adrián Curran (25), Eva Poveda (26), Federico García (1)\* on behalf of CoRIS†**

\*Corresponding author: Federico García, fegarcia@ugr.es, +34958021838

(1) Unidad de Microbiología Clínica, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Instituto de Investigación Ibs. Granada, Spain.

(2) Clínica Sandoval, Madrid, España

(3) Unidad de VIH e ITS, Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

(4) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.

(5) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain.

(6) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

(7) Unidad de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, Spain

(8) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Donostia. Instituto BioDonostia, Donostia, Spain

(9) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain

- (10) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Mutua Terrasa, Terrasa, Spain
- (11) Servicio y Departamento de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago y Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain
- (12) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Universitario San Cecilio, Granada, Spain
- (13) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Elche & Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain.
- (14) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain
- (15) Unidad de Microbiología Clínica, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain
- (16) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain
- (17) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Alicante, Alicante, Spain
- (18) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain
- (19) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Costa del Sol, Marbella, Spain
- (20) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain
- (21) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Pedro, Logroño, Spain
- (22) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Spain
- (23) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain
- (24) Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell, Spain
- (25) Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain
- (26) Group of Virology and Pathogenesis, Galicia Sur Health Research Institute (IIS Galicia Sur)-Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, SERGAS-UVigo, Spain

*Correspondencia: carlosguerrero\_1992@hotmail.com*

*Modalidad: Póster*

Introduction and objective: Integrase strand-transfer inhibitors (INSTIs) based regimens are preferred regimens for first line antiretroviral therapy in Spain. Our objective has been to study the prevalence and the trend of the transmitted drug resistance (TDR) to the INSTIs and the NRTI backbone in naïve patients to antiretroviral therapy (ART) in Spain.

Patients and Methods: During 2012-2017 period, 1109 patients with integrase data were analyzed from the CoRIS cohort. To evaluate TDR and transmission in clinically relevant resistance the most recent IAS list and the Stanford algorithm v8.4 were used, respectively. We also investigated the data of TDR (measured with the 2009 update of the WHO list) and clinically relevant transmitted resistance (Stanford v8.4) to the backbone NRTIs used in combination with INSTIs in first line treatment.

Results: The prevalence of INSTI TDR was 2.6 % (T66I 0.1 %, L74M 0.2 %, T97A 2.3 %). Clinically relevant resistance was 0.2 %: T66I (0.1 %), with resistance to Elvitegravir and intermediate resistance to Raltegravir; and G163K (0.1 %), with intermediate resistance to Raltegravir and Elvitegravir. No clinical resistance to Dolutegravir was observed. There was no trend towards changes in the prevalence of TDR to the INSTIs. The overall prevalence of NRTI WHO mutations throughout the study period was 4.3 %, while clinically relevant resistance to Tenofovir, Abacavir and Emtricitabine/Lamivudine was 1.7 %, 1.9 % and 0.7 %, respectively.

Conclusions: Given the low prevalence of clinically relevant resistance to INSTIs, and first line NRTIS in Spain, it is very unlikely that a newly diagnosed patient will present with clinical resistance to a first line INSTI based regimen. These patients may not benefit from INSTI and NRTI baseline resistance testing.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## SEPTIFAST EN UCI PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ EN PACIENTES CON SOSPECHA DE SEPSIS.

**Cruz Valero I, Carranza Pinel A, Tejero Aranguren J, Cruces  
Moreno T, Pérez Bailón A, Colmenero Ruíz M**

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario San Cecilio, Granada

*Correspondencia: antoniocarranzapinel.ac@gmail.com*

*Modalidad: Oral*

**Objetivos:** Describir la utilidad de la técnica Septifast para el diagnóstico de pacientes con bacteriemia en comparación con el uso de hemocultivos convencionales, para conseguir un diagnóstico y un tratamiento dirigido más precoz. **Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo en un periodo de un año (marzo 2017-marzo 2018) realizado en una UCI polivalente y neurotraumatológica. Se analizan los pacientes con diagnóstico de sepsis y shock séptico, a los que se solicitó el test SeptiFast con los resultados obtenidos de los hemocultivos solicitados a los mismos pacientes. Los datos se han obtenido gracias a la base de datos propia del laboratorio de Microbiología de nuestro hospital. Se realiza la determinación de los parámetros descriptivos mediante frecuencias y media. **Resultados:** Se analizaron los 25 pacientes, con diagnóstico clínico de sepsis o shock séptico, a los que se les solicitó hemocultivo y Septifast. La edad media fue de 65 años y predominando el sexo masculino (68 %). En un 40 % de los casos estudiados (10 pacientes) se consiguió diagnóstico microbiológico. En 5 de los casos (50 %) fueron confirmados por hemocultivo y en otros 5 (40 %) se consiguió el diagnóstico por la técnica SeptiFast, casos en los que los hemocultivos fueron negativos (4 casos) o discordantes (1 caso). De los 5 hemocultivos positivos, además se confirmó el germen por Septifast en uno de ellos, obteniendo los resultados en un menor tiempo. **Conclusiones:** La técnica Septifast ha sido útil al confirmar determinados casos que el hemocultivo convencional no resuelve, además de obtener los resultados en un menor tiempo.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## STRATIFICATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS INTO THREE GROUPS OF DISEASE ACTIVITY PROGRESSION ACCORDING TO LONGITUDINAL GENE EXPRESSION

**Daniel Toro Domínguez (1,3), Jordi Martorell Marugán (1), Daniel Goldman (2), Michelle Petri (2), Pedro Carmona Sáez (1), Marta Eugenia Alarcón Riquelme (3)**

(1) Centro de Genómica e Investigaciones Oncológicas Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía, Granada, Spain. (2) Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland. (3) Centro de Genómica e Investigaciones Oncológicas Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía, Granada, Spain, and Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

*Correspondencia: danieltorodominguez@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Objective** The highly heterogeneous clinical presentation of systemic lupus erythematosus (SLE) is characterized by the unpredictable occurrence of disease flares and organ damage. Attempts to stratify lupus patients have been limited to classification based on clinical information, leading to unsuccessful clinical trials and controversial research results. This study was undertaken to develop and validate a robust method to stratify patients with lupus according to longitudinal disease activity and whole-genome gene expression data in order to establish subgroups of patients who share disease progression mechanisms.

**Methods** We used a cluster-based approach to stratify SLE patients based on the correlation between disease activity scores and longitudinal gene expression information. Clustering robustness was evaluated by the bootstrap method, and the clusters were characterized in terms of clinical and functional features.

**Results** We observed a clear partition into 3 different disease clusters in 2 independent sets of patients, one pediatric and one adult, which was not

influenced by treatment, race, or other source of bias. Two of the clusters differentiated into a group showing a correlation between the percentage of neutrophils and disease activity progression and a group showing a correlation between the percentage of lymphocytes and disease activity progression. The third cluster, in which the percentage of neutrophils correlated to a lesser degree with disease activity, was functionally more heterogeneous. Patients in the neutrophil-driven clusters had an increased risk of developing proliferative nephritis.

**Conclusion** Our findings indicate that SLE patients can be stratified into 3 subgroups of patients who show different mechanisms of disease progression and are clinically differentiated. Our results have important implications for treatment options, the design of clinical trials, our understanding of the etiology of the disease, and the prediction of severe glomerulonephritis.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## THE NEUROPEPTIDE CORTISTATIN MODULATES GLIAL DYNAMICS AND CENTRAL IMMUNE RESPONSE IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF MULTIPLE SCLEROSIS

**Falo CP (1), Ferraz-de-Paula V (1), Forte-Lago I (1), Caro M (1), O'Valle F (2), Gonzalez-Rey E (1)**

(1) Department Cell Biology and Immunology, Institute of Parasitology and Biomedicine (IPBLN-CSIC), Granada, Spain; (2) Medicine School, University of Granada, Granada, Spain

*Correspondencia: clara@ipb.csic.es*

*Modalidad: Oral*

Multiple sclerosis (MS) is an unpredictable autoimmune and inflammatory pathology that leads to myelin depletion and neurodegeneration. Present therapies are focused in the peripheral autoimmune response, however together with the study of factors that are involved in such response, it is also required to investigate the activation and function of resident glial cells and the mechanisms underlying endogenous repair processes. Our previous work demonstrated the therapeutic effect of cortistatin (CST), an anti-inflammatory neuropeptide produced by both neurons and immune cells, in the experimental autoimmune encephalomyelitis murine model of MS. Still is unknown the role of CST during neurodegeneration and in the dynamics of glial cells that happens through de- and remyelination processes. In the present study, we use the neurotoxic model of MS induced by cuprizone, which avoids the effects of infiltrating peripheral immune cells, to analyze the role of CST in the molecular and cellular mechanisms involved in the interactions of the glial niche. The results show that the lack of CST induced an early exacerbated glial immune response. In addition, we observed that endogenous CST seemed to modulate the oligodendrocyte lineage and function, showed by aberrant myelin patterns in CST-deficient mice. Furthermore, exogenous treatment with CST seemed



to protect from demyelination and induce remyelination process by decreasing gliosis and axonal pathology, and by reducing neuroinflammation. In summary, the results suggest that CST can modulate the dynamics of glial cells during demyelination and acts as a normalizing factor by a combined immunomodulatory and neuroprotective functions. These results confirm the relevance of knowing factors involved in the crosstalk between the central nervous system and the immune system, as potential therapeutic targets in neurodegenerative diseases with an inflammatory component.

This work was supported by Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (SAF2014-58354-R and SAF2017-85602-R)

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## DIAGNOSTIC VALUE OF CYTOKINES AND CHEMOKINES IN EPISODIC VESTIBULAR SYNDROME

**Flook M (1,2), Frejo L (3), Gallego-Martinez A (1,2),  
Martin-Sanz E (4), Soto-Varela A(5), Santos-Perez S (5),  
Espinosa-Sanchez JM(1,2); Batuecas-Caletrio A(6), Aran I (7);  
Rossi-Izquierdo M (8); Perez-Carpena P (2,9), Requena T  
(1,2), Martinez-Martinez M (9), Lopez-Escamez JA (1,2)**

(1) Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain (2) Otolaryngology & Neurotology Group CTS495, Department of Genomic Medicine – Centre for Genomics and Oncological Research – PFIZER/Universidad de Granada/Junta de Andalucía (GENYO), Granada, Spain (3) The Feinstein Institute for Medical Research, Otolaryngology-Pediatrics/Orthopedics Department, Northwell Health System, Manhasset, New York, USA (4)Department of Otolaryngology, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Spain (5)Division of Otoneurology, Department of Otorhinolaryngology, Complejo Hospitalario Universitario, Santiago de Compostela, Spain (6)Department of Otolaryngology, Hospital Universitario Salamanca, Salamanca, Spain (7) Department of Otolaryngology, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, Spain (8)Department of Otolaryngology, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, Spain (9) Department of Otolaryngology, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain

*Correspondencia: marisa.flook@genyo.es*

*Modalidad: Póster*

Vestibular Migraine (VM) and Meniere's Disease (MD) are episodic vestibular syndromes with a high symptom overlap, especially in the early stages of the disease. There have been observed two subgroups of MD patients, according to their IL-1 $\beta$  profile. Thus, considering the clinical similarity between VM and MD we aim to investigate the pro-inflammatory profile of MD and VM as a means to distinguish these patients. We isolated and cultured peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from 129

MD patients, 82 VM patients and 66 healthy controls for 16h at 37°C, 7% CO<sub>2</sub>. Supernatant was collected, and RNA harvested. We carried out expression microarrays and measured the levels of 14 cytokines and 11 chemokines in PBMC supernatant. Gene expression profile PBMC showed significant differences in MD patients with high and low basal levels of IL-1 $\beta$  and VM patients. MD patients with high basal levels of IL-1 $\beta$  (MDH) had overall higher levels of cytokines/chemokines when compared to the other subsets. CCL4 levels were significantly different between MDH, MD with low basal levels of IL-1 $\beta$  (MDL), VM and controls. In conclusion, patients with MD or VM have a different pro-inflammatory profile that could be used for clinical diagnosis. Funded by ISCIII Grant PI17/1644

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **DETERMINACIÓN DE LA SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA EN PACIENTES CRÍTICOS: ¿ES ACCELERATE PHENOTEST UNA SOLUCIÓN?**

**Fuentes A (1), Chueca N (1), de Salazar A (1), Alvarez M (1), Peña A (1), Yuste E (2), Anguita F (3), Garcia F (1)**

(1)Unidad de Gestión Clínica de Microbiología. (2)Unidad de Cuidados Intensivos. (3)Enfermedades infecciosas. Hospital Universitario San Cecilio.

Instituto de investigación Ibs. Granada

*Correspondencia: anafuenteslop@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introducción y Objetivo:** Existen diversas herramientas para obtener antibiogramas de manera rápida, uno de ellos es Accelerate PhenoTest (Accelerate Diagnostics, USA; aprobado por la FDA) que combina métodos moleculares para identificar bacterias y microscopía digital para medir en tiempo real la sensibilidad bacteriana, todo ello en un plazo máximo de 8 horas. Como objetivo se propuso comparar los resultados obtenidos con sistemas automatizados ampliamente validados y ver la utilidad clínica de esta técnica como nueva metodología de rutina en pacientes graves.

**Método:** 1 ml de sangre del frasco de hemocultivo positivo se inocula directamente en el sistema Accelerate sin tener que realizar más procedimientos. La técnica la evaluamos con Hemocultivos positivos de pacientes críticos que presentaban sepsis y se encontraban en la Unidad de Cuidados Intensivos y en el Servicio de Enfermedades Infecciosas. Paralelamente se realizaba la identificación de la bacteria por MALDI-TOF byotiper y el estudio de sensibilidad mediante Microscan WalkAway 96 Plus.

**Resultados:** Se analizaron un total de 31 hemocultivos de pacientes con criterio de sepsis grave, 2 fueron excluidos, uno de ellos por presentar un microorganismo que no se encontraba en el panel Accelerate. De los 29 restantes, se obtuvo identificación en todos ellos pero solo se llegó al antibiograma final en 26 pacientes. Los patógenos que se aislaron fueron: 14

cocos gram positivos (54 %): 9 SCN y 5 S. aureus y 12 bacilos gram negativos (46 %): 1 Citrobacter spp., 3 Enterobacter spp., 5 E.coli, 1 Klebsiella spp., 1 Proteus spp., 1 P.aeruginosa. Con respecto a la identificación Accelerate Pheno Test demostró una sensibilidad y especificidad del 100 % en comparación con MALDI-TOF. En cambio, cuando comparamos los resultados de sensibilidad antibiótica vimos que había una concordancia del 100 % para los antibióticos testados de bacterias Gram positivas en comparación con Microscan; sin embargo, para bacterias Gram negativas encontramos discordancias en los resultados de los antibióticos Amoxicilina/Clavulanico (29 %), Cefepima (9 %), y Aztreonam (20 %), correspondientes a tres muestras. En una de ellas, que afectó a la sensibilidad a Amoxicilina/Clavulanico y Aztreonam, se identificó la causa en el inóculo bacteriano de Microscan. En una segunda se realizó la comprobación mediante E-test y resultó que concordaba los resultados de Amoxicilina/Clavulanico con el obtenido por Microscan (sensible) y el resultado de Aztreonam se correspondió con el de Accelerate (sensible). En la tercera muestra no se realizó la comprobación por E-test.

Conclusión: Accelerate Pheno Test permite realizar la identificación en 2 horas y el estudio de sensibilidad antibacteriana de bacteriemias en un plazo máximo de 8 horas. Su limitación mayor es la restricción a microorganismos no incluidos en su panel.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## UTILIDAD DE LA PCR EN LA MENINGITIS. ¿APORTA DE VERDAD?

**García Fogeda JL(1), Vinuesa García D (1), Peña Monje A (2),  
Guirao Arrabal E (1), Tornero Divieso ML (1), Anguita Santos  
F (1), Muñoz Medina L (1), Ruiz Sancho A (1), García F (2),  
Hernandez Quero J (1).**

(1) UGC EE. Infecciosas. Hospital Universitario San Cecilio (2) UGC  
Microbiología Clínica. Hospital Universitario San Cecilio

*Correspondencia: vinudav@yahoo.es*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** La Meningitis bacteriana (MB) es una enfermedad grave y con elevada morbi-mortalidad. La etiología más frecuente es el Neumococo, pero es cada vez más frecuente la *Listeria* en algunas series, probablemente por el envejecimiento de la población. Aunque el cultivo de LCR presenta una elevada especificidad (E), la sensibilidad (S) está en torno al 60-80% según las series y desciende con el uso de antibióticos antes de realizar la punción lumbar hasta un 10-20%. La PCR para el diagnóstico de la MB incrementa la S hasta el 90% según las series e incluso un porcentaje importante de casos se diagnostican solo por la PCR sin poder confirmarla por los medios convencionales. Las limitaciones de la PCR son que no tenemos antibiograma y que hasta un 25% de las MB se producen por germen no incluidos en el KIT de PCR que se usa de forma convencional.

**Objetivo:** Revisar el diagnóstico etiológico de la MB en nuestro hospital, tras la introducción del KIT de PCR Meningitis/Encefalitis panel Film Array para el estudio del LCR en pacientes con sospecha de MB.

**Pacientes y método:** Se analizaron de forma retrospectiva las MB diagnosticadas en nuestro hospital en los 2 últimos años, desde Julio 2016 hasta septiembre 2018. En todas, se realizó análisis citobioquímico del LCR, Gram, Cultivo y PCR Meningitis/Encefalitis panel Film Array. El diagnóstico de MB se realizó por el juicio clínico del médico responsable en

base a la clínica, parámetros de laboratorio en sangre y LCR, hemocultivos, análisis microbiológico del LCR y evolución tras tratamiento, siendo aceptado este, aun en ausencia de evidencia microbiológica, cuando así aparecía en el informe de alta.

Resultados: Se analizaron 49 MB. Se obtuvo diagnóstico etiológico en 31 (63.3%), siendo el germen aislado con mayor frecuencia el Neumococo (11 casos), seguido de *Haemophilus* (6 casos) y *Listeria* (5 casos) (Tabla 1). De las 49 MB, 48 fueron en adultos (edad media: 64.7 años) y solo una en un niño de 11 años. En cuanto al análisis microbiológico del LCR el diagnóstico se hizo por cultivo y PCR (ambos positivos) en 11 casos, y en todos ellos los resultados fueron concordantes, sólo por cultivo de LCR en 5 casos, y en todos ellos se trataba de gérmenes que no forman parte del Kit de PCR utilizado, sólo por PCR en 10 casos y exclusivamente por hemocultivos en 5 casos (Tabla 2). La sensibilidad del cultivo en las MB analizadas fue del 32.7% y la de la PCR del 50%, ambas por debajo de lo descrito en la literatura, pero el dato más llamativo es que en 10 casos (20.4%) se hizo el diagnóstico sólo por PCR.

Conclusiones: La mayoría de las MB que vemos actualmente se producen en adultos y la etiología más frecuente continua siendo Neumococo. Se aprecia un incremento en la frecuencia de *Listeria*, quizá por la población que atendemos, más envejecida y con mayor comorbilidad. La PCR es muy útil, incrementando el diagnóstico etiológico hasta en un 20% de los casos.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## TOMOGRAFÍA POR COHERENCIA ÓPTICA ANTERIOR EN LA VALORACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN EL TRACOMA.

**Garza Enriquez DA (1), García Serrano JL(1) , Mesones Ruíz LC (1), de Salazar González A (2).**

(1) Departamento de Oftalmología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España.

(2) Departamento de Microbiología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España.

*Correspondencia: jopalace@hotmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introducción** La imagen de la lámpara hendidura aporta cambios morfológicos y estructurales superficiales de córnea . La OCT es una técnica de imagen no invasiva de alta resolución que permite evaluar cambios inflamatorios de la córnea en la profundidad de la córnea y su respuesta al tratamiento.

### **Objetivo**

En un caso de tracoma infeccioso, confrontamos los cambios estructurales corneales con la respuesta inflamatoria subyacente mediante OCT.

### **Presentación del caso**

Niña de 11 años, proveniente de area endémica de tracoma en Bolivia. Los familiares refieren conjuntivitis crónica bilateral de 1 año de evolución. Presenta fotofobia intensa, con hiperemia intensa del parpado superior, con múltiples papilas asociada a más de 5 folículos grandes en conjuntiva tarsal, con foseetas de Herbert, blefaritis y pannus en toda la córnea periférica.

Con la OCT en la córnea hallamos: A) Al inicio: Una respuesta inflamatoria intensa que determino un aumento de espesor córneoal de 200 micras y una inflamación que se extiende por toda la córnea, siempre más intensa y profunda en el limbo que en el centro de la córnea. B) En la



fase de curación: Tras el tratamiento antibiotico remite la inflamación pero queda una fibrosis corneal superficial final que se corresponde con el pannus periférico. C) Observamos la aparición de una foseta de Herbert : Secundaria a un infiltrado inflamatorio, que tras su curación deja una fibrosis residual y una depresión corneal.

### **Discusión**

El diagnostico de tracoma es clínico, la paciente se encontraba en estadio TI (inflamación intensa) desarrollando estadio TS (cicatrización conjuntival tracomatosa). La opacificación córnea se puede entender a partir de la OCT como una inflamación crónica de capas superficiales y profundas de la córnea que determina una respuesta reparadora fibrovascular de todo el espesor corneal.

**Conclusión** La OCT en el tracoma infeccioso permite conocer la intensidad de la inflamación córnea y la respuesta al tratamiento.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## TIEMPO DE POSITIVIZACIÓN DE LOS HEMOCULTIVOS EN LAS BACTERIEMIAS POR *S. AUREUS* Y OTROS FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD.

**Guillen Zafra L, Faro Míguez N, Anguita Satos F, Vinuesa García D, Ruiz Sancho A, Muñoz Medina L, Guirado Arrabal E, Hernández Quero J.**

Unidad de Enfermedades infecciosas del hospital universitario San Cecilio de Granada, España.

*Correspondencia: luciaguillenzafra@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introducción:** *Staphylococcus Aureus* es una de las etiologías más frecuentes de bacteriemia (BSA) a nivel mundial, asociando una gran morbimortalidad. Existen varios predictores definidos de mortalidad como la edad, comorbilidades asociadas, el estado sepsis, shock séptico, la presencia de SAMR o de bacteriemia complicada. El tiempo de positividad (TP) de los hemocultivos se ha considerado una herramienta diagnóstica y pronóstica en las BSA en diversos trabajos anteriores. El objetivo de este estudio es evaluar los factores relacionados con la mortalidad en las BSA centrándonos especialmente en la asociación de ésta y el TP.

**Métodos:** Se estudiaron 98 episodios de BSA. El tiempo de supervivencia se midió desde la fecha de positividad del hemocultivo. El TP lo dividimos en tres grupos (TP cortos <12h; TP medios  $\geq$ 12-24h; TP largos >24h), reagrupando posteriormente los TP cortos y largos bajo la denominación "Tiempos de riesgo". Se estudió la presencia de factores relacionados con la mortalidad mediante estadístico de Chi-cuadrado, posteriormente empleando modelos de regresión logística para verificar una asociación independiente con la misma. Por último se realizó un análisis de supervivencia mediante test de log-rank así como regresión de Cox para

los factores asociados independientemente con la mortalidad, obteniéndose su correspondiente hazard ratio.

Resultados: Los sujetos con TP cortos presentaron una media de supervivencia menor que aquellos con TP medios y largos, sin encontrarse asociación estadísticamente significativa entre los tiempos de riesgo y la mortalidad (OR 0.875 IC 95 % 0,338-2,265;  $p=0.783$ ). Estos resultados se mantienen en el análisis de supervivencia. La edad (HR= 1.051;  $p=0.028$ ), el score de Pitt (HR=3.114,  $p=0.041$ ) y el no dirigir la antibioterapia tras resultados antibiograma (HR=13.028;  $p<0.001$ ) fueron factores independientes asociados con la mortalidad.

Conclusiones: En el presente estudio demostramos que los TP cortos y largos no se relacionan con la mortalidad a corto plazo. Consideramos que una terapia antibiótica precoz así como la supervisión y asesoramiento del proceso por parte de un especialista en enfermedades infecciosas podría intervenir en dichos resultados.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ESPONDILODISCITIS INFECCIOSAS EN NUESTRO MEDIO: DIFERENCIAS ENTRE LA INFECCIÓN COMUNITARIA Y NOSOCOMIAL

**Guirao Arrabal E, Vinuesa García D, Ruíz Sancho A, Anguita Santos F, Muñoz Medina L, Garcia-Fogeda Romero JL, Hernández Quero J.**

UGC de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

*Correspondencia: emilio.guirao@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Fundamentos y objetivos:** Las espondilodiscitis infecciosas presentan una incidencia lentamente ascendente debido al mayor riesgo de adquisición nosocomial. El objetivo de nuestro estudio es exponer la experiencia en este tipo de infecciones en nuestro centro hospitalario desde el julio de 2016 hasta noviembre de 2018, así como realizar un análisis comparativo entre las espondilodiscitis bacterianas de origen nosocomial y comunitario. **Métodos:** Análisis descriptivo retrospectivo de historias clínicas de los pacientes ingresados en los servicios de Enfermedades Infecciosas, Medicina Interna, Traumatología, Neurocirugía y Rehabilitación de nuestro hospital. Se llevó a cabo una base de datos anonimizada y un análisis comparativo de variables demográficas, diagnósticas, terapéuticas y de evolución entre las infecciones osteoarticulares espinales de adquisición comunitaria y nosocomial. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS versión 20. **Resultados:** Se encontraron un total de 28 pacientes: 3 espondilodiscitis tuberculosas, 1 brucelar, 1 candidiásica y 2 con cultivo negativo, siendo el resto espondilodiscitis bacterianas. Se compararon las características de las infecciones comunitarias y nosocomiales de este último grupo (10 espondilodiscitis comunitarias vs 11 nosocomiales): existían diferencias en el índice de Charlson (2 vs 5;  $p=0.003$ ); no existían sin embargo diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables. En cuanto a la etiología, las de origen nosocomial diferían llamativamente: 3

por *Staphylococcus coagulasa-negativo* (27.3%), 2 bacilos gram-negativos no fermentadores (18.2%), 1 *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente (9.1%) y 1 de origen polimicrobiano (9.1%), además de 2 *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* meticilín-sensible y 1 *Enterococcus faecalis*. En contraposición, las comunitarias estaban producidas por *Staphylococcus aureus* meticilín-sensible (40%), *Escherichia coli* (30%) y *Streptococcus* spp (30%). Existía una tendencia a una mayor necesidad de tratamiento quirúrgico en las comunitarias (27.3% vs 8.6%, no significativo). La tasa de mortalidad de las espondilodiscitis nosocomiales era mayor que la de las comunitarias (27.3% vs 10%) pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística. Existía igualmente una tendencia a un mayor índice de Charlson (5 vs 3, no significativa) y una tendencia a la asociación entre el sexo masculino (33.3% vs 0%, no significativa) y la mortalidad directamente relacionada con la infección. Conclusiones: Nuestro estudio pone de manifiesto una proporción alta de espondilodiscitis nosocomial (11 de 28 casos, 39.2%) con una mayor tasa de comorbilidad (media de índice de Charlson 5 puntos vs 2 puntos del resto de espondilodiscitis bacterianas). Aunque el pequeño número de pacientes no ha permitido establecer otras diferencias, existe una tendencia a una mayor necesidad de intervenciones quirúrgicas y una mayor mortalidad del grupo de etiología nosocomial.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## PATEAMINE A. INHIBITION OF TRANSLATION PROCESS AS A TREATMENT FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS.

**Gómez G, Varela N, Alarcón Riquelme ME, Morell M.**

Medical Genomics, GENyO, Granada, 18016, Spain

*Correspondencia: gonzalo.gomez@genyo.es*

*Modalidad: Póster*

**Introduction.** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multisystemic autoimmune disease of unknown etiology that affects a wide variety of organs and tissues and as a consequence can appear different secondary syndromes, such as glomerulonephritis or neuropsychological alterations. Disease is characterized by an excessive production of proinflammatory cytokines and autoantibodies. In spite of the numerous treatments, to date, none of them has managed to mitigate the symptoms completely. Recently, a natural product with antiproliferative and immunosuppressive activities, known as Pateamine A (PatA), was discovered. Its main function is based on the inhibition of the Cap-dependent translation initiation process, disrupting the function of the eIF4F complex. In this project, we worked with a spontaneous murine model of lupus, the BXSB.Yaa strain.

**Material and Methods.** The work proposed here, evaluates the symptoms of the disease in this strain, treated with PatA, by in vivo and in vitro experiments, determining the levels of proinflammatory cytokines and autoantibodies, analyzing the degree of renal involvement and defining the difference in the immune cells phenotype by flow cytometry. It also studies the effects on neurological affections present in these mice.

**Results.** The results showed a decrease in both peripheral (serum) and local (hippocampus) immune responses, by inhibiting the overproduction of proinflammatory cytokines and autoantibodies in mice treated with PatA, as well as a reduction in renal damage and an improvement in

their behavior in terms of memory and depression. All this reflecting in a survival increase.

**Conclusions.** These data demonstrate the possible direct relationship that may exist between the symptoms of this disease in the brain and in the rest of the body. Inhibition of the translation process to treat SLE is a poorly explored area and could lead to knowledge of scientific relevance and translational interest. All these data provide evidence that PatA could be used, in the future, as a therapeutic alternative for SLE or other autoimmune diseases.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## DESARROLLO DE BIOMARCADORES SEROLÓGICOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA DEL TRATAMIENTO CON BENZNIDAZOL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CHAGAS.

**Gómez I (1), Egui A (1), Pérez-Antón E (1), López-Ruz MA (2), Segovia M (3), López MC (1), Thomas MC (1).**

(1) Departamento de Biología Molecular, Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra, CSIC, Granada, España (2) Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España. (3) Unidad Regional de Medicina Tropical, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

*Correspondencia: inma.gomez@ipb.csic.es*

*Modalidad: Póster*

La enfermedad de Chagas, causada por *Trypanosoma cruzi*, afecta aproximadamente a 7 millones de personas en el mundo, existiendo actualmente más de 50.000 casos en España. Esta enfermedad parasitaria presenta dos fases claramente diferenciadas, aguda y crónica. La mayoría de los pacientes permanecen en una fase crónica asintomática denominada fase indeterminada, que deriva (en un 30-40% de los pacientes) a una fase sintomática caracterizada, principalmente, por alteraciones cardíacas, digestivas, neurológicas o mixtas. En la fase crónica indeterminada Benznidazol y Nifurtimox son los fármacos de elección. Si bien se recomienda su administración, los efectos secundarios son frecuentes. Además, el impacto del tratamiento sólo puede ser determinado a través de la seroconversión medida con test serológicos convencionales, lo cual tarda décadas en establecerse. Es por ello, que un reto para el control de la enfermedad de Chagas es el establecimiento de biomarcadores (BMKs) que permitan determinar la eficacia del tratamiento en un corto periodo de tiempo. En los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios para evaluar



diferentes moléculas candidatas como BMKs de progresión y de eficacia terapéutica en la enfermedad de Chagas. En nuestro laboratorio identificamos los antígenos KMP11, PFR2, HSP70 y 3973<sup>d</sup> de *T. cruzi* los cuales son reconocidos con una alta especificidad y sensibilidad por el suero de pacientes en fase crónica de la enfermedad, produciéndose una caída de la reactividad del suero frente a ellos tras un corto periodo de tiempo tras el tratamiento con benznidazol (6 a 9 meses).

En este contexto y, con el fin de evaluar la utilidad de estos BMKs como herramienta para determinar la eficacia terapéutica, se ha analizado la reactividad del suero de 66 pacientes con Chagas crónico en fase indeterminada, frente al mencionado set de antígenos, antes (T0) y tras el tratamiento con benznidazol (a T9, T24 y T48 meses). Se estableció un algoritmo de medida sobre la base del criterio de eficacia terapéutica asociado al hecho de detectar una caída continua en la reactividad frente a los 4 BMKs, así como que la disminución en la reactividad a los 24/48 meses post-tratamiento debe de ser, al menos, para dos de los biomarcadores del 40 % (para los antígenos KMP11, PFR2 y 3973<sup>d</sup>) o del 30 % (para HSP70), respecto a la reactividad observada previamente al tratamiento. Los resultados obtenidos muestran que un 42.4 % de los pacientes cumplen el criterio de eficacia terapéutica a 24 meses (con valor predictivo del 85 %) y un 68.8 % de pacientes a los 48 meses. Ninguno de los pacientes que cumplen el criterio de eficacia terapéutica presenta una PCR positiva tras el tratamiento con benznidazol. En resumen, estimamos que el mencionado set de BMKs constituye una herramienta útil para monitorizar, en un corto periodo de tiempo, el impacto del tratamiento en pacientes con Chagas crónico.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **GUT MICROBIOTA PROFILING: A METABOLOMICS-METAGENOMICS BASED APPROACH TO IDENTIFY AND ISOLATE COMPOUNDS AFFECTING HUMAN HEALTH.**

**José Pérez del Palacio, Caridad Díaz, Mercedes de la Cruz, Ariadna Martín, Ignacio Gonzalez, Marina Sánchez, Francisca Vicente, Fernando Reyes, Olga Genilloud.**

MEDINA Parque Tecnológico de la Salud Av. Conocimiento 34 - 18016  
Granada, Spain

*Correspondencia: jose.perezdelpalacio@medinaandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

The gut microbiota comprises of a large number of different microorganisms that yield an enormous quantity of compounds displaying very relevant functions in microbe selection and in the construction of a metabolic signaling network. The composition of this bulk of microbial metabolites is affected by environmental stimuli that may lead to the generation of certain compounds that alter the host metabolome and human health. In this presentation, we present a novel approach based on metabolomics and metagenomics for the identification and isolation of cellular metabolites from gut microbiota that are involved in the perturbation of gut microbial populations, which may induce the occurrence of homeostasis disorders. For this aim, we propose a workflow where fecal samples from different pathologies (mainly cancer and infectious diseases) are investigated using metabolomics (LC-MS & GC-MS) and metagenomics. The results from metagenomics analysis will be used for the identification and isolation of novel gut microbiota strains that will be subsequently regrown in large-scale fermentations. The metabolomics analysis will be focused on the exploration of disease-related metabolites in order to achieve their isolation from the large scale fermentations. The isolated molecules will be tested in different disease in vitro model to obtain detailed information

on the role of this metabolites in the development of diseases. This workflow is based on the long track history of MEDINA in the discovery and isolation of secondary metabolites from microbial fermentations.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD QUIMIOTÁCTICA DE CÉLULAS ENDOMETRIALES ESTROMALES HUMANAS SANAS Y DE FOCOS DE ENDOMETRIOSIS SOBRE LEUCOCITOS**

**Llorca Colomina T, Ruiz Magaña MJ, Martínez Aguilar R,  
García Sarrió I, García López JM, Ruiz Ruiz MC, Abadía  
Molina AC, Olivares EG.**

IBIMER, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada,  
Granada, España.

*Correspondencia: tlc6@correo.ugr.es*

*Modalidad: Póster*

**INTRODUCCIÓN:** La endometriosis es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina presentando un estado de inflamación local. En los focos ectópicos hay macrófagos activados que secretan quimiocinas y citocinas proinflamatorias, las cuales inducen el reclutamiento y activación de otras células inmunitarias. El estudio de la quimiotaxis y activación de células inmunitarias inducida por células endometriales estromales eutópicas (mEnSC) y ectópicas (eEnSC) es necesario para esclarecer la etiopatogenia y desarrollar estrategias terapéuticas. Por ello, el objetivo de esta investigación es comparar la actividad quimiotáctica de mEnSC y eEnSC sobre leucocitos. **METODOLOGÍA:** Las mEnSC se obtienen de sangre menstrual de mujeres sanas y las eEnSC se obtienen de quistes de endometrioma ovárico. Las líneas establecidas se mantienen en medio de cultivo Opti-MEM con FBS al 3%. Se recogen medios condicionados del sobrenadante de cultivos de líneas de mEnSC y eEnSC no decidualizadas y decidualizadas (tratadas con AMPc y progesterona). La línea de linfocitos Th tumorales, Jurkat, y la línea de monocitos tumorales, THP-1, se exponen a los diferentes medios condicionados, durante 24 horas, y se realizan ensayos de migración celular en Cámaras Transwell. Se cuantifica el cambio en la migración celular en cada

medio condicionado respecto al control y los resultados se expresan como índice de migración celular. También se analiza, por citometría de flujo, la expresión de los marcadores de diferenciación de macrófagos: CD14, CD86, CD206 y CD163 en células THP-1 tratadas con los medios condicionados, durante 48 horas. RESULTADOS: Los medios condicionados de mEnSC y eEnSC inhibe la migración de células Jurkat. No obstante, esta inhibición es significativamente menor en el medio de eEnSC. Se observa que el medio de células endometriales decidualizadas tiene una menor actividad quimiotáctica sobre células Jurkat que el de células no decidualizadas. Por otra parte, los resultados señalan que los medios condicionados de mEnSC y eEnSC incrementan la migración de células THP-1, siendo la actividad quimiotáctica de eEnSC no decidualizadas y decidualizadas significativamente mayor que la de mEnSC. Además, las células THP-1 se diferencian al estar en contacto con los medios condicionados de mEnSC y eEnSC, y expresan CD14 y CD86, siendo la expresión significativamente mayor con el medio condicionado de eEnSC. CONCLUSIÓN: El que las mEnSC secreten factores que atraen monocitos e inhiben la migración de células Th podría constituir un mecanismo de inmunotolerancia que evita la llegada de células Th1 proabortígenas a la decidua. Además, el que la actividad quimiotáctica de eEnSC sobre monocitos sea significativamente mayor que la de mEnSC y la inhibición de la migración de células Th sea significativamente menor, podría indicar que hay una mayor llegada de células proinflamatorias Th1 y M1 a los focos ectópicos.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## HACIA LA MICRO-ELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS C: USO DE DRIED BLOOD SPOTS PARA DIAGNÓSTICO EN UN PASO EN UN CENTRO DE ADICCIONES

**Manuel Ruiz, Ana Fuentes, Adolfo de Salazar, Manuel Ruiz-Maldonado, Fernando Garcia, Pablo Ryan, Federico García.**

Servicio Provincial de Drogodependencia, Granada Servicio de Microbiología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada Servicio de Medicina interna.

Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.

*Correspondencia: fegarcia@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

**Introducción y objetivo:** Uno de los principales reservorios de la hepatitis C en España son los usuarios de drogas. En estos pacientes los circuitos asistenciales son extremadamente complicados y requieren numerosas visitas. Para conseguir la eliminación de la hepatitis C se necesita acceder a estos pacientes y mejorar los circuitos de diagnóstico. En nuestro trabajo hemos pilotado el uso de Dried Blood Spots (DBS) para realizar un diagnóstico en un solo paso de la hepatitis C y hemos medido las mejoras en el circuito asistencial de estos pacientes

**Material y métodos:** Nuestro estudio piloto se ha llevado a cabo en dos fases. En primer lugar, hemos evaluado la correlación de nuestra metodología en DBS para la detección de anticuerpos anti-VHC (Architect, Abbott) y de carga viral de VHC (Cobas 6800, Roche). En segundo lugar, hemos analizado muestras de pacientes que atienden regularmente el Centro de Atención de Adicciones (CTA) de la zona norte de Granada COIS Norte. Los DBS eran enviados directamente a nuestro laboratorio, y los resultados se remitían también directamente al médico del CTA. Además del número de nuevos diagnósticos, hemos cuantificado el número de pacientes que no han acudido a través del circuito convencional de atención primaria.

Resultados: Para la fase de validación analizamos DBS de 27 pacientes seropositivos. Encontramos una correlación del 96,3% para la detección de anticuerpos y del 100% para la detección de viremia. En términos cuantitativos, los valores de viremia fueron significativamente inferiores en DBS que en plasma (Carga viral: 78069 vs 723103. Log carga viral: 4,89 vs 5,85). En la fase de análisis hemos recogido DBS de 57 pacientes. En todos se ha realizado detección de anti-VHC y de viremia. La prevalencia de anti-VHC ha sido del 23% y la de viremia del 21%. La mitad de los pacientes (52%) no han acudido a atención primaria para completar el circuito asistencial habitual.

Conclusiones: El diagnóstico de infección por virus de la hepatitis C en DBS permite identificar pacientes con infección activa. Aunque cuantitativamente los valores de viremia han sido inferiores en DBS, y la sensibilidad es inferior que para plasma, esta metodología permite diagnosticar pacientes que por sus características no acuden a centros de atención primaria. Esta estrategia es fundamental para conseguir la micro-eliminación.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## EFFECTO INMUNOMODULADOR DE LAS CÉLULAS ENDOMETRIALES ESTROMALES PROCEDENTES DE SANGRE MENSTRUAL (MENS-CS) EN DISTINTOS MODELOS DE INFLAMACIÓN

Martínez-Aguilar R<sup>1</sup>, Romero-Pinedo S<sup>1</sup>, Ruiz-Magaña MJ<sup>1</sup>,  
Olivares EG<sup>1,2</sup>, Ruiz-Ruiz C<sup>1,2</sup>, Abadía-Molina AC<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Unidad de Inmunología, IBIMER-CIBM, Universidad de Granada, Granada, España.

<sup>2</sup> Departamento de Bioquímica y Biología Molecular 3 e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España.

*Correspondencia: rmaguilar@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

A día de hoy, sabemos que las células madre mesenquimales (MSCs) se encuentran presentes en prácticamente todos los tejidos, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis tisular a través de la renovación del repertorio celular. Recientemente se ha descrito la sangre menstrual como fuente de MSCs, al permitir el aislamiento de células endometriales estromales (mEnSCs) mediante procedimientos no invasivos. Esta peculiaridad ha promovido el estudio de estas como alternativa a otras fuentes de MSCs en cuanto a posibles efectos terapéuticos. Al igual que existen diferencias fenotípicas entre las distintas MSCs en función de su procedencia, se han observado ciertas diferencias en sus propiedades funcionales, de modo que los resultados obtenidos en diseños experimentales con MSCs de un cierto tejido no tienen que ser necesariamente extrapolables a las obtenidas de un tejido distinto. Si nos centramos en las propiedades inmunomoduladoras, estas son más significativas, ya que dependen del contexto.

Dado el interés desde el punto de vista clínico, la escasez de estudios específicos sobre sus propiedades inmunomoduladoras y la disponibilidad que ofrecen las mEnSC **nos proponemos estudiar el efecto de las mEnSCs en distintos modelos murino de inflamación.**



**MATERIAL Y MÉTODOS:** ratones BALB/c de 7 a 11 semanas de edad (hembras), fueron inyectados con tioglicolato (TGC) al 4% vía i.p., y 4 o 24 horas después se inocularon mEnSCs intraperitonealmente. A los 4 días, se analizaron las poblaciones celulares del fluido peritoneal por citometría de flujo y el estado de los órganos linfoides locales, ganglios y bazo, y útero. Este modelo genera unos nódulos peritoneales sobre la grasa local que fueron también analizados por inmunohistoquímica y microscopía confocal. Ratones inyectados únicamente con mEnSCs o TGC fueron empleados como controles. Paralelamente se estudió infección con *Salmonella typhimurium* i.p. con o sin mEnSCs.

**RESULTADOS:** Los ratones tratados con mEnSCs tras el estímulo inflamatorio con TGC experimentan una disminución en el porcentaje de macrófagos y un aumento en el número de neutrófilos en comparación con los controles. En dichos ratones inyectados con TGC y mEnSCs aparece una estructura nodular en regiones próximas al sitio de inyección compuesta por tejido adiposo del ratón que las mEnSCs emplean como bastidor para reclutar macrófagos y neutrófilos. Respecto a la infección con *S. typhimurium*, los ratones tratados con mEnSCs, resuelven peor la infección, indicando que estas ejercen un efecto inmunosupresor.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **CYTIDINE DEAMINASE IN *TRYPANOSOMA BRUCEI*: A MITOCHONDRIAL ENZYME INVOLVED IN *DE NOVO* BIOSYNTHESIS OF PYRIMIDINES**

**Moro Bulnes A, Pérez Moreno G, Castillo Acosta VM, Valente M, Ruiz Pérez LM, González Pacanowska D**

Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Granada, Spain.

*Correspondencia: ana.moro@ipb.csic.es*

*Modalidad: Oral*

*Trypanosoma brucei*, the causative agent of sleeping sickness, possesses the metabolic machinery for *de novo* synthesis of pyrimidine nucleotides but also has the capacity to obtain pyrimidines from the host via the salvage pathway. This parasite lacks the dCMP deaminase responsible for dUMP formation present in mammalian cells however it does contain a putative cytidine deaminase (TbCDA). We previously reported that *T. brucei* deoxyuridine triphosphate nucleotidohydrolase null mutants are thymidine (dThd) auxotrophs although 5-methyl-2'-deoxycytidine (5mdC) can also support growth presumably through deamination to yield dThd thus suggesting an important role of TbCDA in pyrimidine nucleoside homeostasis. We have characterized recombinant TbCDA and show that it catalyzes deamination of cytidine (Ctd) or deoxycytidine (dCtd) to uridine (Urd) and deoxyuridine (dUrd) respectively. TbCDA is also capable of deaminating several nucleoside analogues, such as 5mdC. In agreement with this observation, *T. brucei* bloodstream forms overexpressing TbCDA are hypersensitive to the analogue 5fdC. Cellular localization studies revealed that TbCDA is a mitochondrial enzyme in both procyclic and bloodstream forms of the parasite. RNAi-mediated depletion of the enzyme in *T. brucei* bloodstream forms resulted in defective growth in the absence of external pyrimidines. The defective growth phenotype is reversed by dThd supplementation further supporting the notion that TbCDA

is crucially involved in providing dUrd for *de novo* dTMP biosynthesis and may constitute a target for therapeutic intervention in kinetoplastid diseases.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## MULTIDRUG RESISTANT PSEUDOMONAS AERUGINOSA RESPIRATORY TRACT INFECTIONS TREATED WITH CEFTOLOZANE / TAZOBACTAM

Núñez-Núñez, M. (1,2), Vinuesa-García, D. (1), Peña-Monje A. (3), Anguita-Santos, F. (1), Yuste, ME. (4), Muñoz-Medina, L. (1), Vallejo, I. (2), Cabeza-Barrera, J (2), Hernández-Quero, J (1).

1. UGC Enfermedades Infecciosas. Hospital Campus de la Salud. Granada, Spain 2. UGC Farmacia. Hospital Campus de la Salud. Granada, Spain 3. UGC Microbiología. Hospital Campus de la Salud. Granada, Spain 4. UGC Unidad Cuidados Intensivos. Hospital Campus de la Salud. Granada, Spain

*Correspondencia: mnunez.pharm@gmail.com*

*Modalidad: Oral*

**INTRODUCTION** Antibacterial resistance continuing to increase worldwide especially in clinically important gram-negative bacteria. However, the global threat of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDR-Pae) has been a reality with which we have been fighting for a long time and where therapeutic options are increasingly limited. Ceftolozane / tazobactam (TOL/TZ) is a newly approved antimicrobial resulting from the combination of a novel cephalosporin, structurally similar to ceftazidime, with a fixed-dose of tazobactam, a beta-lactamase inhibitor. TOL/TZ besides its activity against Enterobacteriaceae, shows potent in vitro activity against *Pseudomonas* species and a similar pharmacokinetics profile in the lung when compared with other betalactam/betalactam inhibitors. TOL/TZ has been labelled for the treatment of complicated intra-abdominal infections and complicated urinary tract infections and currently being studied for its use in respiratory tract infections such as pneumonia due the characteristics mentioned above. **METHODS** We conducted a retrospective, descriptive observational study of consecutive patients treated with TOL/TZ for respiratory tract infections in San Cecilio

University Hospital (HUSC) between December 2016 and March 2018. HUSC is a tertiary care hospital in south Spain with an intense antimicrobial stewardship (AMS) program run by a multidisciplinary team. Clinical success was described as absence or improvement of all signs and symptoms related to the infection documented in patient's clinical history.

**RESULTS** During the study period 6 patients treated with TOL/TZ for a respiratory tract infection due to a MDR-Pae for more than 24h were included. 3 (50%) necrotizing pneumonia, empiema; 2 (33.3%) ventilated associated pneumonia and 1 (16.7%) purulent tracheobronchitis. 100% success rate at the end of treatment although high mortality rates were observed 1/6 (17%) at day 14 and 3/6 (50%) at day 30. No multivariate analysis could be performed due to sample size, but it is remarkable that when analyzing 30d crude mortality (3/6; 50%) similar median age (75 vs 72), Charlson (6 vs 7), SOFA (6 vs 4), McCabe (1 vs 1) and days of treatment with TOL/TZ (7 vs.7) were observed respectively among died and survivors although wider differences were found in median length of hospital and ICU stay (91 vs. 64 and 56 vs. 21 days respectively) and in the days from symptoms onset to TOL/TZ administration (32 vs 2 days).

**CONCLUSION** While TOL/TZ clinical position for severe respiratory infections need to be clarified by the ongoing RCTs, in our very limited experience, TOL/TZ seems as an attractive off-label alternative against MDR-Pae for this type of infections. Time to effective therapy is always a concern and therefore, for selected patients it seems reasonable to take in account earlier starting of TOL / TZ but always under the umbrella of an AMS team to avoid overuse and preserve the future of this new drug.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **PAPEL DE LA SÍNTESIS DE HEMO EN EL CICLO DE VIDA DE *LEISHMANIA*, UN PARÁSITO AUXÓTROFO PARA ESTE METABOLITO ESENCIAL**

**Orrego LM (1), Cabello-Donayre M (1), Vargas P (1), Martínez-García M (1), Sanchez C (1), Jimenez M (2), Molina R (2), Pérez-Victoria JM (1).**

(1)Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, CSIC, (IPBLN-CSIC), PTS Granada, Avda. Del Conocimiento 17, 180016 Granada, España (2)Unidad de Entomología Médica, Servicio de Parasitología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Ctra. Majadahonda-Pozuelo s/n, Majadahonda, 28220 Madrid, España  
*Correspondencia: linaorrego256@ipb.csic.es*

*Modalidad: Oral*

El hemo es una molécula esencial para los organismos aerobios al participar como cofactor de hemoproteínas indispensables para el metabolismo celular. Casi todos los organismos lo sintetizan a partir de una ruta biosintética muy conservada formada por 8 pasos. Una excepción la constituyen los parásitos tripanosomátidos *Leishmania*, *Trypanosoma brucei* y *Trypanosoma cruzi*, responsables de la leishmaniosis, la enfermedad del sueño y la enfermedad de Chagas, respectivamente. Aunque estos protozoos necesitan el hemo, han perdido su ruta de síntesis durante la evolución, por lo que son auxótrofos para este metabolito y necesitan captarlo del hospedador infectado. A diferencia de *Trypanosoma*, *Leishmania* recuperó los genes que codifican las 3 últimas enzimas de la ruta (CPOX, PPOX y FeCH) mediante transferencia horizontal a partir de gamma-proteobacterias. La presencia de estos genes es enigmática ya que el parásito no puede sintetizar los precursores sustrato. Si estas proteínas readquiridas fueran indispensables para el parásito las convertiría en prometedores blancos terapéuticos. Además, su origen bacteriano hace que tengan una baja similitud con sus homólogos humanos, lo que supone una ventaja para la identificación de inhibidores específicos. Nuestro objetivo es caracterizar la ruta

de síntesis de hemo de *L. major* y estudiar su potencialidad como blanco terapéutico. Para ello, en primer lugar comprobamos que los parásitos intracelulares son capaces de usar porfirinas preformadas por el macrófago para sintetizar hemo. Además, demostramos la actividad de la CPOX, PPOX y FeCH de *L. major* mediante ensayos de complementación funcional utilizando levaduras y bacterias mutantes carentes de las enzimas ortólogas. De manera interesante, mostramos que la actividad de enzima PPOX de *L. major* no se afecta por inhibidores de la PPOX eucariota, lo que confirma la posibilidad de inhibir específicamente las proteínas del parásito. El marcaje *in situ* con etiquetas fluorescentes mostró que la CPOX es una proteína citosólica y que la FeCH es mitocondrial, mientras que la PPOX se localiza en un orgánulo no identificado que está en contacto con la mitocondria. Para determinar la esencialidad de estas proteínas, se generaron parásitos knockout para cada gen mediante CRISPR-Cas9. En las formas promastigotas, la delección del gen *fech* no alteró el crecimiento *in vitro* ni impidió el desarrollo *in vivo* del parásito en el insecto vector. Por el contrario, sí disminuyó la capacidad de los amastigotes intracelulares para replicarse dentro del macrófago. Sin embargo, usando un modelo murino de leishmaniasis cutánea, los parásitos FeCH<sup>-/-</sup> presentaron la misma virulencia que los parásitos controles. Estos resultados sugieren que, aunque los parásitos son capaces de sintetizar hemo a partir de porfirinas preformadas por el macrófago, esta actividad no es esencial *in vivo*, probablemente porque el parásito es capaz de tomar hemo de otras fuentes.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM PARA MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS EN PACIENTES CRÍTICOS DE UNA UCI POLIVALENTE**

**Pérez Bailón A.M., Fernández Fernández R., Ramírez Puerta R., Yuste Ossorio M.E.**

Servicio de Medicina Intensiva, H.U. San Cecilio de Granada

*Correspondencia: ana.kaltwasser@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Objetivo:** Describir el uso de Ceftazidima/Avibactam durante un año, en una UCI polivalente, valorando su indicación, complicaciones y evolución de la flora microbiana.

**Material y método:** Estudio descriptivo sobre una muestra de pacientes ingresados en UCI entre Enero de 2018 y Enero de 2019 que presentaron infecciones por microorganismos productores de carbapenemasas tratados con Ceftazidima/Avibactam. Camas de UCI 20: 6 de Cardiológicos y 14 Polivalentes. Según datos ENVIN: edad media de 63 años (DE 16,2), 65.7% hombres. Motivo de ingreso 41.5% causa coronaria, 41.8% médica, 12.9% quirúrgica y 3.67% traumatológica. APACHE medio 13,01; mortalidad 8.7%. El 30.5% con antibiótico y el 17.05% vía aérea artificial. Se seleccionaron todos los tratados con Ceftazidima-Avibactam entre 01/2018 y 01/2019, siendo nuestra muestra de 8 pacientes, edad media 63 años (39-74), 3 mujeres y 5 hombres. Procedían 2 de una UCI de Melilla, 1 pasó parte de su ingreso en la UVMD de S. Rafael. Se revisó en el sistema informático del hospital (Intralab, Diraya, PRISMA) la historia, solicitudes microbiológicas, aislamientos con antibiograma y antibióticos administrados.

**Resultados:** Motivo ingreso UCI: 6 perioperatorios (5 abdominal complejo, 1 traumatológico), 1 IRA neuromuscular y 1 miocarditis. Tiempo ingreso medio 2.6 meses (10 d-5 m). APACHE medio de 18.75. Fallecieron 3. Se aislaron BG - productores de carbapenemasas OXA 48, VIM e IMP



(7 enterobacteriaceae y 1 pseudomonaceae). Todos recibieron Ceftazidima 2g/Avibactam 500 mg c/8 h. Indicación: 1 empírico, 7 dirigido. Foco: 3 urinario, 4 respiratorio y 1 abdominal. Duración media 14.2 días (4-23). Todos fueron controlados con ECMR semanal y muestras por orientación clínica. Negativización en la muestra del foco en 5 durante el período en que recibieron el tratamiento. En todos hubo mejoría clínica y analítica de la infección durante el tratamiento. Los ECMR llegaron a negativizarse en 3 durante el tratamiento, pero reapareció en todos. Una paciente infectada por *Klebsiella* OXA 48 al final del tratamiento había desarrollado Resistencia. Ninguna complicación asociada apareció.

Conclusión: Se trata de pacientes graves de larga estancia, pese a que es necesario ampliar la muestra y continuar estudiando, destacamos la aparición de resistencia al fármaco durante el ingreso de una de los 8 pacientes incluidos (12.5%). La mortalidad fue del 37.5% durante el año (3 de los 8).

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## RESPUESTA FUNCIONAL DE LAS CÉLULAS T CD8+ ANTÍGENO ESPECÍFICA ASOCIADA AL CRITERIO DE EFICACIA TERAPÉUTICA DETERMINADO MEDIANTE UN SET DE BIOMARCADORES SÉRICOS.

**Pérez-Antón E (1), Egui A (1), Gómez I (1), López-Ruz MA (2), Segovia M (3), Thomas MC (1), López MC (1).**

(1) Departamento de Biología Molecular, Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra, CSIC, Granada, España. (2) Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España. (3) Unidad Regional de Medicina Tropical, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

*Correspondencia: elena.p.anton@ipb.csic.es*

*Modalidad: Oral*

Se ha descrito que la persistente estimulación antigénica asociada a la infección crónica del parásito *Trypanosoma cruzi* puede conducir al agotamiento inmunológico, lo que a su vez afecta a la capacidad de control de la infección y pudiera desencadenar en el agravamiento de la enfermedad de Chagas. Datos previos del laboratorio mostraron que este proceso de disfuncionalidad celular ocurre en poblaciones linfocitarias T y con una mayor severidad en pacientes con sintomatología cardíaca respecto a aquellos sin daño sintomático perceptible (Lasso et al. 2015; Pérez-Antón et al. 2018). Asimismo, se observó, que el tratamiento con benznidazol en pacientes crónicos asintomáticos induce una mejora en la calidad de la respuesta de las células T CD8+ antígeno específicas contra antígenos del parásito, caracterizada por una mayor producción de citoquinas (IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ) y moléculas citotóxicas (granzima B y perforina) (Mateus et al. 2017; Pérez-Antón et al. 2018). Estos datos estarían indicando una inmunomodulación positiva del tratamiento sobre los pacientes, la cual pudiera estar ayudando al control de la infección. Por otra parte, en el laboratorio se ha establecido un potencial set de eficacia terapéutica, compuesto por

cuatro antígenos del parásito los cuales son reconocidos con alta sensibilidad y especificidad por pacientes con Chagas crónico (Fernández-Villegas et al. 2011; Thomas et al. 2012; Fernández-Villegas et al. 2016). Este set de biomarcadores permite diferenciar aquellos pacientes en los que el tratamiento está siendo eficaz *versus* aquellos en los que existe un fracaso terapéutico. El análisis del perfil multifuncional de las células T CD8+ específicas de antígeno, evaluado en estos pacientes mostró que la capacidad multifuncional de las células T CD8+ de pacientes que cumplen con los criterios de eficacia terapéutica se incrementa tras el tratamiento, *versus* aquellos pacientes que no los cumplen. Así, las células T CD8+ específicas de antígeno de pacientes que no cumplieron con los criterios terapéuticos mostraron una capacidad monofuncional, relacionada con un control deficiente de la enfermedad y mayor disfuncionalidad. La capacidad citotóxica de las células T CD8+ también mejoró después del tratamiento en pacientes que cumplieron con los criterios de eficacia terapéutica. Además, los pacientes que cumplieron con los criterios de eficacia terapéutica redujeron significativamente la expresión de moléculas co-inhibitorias que colaboran en el proceso disfuncional de las poblaciones T tras el tratamiento, lo cual indica una reversión parcial de este proceso tras la quimioterapia en los mencionados pacientes. Estos resultados muestra una asociación entre el éxito terapéutico, determinado por el set de biomarcadores, con una mejora de la capacidad multifuncional de las células T CD8+ antígeno específicas del paciente tras la quimioterapia.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## IDENTIFICACIÓN DEL NEUROPEPTIDO ANTI-INFLAMATORIO CORTISTATINA COMO UN NUEVO FACTOR DE PROTECCIÓN EN EL DESARROLLO DE ATEROSCLEROSIS SEVERA

**Raquel Benítez (1), Irene Forte-Lago (1), Francisco O'Valle (2),  
Mario Delgado (1)**

Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra CSIC, Granada, España  
(1) Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada,  
España (2)

*Correspondencia: rbenitez@ipb.csic.es*

*Modalidad: Oral*

La aterosclerosis es una enfermedad cardiovascular crónica inflamatoria y autoinmune que causa importantes eventos circulatorios adversos y es responsable de una alta mortalidad en todo el mundo. Además de tratamientos dirigidos a disminuir los niveles de colesterol sistémicos, se ha propuesto la necesidad de identificar factores que regulen la respuesta inmunológica alterada que se produce en la pared arterial durante la progresión de esta enfermedad en vistas a identificar nuevos biomarcadores y diseñar herramientas terapéuticas más efectivas. Cortistatina es un neuropéptido producido por células inmunológicas, y expresado en el sistema vascular y en las placas ateroscleróticas. Recientemente, demostramos que cortistatina regula la respuesta inmunológica en diferentes modelos experimentales de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, incluida la aterosclerosis. Aquí, investigamos si una deficiencia en cortistatina predispone a sufrir una aterosclerosis exacerbada mediante el uso de modelos preclínicos establecidos de aterosclerosis aguda y crónica. Para ello generamos ratones que carecían de apolipoproteína E (apoE<sup>-/-</sup>) y que poseían además una carga genética de cortistatina normal (CST<sup>+/+</sup>, wt), parcialmente deficiente (CST<sup>+/-</sup>, het) o totalmente deficiente (CST<sup>-/-</sup>, ko). Los tres genotipos se sometieron a la inducción de placas ateroscleróticas

agudas localizadas tras ligadura parcial carotídea y dieta hiperlipidémica durante cuatro semanas, o alternativamente a la inducción de placas ateroscleróticas crónicas en la aorta y el seno aórtico tras una dieta normal o hipercolesterolémica de varios meses. En ambos modelos, observamos que los ratones apoE<sup>-/-</sup>-CST-ko y apoE<sup>-/-</sup>-CST-het desarrollaron placas ateroscleróticas más severas (mayores en número y tamaño) y de aparición temprana en arteria carótida, aorta descendente y seno y arco aórtico que los ratones apoE<sup>-/-</sup>-CST-wt, incluso bajo una dieta normal. Esta mayor severidad en la progresión de la enfermedad se tradujo en un incremento en la mortalidad en los animales parcial o totalmente deficientes en cortistatina. La deficiencia en cortistatina no afectó significativamente a los niveles séricos de colesterol, pero sin embargo, aumentó la presencia de macrófagos cargados de lípidos (células espumosas) y de células Th1 y Th17 en placas ateroscleróticas carotídeas y aórticas y en ganglios linfáticos drenantes del arco carotídeo-aórtico, así como de macrófagos M1 inflamatorios en el peritoneo. Nuestros hallazgos demuestran el papel endógeno que juega cortistatina en la regulación del proceso inflamatorio a nivel arterial y que una deficiencia parcial de cortistatina predispone a sufrir trastornos inmunológicos cardiovasculares severos como los que ocurren durante la progresión de la aterosclerosis. Por lo tanto, cortistatina podría ser considerada como un potencial biomarcador y la base para diseñar nuevos tratamientos para esta enfermedad cardiovascular.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## LA DESENSIBILIZACIÓN RÁPIDA IMPIDE LA FORMACIÓN DE BALSAS LIPÍDICAS, Y BLOQUEA LA SEÑAL DE ACTIVACIÓN EN MASTOCITOS INHIBIENDO EL PROCESO DE DEGRANULACIÓN.

**Romero-Pinedo S<sup>1,2</sup>, Moreno de Lara L<sup>1,2</sup>, Calvache-Gil L<sup>1,2</sup>,  
Abadía-Molina AC<sup>1,2</sup>.**

<sup>1</sup>Unidad de Inmunología, IBIMER-CIBM, Universidad de Granada, Granada, España.

<sup>2</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular 3 e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España.

*Correspondencia: romeropinedo@gmail.com*

*Modalidad: Oral*

Los mastocitos son responsables de las respuestas de Hipersensibilidad tipo I, asociadas a sustancias inocuas. Pacientes sometidos a tratamientos prolongados o terapias crónicas pueden desarrollar esta respuesta alérgica frente al fármaco de elección, teniendo que suspender dicho tratamiento. Esto conlleva consecuencias fatales para el curso de la patología o incluso fallecimiento del paciente por no poder administrarse el tratamiento efectivo. El protocolo de desensibilización rápida se viene realizando en clínica para estos casos. Este protocolo consiste en una administración secuencial y a intervalos cortos de tiempo del fármaco de elección. Se empieza con una dilución alta del fármaco en una primera dosis, y se va incrementando en las dosis posteriores hasta administrar en un periodo corto de tiempo la dosis óptima. Este protocolo permite la continuación de la terapia, ya que evita el 100 % de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I en los pacientes. Los pacientes no muestran degranulación de los mastocitos durante el tratamiento, es más, permanece desensibilizado por un periodo corto de tiempo. El mecanismo molecular por el cual se produce este proceso de desensibilización del paciente no se conoce exactamente. Se ha demostrado

en un modelo *in vitro* de ratón, que los mastocitos sometidos a desensibilización rápida mantienen la IgE responsable de la degranulación del mastocito, unida a su receptor en la superficie. Aunque se observa algo de señal a través del receptor para la IgE (FcεRI), no ocurre degranulación, y la señal tardía está bloqueada. Nosotros nos hemos centrado en el estudio de la señal citoplasmática y modulación del citoesqueleto en mastocitos de ratón, con objeto de describir el proceso de inducción de anergia mediante este protocolo y definir nuevas dianas terapéuticas. Hemos observado que durante el proceso de desensibilización los mastocitos presentan una menor transducción de la señal citoplasmática temprana. La activación del mastocito, al igual que en otras células inmunocompetentes, conlleva el proceso de formación de balsas lipídicas y reclutamiento de proteínas acompañado de una modulación específica de los filamentos de actina. Hemos observado que los mastocitos durante el proceso de desensibilización tienen impedida la formación de estas balsas lipídicas. Además presentan una modulación de los filamentos de actina distinta a la que presentan los mastocitos activado con una sola dosis óptima.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

**A GENOMIC ISLAND WIDELY REPRESSED  
BY THE PREBIOTIC  
FRUCTOOLIGOSACCHARIDE CARRIES  
THE DETERMINANTS OF MOTILITY AND  
VIRULENCE IN *PSEUDOMONAS  
AERUGINOSA*.**

**Rubio-Gómez JM (1), Tena-Garitaonaindia M (2), Sánchez de Medina F (1), Martínez-Augustin O (2), Daddaoua A (2).**

(1) Department of Pharmacology, School of Pharmacy, University of Granada, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Granada 18071, Spain.

(2) Department of Biochemistry and Molecular Biology II, Pharmacy School, Granada University, Granada 18011, Spain.

*Correspondencia: josemrubio@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

*Pseudomonas aeruginosa* is a ubiquitously occurring microorganism that is capable of causing human opportunistic infections. As such, *P. aeruginosa* is the leading cause for nosocomial infections, particularly in immunocompromised, cancer, burn and cystic fibrosis patients. Fructooligosaccharides (FOS) are hydrolysis products of the prebiotic polysaccharide inulin. Previous studies have shown that inulin and FOS reduce growth, biofilm formation, through decrease of its ability to motility and exotoxin secretion. However, the transcriptional basis for these phenotypic alterations remains unclear. To address this question we conducted RNA-sequence analysis. In most cases changes in the transcript level induced by inulin and FOS were similar. However, a set of transcripts were increased in expression response to inulin, but reduced in the presence of FOS. In the presence of inulin or FOS, 260 and 217 transcript levels, respectively, were altered compared to the control to which no polysaccharide was added. Importantly, changes in transcript levels of 57 and 83 genes



were found to be specific for either inulin or FOS. Gene pathway analysis revealed a specific FOS-mediated reduction in transcript levels of genes that participate in several canonical pathways involved in metabolism and growth, motility, biofilm formation,  $\beta$ -lactam resistance and in the modulation of type III and VI secretion systems. Surprisingly, the RNA seq analysis demonstrated the presence of an island with different genes of unknown function, whose expression was completely inhibited in the presence of FOS. The isogenic *P. aeruginosa* mutants deficient in PA0643, PA0644 or PA0646 genes, which belong to the genomic island, showed alteration in biofilm formation and motility. Moreover, in co-cultures with eukaryotic cells, macrophages infected by their mutants strains produced a significant increased in the secretion of inflammatory cytokines IL-6 and TNF- $\alpha$ , what suggests the repressor role of these proteins in the inflammatory response.

Our data suggest that PA0643, PA0644 and PA0646 presented a potential role in pathogenesis by *P. aeruginosa*. Further, these results provide information to support that FOS selectively modulates the *P. aeruginosa* PAO1 pathogenicity through distinct signaling pathways and these effects offer a number of alternative, therapeutic and prophylactic strategies.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## INFLAMMASOME ACTIVATION BY OUTER MEMBRANE VESICLES (OMVS) FROM BACTERIA.

**Sainz-Urruela R (1), Abril D (1), Martín-Morales N (2), Blanca-Benito V (1), O'Valle F (2), Galindo-Moreno P (1), Padial-Molina M (1).**

(1) Departamento de Estomatología. Facultad de Odontología. Universidad de Granada.

(2) Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

*Correspondencia: raquelsainz@go.ugr.es*

*Modalidad: Póster*

The inflammasome is a multiprotein intracellular complex responsible for the immune response. It activates the inflammatory response and, therefore, the activation of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-1b (IL-1b) and IL-18. Inflammasomes also induce a form of cell death known as pyroptosis, induced by active caspase-1.

NLRP3 is the best characterized inflammasome. It is composed of the adapter ASC, pro-caspase-1 and the NLR protein NLRP3. The maturation of the pro-IL-1b and the subsequent release of the mature form requires two distinct signals: the first results in the synthesis of pro-IL-1b; the second leads to the assembly of the NLRP3 inflammasome, the activation of pro-caspase-1 and, finally, the release of IL-1b. Some proteins that don't belong to the NLR family such as AIM2 can also form an inflammasome complex.

The regulation of the inflammasome is highly necessary for developing the correct function of the inflammatory response. While inflammasome activation is important to host defense, it has been described that a dysregulation of inflammasomes and their excessive activation is associated with numerous autoimmune and autoinflammatory diseases. Thus, there is need for a balance between resolution of infection and an excessive inflammatory response.

The aim of our study is to understand the role of inflammasomes as promoters of the inflammatory response in periodontitis, a type of chronic inflammatory disease that can cause loss of teeth. It has been previously reported that many bacteria try to evade the innate immune system in order to survive in host cells. This is the case of the two Gram-negative bacteria responsible for the periodontitis, *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*. Both of them release to the medium Outer Membrane Vesicles (OMVs) to interfere with the immune response from the host cell and to communicate among bacteria.

Therefore, our project is focused on the effect that OMVs from these bacteria have on the activation of the inflammasome on Mesenchymal Stem Cells (MSCs) of different dental origins. For this reason, we expose dental MSCs to OMVs from these bacteria to provoke the bacterial infection of cells. After that, we study some important proteins from the inflammasome complex such as caspase-1, NLRP3, IL-1b and AIM-2 in the context of their RNA expression and the presence of these proteins on cells. Also, we observed how cell proliferation is affected because of the infection by OMVs.

Currently, there is little knowledge about the role of inflammasomes on the periodontal disease. A precise comprehension of the inflammatory response and the inflammasomes complexes in periodontitis would suppose a great improvement in people's health and their quality of life.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## SLAMF8 MODULA MECANISMOS MICROBICIDAS EN MACRÓFAGOS INFECTADOS CON *SALMONELLA* *ENTERICA*

Salvador Romero-Pinedo<sup>1</sup>, Laura Moreno de Lara<sup>1</sup>, Miguel  
Martínez García<sup>1</sup>, Ana C. Abadía-Molina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Inmunología, IBIMER-CIBM, Universidad de Granada, Granada,  
España.

<sup>2</sup> Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III e Inmunología,  
Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España.

*Correspondencia:* lauraml@ugr.es

*Modalidad: Póster*

SLAMf8 es un miembro de la familia de receptores SLAM cuya expresión se induce en células innatas como macrófagos, células dendríticas y neutrófilos estimulados con IFN- $\gamma$ , bacteria o derivados como el LPS. Previamente se ha descrito que SLAMf8 es un regulador negativo de la activación de NADPH oxidasa a través de la fosforilación de la subunidad p40phox por PKC. Nosotros hemos profundizado en el estudio de estimulación y capacidad microbicida de macrófagos en relación con SLAMf8. Los macrófagos deficientes en SLAMF8 muestran una hiperproducción de superóxido lo que hace sospechar que SLAMF8 este modulando distintas vías de activación y puedan modular la capacidad microbicida. Para llevar a cabo nuestros estudios utilizamos macrófagos de ratón deficientes en SLAMF8, o que sobreexpresen esta molécula. Hemos analizado la activación de la señal de transducción y la capacidad microbicida *in vitro* e *in vivo* con *Salmonella enterica serovar typhimurium*.

Nuestros resultados muestran una mayor fosforilación de las subunidades p40phox y p47phox en macrófagos deficientes en SLAMF8, así como un incremento en las vías de activación de la PKC, PI3K, y la familia de las MAPK. Se observa además una mayor movilización en membrana de las subunidades de la NADPH oxidasa, mayor capacidad microbicida *in vivo*

e *in vitro* y un incremento en la producción de la citoquina inflamatoria IL-6, e inducción de iNOS y NO.

Concluimos, por tanto, que **SLAMf8 es un receptor implicado en la modulación negativa de la activación de macrófagos y podría ser utilizado como diana terapéutica en infecciones graves por *Salmonella enterica* o septicemias.**

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

**ACTIVE HEXOSE CORRELATED  
COMPOUND (AHCC) AS A USEFUL  
COMPONENT WITH ANTIBACTERIAL  
ACTIVITY AGAINST *PSEUDOMONAS  
AERUGINOSA* INFECTION**

**Tena-Garitaonaindia M (1), Rubio-Gómez JM (2), Sanchez de Medina F (2), Martínez-Augustin O (1), Daddaoua A (1)**

(1) Department of Biochemistry and Molecular Biology II, Pharmacy School, Granada University, Granada 18011, Spain.

(2) Department of Pharmacology, School of Pharmacy, University of Granada, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Granada 18071, Spain.

*Correspondencia: mireiatena@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

*Pseudomonas aeruginosa* is a Gram-negative multidrug resistant pathogen that can cause a wide range of acute and chronic opportunistic infections, particularly in immunosuppressed patients. Treatments for *P. aeruginosa* infections are becoming more difficult due to its natural resistance to a wide variety of antibiotics for clinical use. Formation of microcolonies known as biofilm and bacteria motility, such as swimming, swarming and twitching, lead to *P. aeruginosa* to resist to antibiotics and host's immune system's phagocytosis. A commercial enzyme fermented extract named active hexose-correlated compound (AHCC), that mainly contains oligosaccharides presented positive effects on immune function in humans and animal models by both immunomodulatory, antioxidant properties and antitumor effects. For the first time, we report here the effects of AHCC on the *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 virulence. AHCC was found to inhibit bacterial growth in dose-dependent manner of 5 and 15 mg/ml. Whereas oligosaccharides (as a control substrate) was found to stimulate biofilm formation, a dramatic reduction of biofilm was observed

in the presence of AHCC at increased concentration after 4 hours, nevertheless after 8 hours dense biofilms of tightly aggregated bacteria were observed. Moreover, the presence of AHCC at increased concentration (5, 15 and 30 mg/ml), did not alter significantly the swarming behaviour but reduced swimming and twitching of *P. aeruginosa* strains. Surprisingly, in co-cultures with eukaryotic cells caused a reduction in the secretion of IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  by macrophages infected with *P. aeruginosa* strain, which confirm that AHCC reduced the inflammatory response of macrophages. Taken together, data suggest that AHCC may be a useful component of cocktails for the treatment of *P. aeruginosa* infections.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## ESSENTIALITY AND ROLE OF NOVEL NUCLEOTIDASES INVOLVED IN *TRYPANOSOMA BRUCEI* PYRIMIDINE HOMEOSTASIS

**Yagüe Capilla M, Castillo Acosta VM, Valente M, Bosch  
Navarrete C, Ruiz Pérez LM, González Pacanowska D**

Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra. Consejo Superior de  
Investigaciones Científicas. Granada, Spain

*Correspondencia: miyaca31@ipb.csic.es*

*Modalidad: Póster*

Nucleotide metabolism has been an area of great interest for the discovery of novel targets against many diseases since a balanced pool of deoxyribonucleotides is required for correct DNA replication and repair. Particularly relevant for cell survival is the maintenance of a balanced dUTP/dTTP ratio in the pyrimidine pool, as several DNA polymerases cannot distinguish between the two nucleotides and incorporate indiscriminately one or the other depending on their availability. We have previously shown that thymidine kinase (TbTK) has a major role in the maintenance of the dUTP/dTTP ratio and the response to genotoxic agents in bloodstream forms of *Trypanosoma brucei*. We reported that TbTK is essential for parasite viability, both *in vitro* and *in vivo* thus demonstrating that phosphorylation of deoxyuridine and/or thymidine is important for the maintenance of the dTTP pool even in the absence of a source of extracellular pyrimidines. These observations indicated a role of the enzyme in *de novo* synthesis and pointed towards the existence of an intracellular deoxynucleoside pool available for phosphorylation. In this work, we have aimed at characterizing nucleotidases that could be involved in the generation of intracellular metabolites important for thymidylate *de novo* biosynthesis. Interestingly, we have identified in *Trypanosoma brucei* an HD domain containing nucleotidase highly similar to human SAMHD1. The absence of the protein in knock-out mutants results in a loss of cell



viability and disturbances in cell cycle progression, which could be completely reverted by the supplementation of thymidine or deoxyuridine. In addition, the lack of the HD nucleotidase could also be rescued by the expression of the human dCMP deaminase, which catalyses the deamination of dCMP to dUMP. Metabolomic analysis by mass spectrometry demonstrated that the absence of the enzyme gives rise to severe perturbations in pyrimidine metabolism. Thus, altogether our results suggest that this HD domain containing nucleotidase is a vital contributor to dTTP biosynthesis and we propose this class of enzymes as relevant players in nucleotide homeostasis in trypanosomes.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## APROXIMACIÓN AL DISEÑO DE FORMULACIONES FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS ORALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA SCHISTOSOMIASIS

**Badillo-García ML, Ramírez-Elías K, Arias JL.**

Grupo de Investigación “Medicina Regenerativa”, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada; y, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Granada.

*Correspondencia: marisabg94@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

### **Introducción**

El agente antihelmíntico Praziquantel es de primera línea en el tratamiento de la schistosomiasis. Su empleo en terapia de determinados grupo de edad se encuentra actualmente muy condicionado por su importante carácter hidrófobo. Esto determina que no existan comercializadas formulaciones líquidas de administración oral que faciliten el tratamiento en niños y ancianos.

### **Objetivos**

Estudio preliminar para definir las bases para la formulación de una forma farmacéutica líquida oral de Praziquantel. Análisis del efecto que la composición del medio de dispersión puede tener en la obtención de sistemas floculados ideales para la vía de administración oral. Evaluación del control de las propiedades electroforéticas de las partículas de principio activo mediante el empleo de electrolitos.

### **Metodología**

El tamaño de partícula se determinó mediante espectroscopia de correlación de fotones. El efecto que tiene el pH y la fuerza iónica (fijada con KNO<sub>3</sub>) del medio de dispersión sobre la carga eléctrica superficial de las partículas de antihelmíntico se caracterizó mediante electroforesis (medidas de potencial zeta).

### Resultados y conclusión

Las partículas de Praziquantel presentaron un tamaño medio de  $350 \pm 50$  nm (índice de polidispersión:  $0.361 \pm 0.094$ ). Se comprobó cómo la composición del medio acuoso de dispersión tenía un efecto claro sobre las propiedades electroforéticas de las nanopartículas de principio activo. En concreto, y como cabría de esperar en este tipo de sistemas, el empleo de elevadas fuerzas iónicas determinó cargas eléctricas superficiales lo suficientemente pequeñas como para que quepa esperar la formación de sistemas floculados ideales para la vía de administración oral. De igual forma, se identificó cómo valores de pH básicos conducían también a elevados valores de potencial zeta ( $\approx -30$  mV), conducentes a la generación de estos sistemas floculados. El punto isoeléctrico (o valor de pH de potencial zeta cero) de las partículas fue  $\approx 6.5$ . Cabe concluir que la composición del medio acuoso de dispersión parece ser un factor muy a tener en cuenta en el futuro desarrollo de una formulación líquida oral de este agente antihelmítico.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## RESISTENCIA A MACRÓLIDOS EN *MYCOPLASMA GENITALIUM*. ¿ESTAMOS ANTE UNA NUEVA SUPERBACTERIA?

de Salazar A, Fuentes A, Chueca N, Sánchez A, Mérida MD,  
Espigares MA, García F.

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario San Cecilio. Instituto de  
Investigación Ibs. Granada (España).

*Correspondencia: adolsalazar@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

**Introducción y objetivos:** *Mycoplasma genitalium* (MG) es un microorganismo causante de infección de transmisión sexual (ITS) cuyo tratamiento de primera línea consiste en Azitromicina en pauta extendida (500 mg el primer día seguido de 250mg/24h los siguientes 4 días). El objetivo de este trabajo fue establecer las tasas de resistencias a macrólidos de MG en nuestro medio, identificando los factores de riesgo asociados a ellos, y comprobar la utilidad de un nuevo sistema comercial para la detección de resistencias basado en qPCR multiplex.

**Materiales y métodos:** Durante el periodo de Junio a Septiembre de 2018, se seleccionaron 26 muestras positivas a MG mediante el panel Aptima Mycoplasma genitalium Assay® del sistema Panther® (Hologic), pertenecientes a pacientes distintos del centro de ETS (Granada). Se realizó amplificación y posterior secuenciación de un fragmento de 266 pb de la región V del gen 23S rRNA de MG, buscando las mutaciones A2058G/C/T, A2059G/C/T, A2062G/T (numeración E. coli), asociadas a resistencia a macrólidos. Paralelamente, estas muestras fueron analizadas en el sistema LightCycler® 480 II (Roche®) mediante el kit Resistance-Plus MG (SpeeDx®), que detecta la presencia de MG y las mutaciones A2058G, A2058T, A2058C, A2059G, A2059C.

**Resultados:** De las 26 muestras seleccionadas, 19 pudieron ser amplificadas y secuenciadas. La distribución de las muestras analizadas fue: 8 orinas de micción media, 6 exudados endocervicales, 3 exudados anales

y 2 exudados faríngeo. La mediana de edad de los pacientes seleccionados fue de 27 años (IQR, 24-30), siendo el 63 % hombres. La tasa de resistencia a macrólidos mediante secuenciación encontradas en nuestra serie fue del 32 % (6/19). De ellas, el 67 % (4/6) presentaban la mutación A2058G, mientras que el resto la A2059G (33 %; 2/6). La mayoría de las cepas de MG que contenían mutaciones se encontraban en pacientes varones (84 %; 5/6) y en aquellos que habían presentado una ITS previa en un periodo inferior a 1 año (67 %; 4/6). El kit ResistancePlus detectó 12 MG positivos, 5 de ellos con presencia de resistencias. En comparación con nuestro método de secuenciación mostró una sensibilidad del 63 % para la determinación de MG. En cuanto a la presencia o no de mutaciones, hubo una concordancia del 80 % con respecto a la secuenciación. Una muestra fue discordante, dando resistente en ResistancePlus MG y siendo wild type (WT) mediante secuenciación.

**Conclusiones:** Las tasas de resistencia a macrólidos para *Mycoplasma genitalium* en nuestra serie es ligeramente superior a estudios publicados recientemente en España. La mutación a macrólidos se asocia a pacientes varones que han tenido una ITS previa debido fundamentalmente a un tratamiento previo con azitromicina. El kit Resistance Plus MG (SpeedDx®) es una herramienta de fácil uso (qPCR) que puede servir para discriminar de manera preliminar la presencia de MG y su resistencia a macrólidos.



# 12. PRESTACIÓN DE SERVICIOS CIENTÍFICOS EN CENTROS DEL PTS

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## PRESENTACIÓN DE CIRCUITOS HOSPITALARIOS ACTIVOS DEL NODO PROVINCIAL DE JAÉN DEL BIOBANCO DEL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA

**Barberán C (1), Robles M (2), López RM (1), Ramírez CL (4), Solórzano R (3), Gentil M.A (3), Cantero C (3), Martín MD (3), Márquez Lobo B (3), Ramos FM (4), Luque R (1, 3)**

1. Nodo Provincial de Jaén, Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía, Complejo Hospitalario de Jaén. 2. Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario de Jaén. 3. Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario de Jaén 4. Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica, Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

*Correspondencia: rafaelj.luque.sspa@juntadeandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

### Introducción

El Nodo Provincial de Jaén del Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía ha conseguido consolidar desde el año 2013 varios circuitos

estratégicos en el Complejo Hospitalario de Jaén: cirugía torácica, oncología médica, oncohematología pediátrica y GLOSEN (Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española).

#### Objetivos

- 1.- Constituir una colección de muestras de interés en investigación.
- 2.- Recogida prospectiva de muestras para solicitudes en las que estén implicados estos servicios hospitalarios.

#### Materiales y métodos

Una vez que se decide iniciar una recogida estratégica de muestras o un investigador nos hace llegar sus necesidades, se inicia comunicación con el o los servicios hospitalarios que podrían participar en la recogida de muestras. Primero es informado el jefe de servicio el cual decidirá si participan o no en la recogida activa de muestras y, en caso de participar, se proporciona formación a todos los profesionales implicados, donde se explica el propósito de la recogida, cuáles son las necesidades del investigador y la metodología. De esta manera, llegarán directamente al biobanco las muestras junto con los documentos necesarios (consentimiento informado y formulario de donación). El médico clínico es quien informa en consulta al paciente del estudio y lo invita a participar, enfermería será quien extraiga las muestras líquidas y el patólogo quien obtenga el tejido en fresco para biobanco, donde se conservarán a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su distribución.

#### Resultados

En la actualidad el NPJ posee un amplio stock de muestras: Circuito cirugía torácica: 6350 muestras líquidas y 323 muestras de tejido. Circuito oncología médica: 28000 muestras líquidas y 36 muestras de tejido. Circuito oncohematología pediátrica: 1379 muestras líquidas. Circuito GLOSEN: 3866 muestras líquidas y 30 muestras de tejido.

#### Conclusiones

- 1.- Poseer un stock de muestras de permite al NPJ cubrir solicitudes relacionadas en un plazo menor de tiempo.
- 2.- Disponer de circuitos hospitalarios activos y consolidados permite atender solicitudes relacionadas en un menor plazo de tiempo.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## UNIDAD DE GENÓMICA IPBLN: IMPULSANDO LA SECUENCIACIÓN EN EL PTS

**Canet LM, Moreno-Suárez C, Fernández-Caro J,  
Barroso-delJesus A**

Unidad de Genómica. Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra".  
CSIC

*Correspondencia: abarroso@ipb.csic.es*

*Modalidad: Oral*

La Unidad de Genómica IPBLN (UGIPBLN) tiene una trayectoria reconocida de más de 20 años ofreciendo apoyo científico y tecnológico a la comunidad investigadora, tanto a nivel local como en el ámbito nacional y europeo. Siempre a la vanguardia de la investigación genómica, entre nuestros servicios más demandados se cuentan: secuenciación Sanger de DNA, diagnóstico molecular mediante análisis de fragmentos, primer extensión de alta resolución, análisis de estructura de RNA, PCR digital o secuenciación masiva (NGS).

Nuestra plataforma de NGS, en funcionamiento desde finales de 2017, está diseñada con el objetivo de dar cabida al mayor rango posible de aplicaciones y proyectos, independientemente de su naturaleza y escala. Para ello, integra dos secuenciadores con diferentes prestaciones. Un MiSeq, orientado a la secuenciación de paneles génicos, genomas pequeños, estudios de metagenómica u otros proyectos a pequeña escala y un NextSeq500, que da respuesta a proyectos de mayor envergadura (RNA-seq, ChIP-seq o secuenciación de genomas eucariotas entre otras muchas aplicaciones). En la UGIPBLN, cada proyecto es tratado de manera personalizada, desarrollándose protocolos específicos o adaptando los existentes cuando se requiere para, en constante colaboración con los investigadores, obtener siempre los mejores resultados posibles. Desde su lanzamiento, el servicio de NGS ha tenido una enorme acogida. De hecho, a pesar de su relativamente reciente puesta en marcha, la calidad de nuestro servicio

viene avalada por la culminación con éxito más de 40 proyectos, tanto para usuarios internos, como para entidades tan diversas como la UGR, la UAM, el hospital Clínico San Carlos de Madrid, la Universidad de Murcia, el INIA u otros centros del CSIC como la EEZ, el IRNAS, el IAS o el IATA.

En clave de futuro, adaptándonos a la rápida evolución de esta tecnología y en respuesta a la demanda de nuestros usuarios, la Unidad se encuentra inmersa en la planificación e implementación de la técnica de secuenciación de célula única, la cual está ganado rápidamente protagonismo en el panorama actual.

Por último destacar que, de forma coordinada con la Unidad de Bioinformática del IPBLN, ofrecemos a los investigadores un enfoque global del proyecto, desde el diseño experimental al análisis secundario de los resultados.

Nuestro objetivo final es que todos los grupos de investigación del PTS tengan acceso en igualdad de oportunidades a la tecnología de NGS y puedan integrarla de manera rutinaria en sus investigaciones.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## PRECLINICAL SAFETY ANALYTICAL PLATFORM AT FUNDACIÓN MEDINA

**Caridad Díaz, José Pérez del Palacio, Patricia Mena, Mercedes de la Cruz, Bastien Cautain, Carmen Ramos, Fernando Reyes, Olga Genilloud, Francisca Vicente.**

Fundación MEDINA Centro de Excelencia en Investigación de Medicamentos  
Innovadores en Andalucía  
Avda. del Conocimiento 34

Edificio Centro de Desarrollo Farmacéutico y Alimentario Parque Tecnológico  
de Ciencias de la Salud 18016 Granada (ESPAÑA)

*Correspondencia: caridad.diaz@medinaandalucia.es*

*Modalidad: Oral*

The search for new drug candidates in recent decades has yielded thousands of compounds with promising pharmacological activity in biological assays. However, most compounds identified as leads fail during drug development for reasons related to bioavailability, toxicity, or drug-drug interactions. Bioavailability is the fraction of a dose after drug administration that reaches the general circulation intact and is determined by absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME). The prediction of human efficacy and ADME/toxicology properties from preclinical studies is perhaps the main goal of drug discovery. The proper selection and application of correct models, as well as appropriate data interpretation, are critical in decision-making and successful advancement of drug candidates. In fact, many research tools and advanced instrumentation are now available for making relatively reliable predictions from the in vitro to the in vivo data and from animals to humans. There is a significant advantage to obtaining in vitro ADME data as early as possible in the drug discovery process. MEDINA has a preclinical safety analytical platform for studies of drug metabolism, absorption and distribution, physicochemical profiling, cytotoxicity, genotoxicity, cardiotoxicity, neurotoxicity, advanced bioanalysis method development and calculation of pharmacokinetic parameters and extensive experience in early stages of drug discovery.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **BANCO NACIONAL DE LÍNEAS CELULARES (BNLC), UNA OPORTUNIDAD DE GARANTÍA PARA EL TRABAJO CON CÉLULAS PLURIPOTENTES.**

**Catalina P.(1), Ligeró G.(1), Navarro H.(1), Carrillo-Ávila  
JA.(1), Rejón JD.(1), Lucena G.(1), Aguilar R.(1), Valdivieso  
V.(1), Aran B.(2), Veiga A.(2), Erceg S.(3), Rodríguez  
-Maresca MA.(1)**

1 Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía, BBSSPA, Granada. 2  
Banco de Células Madre, Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona,  
CMRB. 3 Centro de Investigación Príncipe Felipe CIPF, Valencia.

*Correspondencia: purificacion.catalina@juntadeandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

Introducción: El BNLC es una estructura en red adscrita a la Subdirección General de Investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa del Instituto de Salud Carlos III que tiene como objetivo garantizar en todo el territorio nacional la disponibilidad de líneas de células troncales humanas tanto de origen embrionario, (hESCs) como reprogramadas (hiPSCs), para la investigación biomédica. El BNLC lo forman varios nodos coordinados por uno central. Actualmente estos nodos se encuentran en Barcelona, Valencia y Granada, siendo Granada el nodo central y ubicado en el Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

### **Funciones del BNLC**

Se encarga de la elaboración, caracterización, almacenamiento, conservación y gestión de las líneas celulares troncales humanas (ORDEN SCO/393/2006), de acuerdo con las normas y estándares establecidos por la legislación nacional e internacional. Tiene entre sus funciones promover la calidad y seguridad de los procedimientos sobre los que ejerza su competencia.

### **Servicios del BNLC**

Desde el BNLC se ofrecen los siguientes servicios: Asesoramiento y/o gestión de un proyecto con células troncales pluripotentes humanas (hESCs y/o hiPSCs). Generación de líneas troncales pluripotentes (hESC y/o iPSC). Caracterización de las líneas celulares troncales pluripotentes (generadas o no en los centros del BNLC).

Servicios que ofrece BNLC en Nodo Granada Biobanco del SSPA. Asesorar sobre los aspectos éticos, legales y administrativos del proyecto, así como de la gestión de los mismos, (solicitud de generación de iPS, solicitud de uso de líneas pluripotentes, solicitud de depósito, requisitos documentales necesarios) facilitando a los investigadores el desarrollo de sus investigaciones. Caracterización completa de las líneas celulares troncales pluripotentes:

i. Test de siete marcadores de pluripotencia por Inmunofluorescencia, RT-PCR o/y citometria. ii. Diferenciación in vitro: Ensayo de Embryoid body EBs iii. Diferenciación in vivo: generación de Teratomas en ratones inmunodeprimidos. iv. Caracterización citogenética, Cariotipo (bandeo-G) y/o Cariotipo espectral (SKY). v. Genotipado: Análisis qPCR de alteraciones frecuentes en hPSCs vi. Test de micoplasma vii. Identificación celular: Huella genética por análisis de Microsatelites /STR de las células de origen. Expansión de una línea celular Pluripotente Criopreservación

Además, se ofrecen servicios adicionales y servicios a medida, para dar mayor asistencia al investigador: Promoción de la investigación básica con hPSC para el estudio de enfermedades. Desarrollo de nuevas metodologías asociadas a la generación, cultivo y caracterización de hPSC. Organización de actividades docentes con hPSC para investigadores y estudiantes.

Consultar web del Banco Nacional de Líneas Celulares (ISCIII).

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## UNIDAD DE BIOINFORMÁTICA DEL IPBLN: CIENCIA DE VANGUARDIA EN EL PTS.

**Eduardo Andrés-León.**

Unidad de Bioinformática, Instituto de Parasitología y Biomedicina  
"López-Neyra". Consejo Superior de Investigaciones Científicas. IPBLN-CSIC  
*Correspondencia: eandres@ipb.csic.es*

*Modalidad: Oral*

La Unidad de Bioinformática del Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra" (IPBLN) se creó en 2015 con el principal objetivo de poner a disposición de los grupos de investigación las tecnologías más punteras para así promover una investigación de excelencia. Por consiguiente, este servicio da respuesta a la creciente necesidad del desarrollo de herramientas bioinformáticas capaces procesar la ingente cantidad de datos resultantes de experimentos de "*high throughput*" (salida masiva de datos) y convertirlos en conocimiento biológico útil.

Actualmente, centramos nuestra actividad en proporcionar soporte analítico a los grupos de investigación del IPBLN, así como a otras entidades localizadas en el Parque Tecnológico de la Salud de Granada (PTS). El PTS es un enclave privilegiado para fortalecer la cooperación e interacción traslacional, donde tienen cabida multitud de grupos de investigación dentro del sector bio-sanitario, académico y empresarial. Asimismo, prestamos servicio a centros de investigación del ámbito nacional e internacional, entre ellos, podemos destacar a la UGR, GENyO, EEZ, IBIS, CBM, CNIO, CNIC, Hospital Clínico San Carlos, Vall d'Hebron o el Imperial College de Londres.

La Unidad de Bioinformática cuenta con personal altamente cualificado, con cerca de 20 años de experiencia en centros de investigación de excelencia nacional como el CNB o el CNIO. Su labor en los proyectos abarca diversos análisis, como son los estudios de transcriptómica mediante la interpretación de perfiles de expresión génica procedentes de microarrays o RNA-seq, así como análisis de expresión de miRNAs (miRNA-seq) o RNA circulares (circRNA-seq) y su implicación en la regulación génica. Otros

procedimientos demandados son: el análisis de sitios de unión de proteínas a DNA (Chip-seq) y la identificación de mutaciones en secuencias codificantes de DNA (WES).

Nuestra unidad, en colaboración con los investigadores, es capaz de desarrollar protocolos de análisis específicos [1] para cada proyecto de forma individualizada, o adaptar los existentes cuando se requiere [2], para obtener siempre resultados de elevado impacto. De esta forma, se ofrece un trato personalizado con un enfoque integral de la línea de investigación, asesorando desde el diseño experimental inicial hasta la obtención final de resultados relevantes.

En estos momentos, uno de nuestros intereses es difundir nuestra cartera de servicios y ponerla a disposición de las entidades que conforman el PTS.

Más información en: <http://www.ipb.csic.es/servicios/Bioinformatica/index.html>

#### **Referencias:**

[1] Andres-Leon, E. and A.M. Rojas (2019). "miARma-Seq, a comprehensive pipeline for the simultaneous study and integration of miRNA and mRNA expression data." *Methods* 152: 31-40.

[2] Lopez-Jimenez, E. and Andres-Leon E (2018). RNA sequencing and Prediction Tools for Circular RNAs Analysis. *Adv Exp Med Biol* 1087: 17-33

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## UNIDAD DE PROTEÓMICA IPBLN: TECNOLOGÍA Y APLICACIONES

**Lario A(1), Longobardo MV(1), Sancho J(2)**

(1) Unidad de Proteómica IPBLN, CSIC.

(2) Departamento de Biología Celular e Inmunología, IPBLN, CSIC.

*Correspondencia: alario@ipb.csic.es*

*Modalidad: Oral*

La Unidad de Proteómica (UP) del Instituto de Parasitología y Biomedicina “López-Neyra”, situado en el Parque Tecnológico de la Salud (PTS) está equipada con una Plataforma de Espectrometría de Masas consistente en un espectrómetro MALDI TOF/TOF, un nano-LC acoplado a un espectrómetro electrospray-trampa de iones y un colector de fracciones LC-MALDI, además de un equipo de cromatografía líquida, un equipo de electroforesis en gel, un picador de geles y un digestor automático, entre otros equipos auxiliares.

La UP del IPBLN forma parte de ProteoRed del Instituto de Salud Carlos III, dentro de la Plataforma de Recursos Biomoleculares y Bioinformáticos (PRB3).

La Unidad fue creada en 2004 con el objetivo de proporcionar soporte tecnológico en el análisis y caracterización de proteínas y otras biomoléculas, mediante el uso de la espectrometría de masas, la electroforesis en gel y la cromatografía en columna. Actualmente forman parte de la Unidad dos licenciados en ciencias químicas y un doctor como coordinador científico.

Las diferentes prestaciones se ofrecen a Investigadores de Centros y Entidades de titularidad tanto pública como privada, contando con una cartera de clientes de unos 50 grupos de investigación.

Entre los servicios que se ofrecen, destacar:

- Determinación de masas moleculares (MW) de biomoléculas (alta y baja resolución).

- Identificación de proteínas mediante huella peptídica (PMF) y fragmentación (PFF) con MALDI-TOF/TOF.



## *PRESTACIÓN DE SERVICIOS CIENTÍFICOS EN CENTROS DEL PTS577*

- Identificación de mezclas de proteínas con nano-LC acoplada a espectrometría de masas en tándem (nLC-MS/MS).
- Caracterización de modificaciones postraduccionales (PTM) con MALDI-TOF/TOF y nLC-ESI-IT.
- Separación de proteínas en minigeles mediante electroforesis monodimensional (SDS-PAGE).
- Cromatografía líquida en columna de afinidad, exclusión molecular, intercambio iónico y fase reversa.
- Cuantificación de proteínas por fluorescencia.
- Búsquedas en bases de datos de proteínas a partir de datos de masas y masas en tándem.
- Asesoramiento y asistencia técnica en diseños experimentales de análisis proteómicos.

La Proteómica es el estudio y caracterización conjunto de proteínas que son expresadas por el genoma en unas condiciones determinadas y en un momento dado (proteoma). El análisis de este ha experimentado un gran avance en los últimos años gracias a la secuenciación completa de un número elevado de genomas (el humano, entre ellos) y al desarrollo tecnológico y de herramientas bioinformáticas que permiten analizar una gran cantidad de información en poco tiempo.

### **APLICACIONES DEL ANÁLISIS PROTEÓMICO**

- Búsqueda e identificación de biomarcadores para el diagnóstico de enfermedades.
- Identificación de microorganismos con MALDI-TOF.
- Análisis de expresión diferencial de proteínas.
- Análisis de PTMs: glicosilaciones, acetilaciones, fosforilaciones, para conocer mejor la función de las proteínas o saber si están asociadas a determinadas patologías.
- Caracterización de biofármacos.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **PLATAFORMAS DE SOPORTE CIENTÍFICO-TÉCNICAS DEL IBS.GRANADA**

**Muñoz de Rueda P (1), Carazo Gallego A (1), Comino AM (2),  
Molina Molina J (1), Morales Santana S (1), Moreno S (1),  
Quiles R (2)**

(1) Unidad Científico Técnica: Laboratorios de Investigación, ibs.GRANADA

(2) Unidad Científico Técnica: Animalario, Cirugía Experimental

*Correspondencia: palomalancha@ibsgranada.es*

*Modalidad: Oral*

La actividad investigadora del ibs.GRANADA precisa de infraestructuras que dan soporte a los investigadores para la realización de los proyectos de investigación y los ensayos clínicos que se realizan en el Instituto. El objetivo es que las plataformas sirvan de soporte técnico y sean estructuras autofinanciables con los servicios que prestan a los investigadores y estén destinadas a facilitar y apoyar la investigación de los diferentes grupos del Instituto, así como la traslación de resultados. Estas Plataformas no solo dan asesoramiento y servicios a la comunidad del ibs.GRANADA, sino que también tienen su oferta tecnológica abierta a cualquier institución pública o privada externa.

El ibs.GRANADA consta de 13 Plataformas Tecnológicas que se localizan en los Hospitales San Cecilio y Virgen de las Nieves, Centro de Investigación Biomédica de la Universidad de Granada y Escuela Andaluza de Salud Pública.

Estas Plataformas son: 1. Biobanco y registro de enfermedades; 2. Modelos animales y cirugía experimental; 3. Cultivos celulares; 4. Producción celular-salas GMP ; 5. Genómica; 6. Proteómica; 7. Bioinformática; 8. Imagen Celular; 9. Citometría; 10. Cromatografía y análisis químicos; 11. Laboratorio trastornos movimiento; 12. Ensayos Clínicos; 13. Innovación y Transferencia de Tecnología.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## UNIDADES DE APOYO A LA DOCENCIA E INVESTIGACIÓN DEL CENTRO DE INSTRUMENTACIÓN CIENTÍFICA EN EL PTS.

**Nieto A, Santos A, Fernández A, Ibañez S, Peñalver JJ, Tassi M, Ortiz G, Entrena JM.**

Centro de Investigaciones Biomédicas/Centro de Instrumentación Científica.

Avda Conocimiento s/n 18016 Armilla.

*Correspondencia: anieto@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

El Centro de Instrumentación Científica (CIC) perteneciente a la Universidad de Granada proporciona soporte instrumental a la investigación científica y técnica, así como asesoramiento científico sobre técnicas experimentales. Dispone de recursos técnicos y humanos altamente especializados, ofertando estos servicios tanto a instituciones públicas como privadas. Una de las sedes es el Centro de Investigaciones Biomédicas, situado en el Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, donde se encuentran varios servicios relacionados con las ciencias biosanitarias.

Así, existe una Unidad de Análisis de Alimentos enfocada al análisis químico de macro y micronutrientes que permiten la caracterización de muestras en base a su composición proximal (agua, cenizas, proteínas y materia grasa total).

El servicio de Biología Fundamental cuenta con 3 unidades en el PTS: Radiología Experimental, Citometría de Flujo y Bioanálisis. La primera de estas unidades da soporte a aquellos grupos de investigación que requieren el uso de radiaciones ionizantes o el empleo de compuestos químicos marcados con radioisótopos. La unidad está dotada con un irradiador biológico gamma y un equipo de Rayos X capaz de proporcionar haces de fotones de energía variable, útiles para la irradiación y para la calibración dosimétrica. La Unidad de Citometría se encarga del análisis en célula única con decenas de parámetros simultáneos (fluorescencias, tamaño y

complejidad). Cuenta con 3 citómetros analizadores en autoservicio y un sorter (4 poblaciones simultáneas y 12 parámetros/célula). También contará con un analizador para 20-50 parámetros simultáneos. En la Unidad de Bioanálisis se realizan determinaciones de parámetros bioquímicos y hematológicos sanguíneos. Así mismo, cuenta con un equipo de resonancia magnética nuclear animal de 7 teslas facilitando el estudio in vivo de multitud de procesos biológicos y fisiopatológicos incluida la espectroscopía que permite caracterizar el perfil metabólico en organismos vivos.

El servicio de Microscopía se encarga de la preparación de muestras para ser observadas mediante microscopía óptica convencional, fluorescencia, láser confocal y microscopía electrónica. Se proporciona acceso a los diferentes equipos de microscopía e histología tanto en autoservicio como con apoyo técnico, para la realización de estudios con marcadores en 2 ó 3 dimensiones, incluyendo experimentos de célula viva.

La Unidad de Experimentación Animal permite alojar diferentes especies de roedores y a conejos, cumpliendo con la legislación en materia de experimentación y protección animal. Cumple con los más estrictos criterios de control sanitario y cuenta con un equipamiento puntero para el alojamiento así como para la limpieza y esterilización de todo el material que entra en contacto con los animales. En la Unidad de Análisis de Comportamiento Animal, se realizan modelos murinos que mimetizan patologías, y estudios de fenotipaje conductual y comportamental en ratón.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## CITOMETRÍA DE FLUJO DE ÚLTIMA GENERACIÓN AL SERVICIO DEL INVESTIGADOR

**Ortiz-Ferron, Gustavo**

Unidad de Citometría de Flujo. CIC, Sede CIBM. Universidad de Granada.

*Correspondencia: goferron@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Presentación del servicio de citometría de Flujo en investigación Bio-médica y Biológica. La Citometría de Flujo es una tecnología muy potente que obtiene información de cada célula que es interrogada por el láser/es (single cell technology). Esta tecnología capaz de procesar varios miles de eventos (ej células) por segundo y ver célula por célula sus características de tamaño y complejidad y fluorescencia (con sondas determinadas o la fluorescencia intrínseca). Según la(s) sonda(s) fluorescentes utilizadas o la propia naturaleza de la célula (si tiene autofluorescencias por ejemplo) podremos obtener información de su estado y procesos biológicos. Fenotipajes, detección de ROS, flujo de iones (ej liberación de calcio intracelular), viabilidad, apoptosis, proliferación celular, potencial de membrana, mRNA, ciclo celular, FISH, detección de proteínas fluorescentes (eGFP, YFP, CFP, etc) , detección y cuantificación de bacterioplankton y fitoplankton, son algunas de las aplicaciones de esta tecnología. En principio cualquier partícula de un tamaño determinado y/o cierta intensidad de fluorescencia puede ser detectada por citometría. La Unidad de Citometría de Flujo del CIC en su sede del CIBM, cuenta con 3 citómetros analizadores disponibles en autoservicio 24/7 con hasta 8 parámetros simultáneos. La próxima adquisición, ya en proceso, de un analizador de alta capacidad (20 a 50 parámetros) que ampliará la capacidad de la unidad de manera muy significativa. El servicio también cuenta con un citómetro separador que permite la separación de hasta 4 poblaciones simultáneamente en condiciones de asepsia para cultivar las células o recogerlas para hacer biología molecular por ejemplo. Este citómetro con capacidad de medida simul-

582 *PRESTACIÓN DE SERVICIOS CIENTÍFICOS EN CENTROS DEL PTS*

tánea de 12 parámetros tiene prevista una ampliación con un láser extra próximamente.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **CARTERA DE SERVICIOS DEL BIOBANCO EN RED DEL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA (SSPA)**

**Rejón JD1, Berenguel MM1, De Alava E1, Fernández-Herrera MD1, García-Lora A1, García-Rojo M1, Hortas-Nieto ML1, Luque-Barona R1, Medina M1, Rodríguez-Maresca M1.**

1 Biobanco en Red del Sistema Sanitario Público de Andalucía

*Correspondencia: juand.rejon@juntadeandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

Introducción: El Biobanco en Red del SSPA es una iniciativa de la Consejería de Salud que nace con el fin de promover la investigación biomédica y proteger los derechos de los ciudadanos donantes de muestras para investigación. El Biobanco funciona como una plataforma de apoyo a la investigación especializada en la obtención, procesamiento y almacenamiento de muestras biológicas humanas y sus datos asociados prestando así un servicio público para atender las necesidades de los investigadores. Objetivo: El objetivo del Biobanco es ofrecer a los usuarios las mayores y mejores opciones de productos sanguíneos o derivados, tejidos y sustancias o muestras biológicas de origen humano, tanto para uso asistencial como de investigación. Cartera de Servicios: Se fundamenta en cinco pilares: a) Provisión de muestras y datos asociados: El Biobanco ofrece todo tipo de muestras humanas y datos de enfermedad y de salud para investigación, en el formato que el investigador especifique, con requisitos de calidad y conservación. El Biobanco dispone de un stock aproximado de 900.000 muestras y de herramientas que le permiten obtener muestras siguiendo los requisitos específicos de los investigadores (Registro Andaluz de Donantes de Muestras para Investigación Biomédica de Andalucía, circuitos de recogida prospectiva y Red Nacional de Biobancos). b) Procesamiento de muestras: El Biobanco dispone de laboratorios multidisciplinares, gestionados por procesos en base a criterios de calidad, seguridad y trazabilidad. Esto le permite ofrecer servicios de biología molecular, caracterización fenotípica, análisis citogenético, cultivos celulares (derivación, expansión y

diferenciación), estabilización de muestras en diferentes formatos, control de calidad de muestras y experimentación animal. c) Preservación y custodia de muestras: El Biobanco dispone de instalaciones para la preservación y custodia de muestras biológicas equipadas con la infraestructura y los controles necesarios que garantizan la integridad, seguridad y trazabilidad de las muestras. d) Asesoramiento y formación: El Biobanco ofrece asesoramiento y formación en el manejo de muestras biológicas humanas para investigación, en organización de Biobancos y en cualquier competencia metodológica relacionadas con la cartera de servicios. Disponemos de una cartera de cursos. e) Servicios a medida: El Biobanco ofrece cualquiera de sus servicios de forma personalizada con el fin de adaptarse a las necesidades de los proyectos de investigación. Para garantizar la calidad de sus servicios el Nodo Coordinador del Biobanco se encuentra acreditado por la Norma ISO 9001:2015 y participa en programas de control de calidad externos que le permiten la estandarización y normalización de procedimientos. Conclusión: El Biobanco dispone de una cartera de servicios amplia y versátil capaz de ajustarse a las necesidades de cada proyecto de investigación. Más información en: [www.juntadeandalucia.es/salud/biobanco](http://www.juntadeandalucia.es/salud/biobanco)



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **PRESENTACIÓN DE UNA COLECCIÓN DE MUESTRAS ONCOHEMATOLÓGICAS PEDIÁTRICAS DEL NODO PROVINCIAL DE JAÉN DEL BIOBANCO DEL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA**

**Robles Almazán M, Barberán Aceituno C2, Ligeró Martín G6,  
López García RM2, Peláez Pleguezuelos I3, Vílchez Pérez JS3,  
Ramírez Tortosa CL5, Solórzano Mariscal R4, Gentil Jiménez  
MA4, Cantero González C4, Martín Salvago MD4, Luque  
Barona R2, 4.**

1 Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario de Jaén. 2 Nodo Provincial de Jaén, Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía, Complejo Hospitalario de Jaén 3 Unidad de Gestión Clínica de Oncohematología Pediátrica, Complejo Hospitalario de Jaén. 4 Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario de Jaén. 5 Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica, Hospital Universitario San Cecilio, Granada. 6 Nodo Coordinador del Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía  
*Correspondencia: gertrudis.ligeró@juntadeandalucia.es*

*Modalidad: Póster*

Introducción: El Nodo Provincial de Jaén (NPJ) del Sistema Sanitario Público de Andalucía, tiene activo desde el año 2014 un consolidado circuito hospitalario en colaboración con el Servicio de Oncohematología Pediátrica del Complejo Hospitalario de Jaén (CHJ). Esto ha permitido aumentar la captación de donantes debido a que es el médico clínico quién informa y explica el consentimiento informado de biobanco (CIBB) directamente al paciente, siendo actualmente el reclutamiento de donantes prácticamente de la totalidad de los tumores infantiles tratados en este hospital, tanto de neoplasias hematológicas como sólidas. Objetivos: 1 Dar a conocer la existencia y el buen funcionamiento de este circuito hospitalario en el CHJ. 2 Ofrecer la posibilidad de atender solicitudes relacionadas, tanto a través del stock de muestras conservadas en el NPJ

y/o mediante recogida prospectiva. Materiales y métodos: En todos los casos de tumores infantiles que van a ser tratados en el CHJ, el médico clínico explica en consulta a los tutores legales qué es el NPJ y les ofrece la posibilidad de ser donante. Una vez firmado el CIBB, enfermería extraerá de cada donante un tubo de K3EDTA y un tubo con gel separador, de los que se obtendrán varias alícuotas de plasma, suero y sangre fracción celular, que serán conservadas en el NPJ a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su distribución. En el caso de tumores sólidos en los que exista tejido excedente de diagnóstico, éste será conservado en fresco y/o con criopreservante y de forma pareada (tumoral y sano), a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Resultados: En la actualidad contamos con un singular stock de muestras de tumores infantiles: 775 muestras de tumores malignos hematológicos (82 % de leucemias y 18 % de linfomas) y 760 muestras de tumores malignos sólidos (7.3 % de neuroblastoma, 3.3 % de retinoblastoma, 16.3 % de tumores de células germinales, 30.4 % de tumores del sistema nervioso central, 8.8 % de tumores osteogénicos, 16 % de tumores de partes blandas y 15.2 % de tumores raros). Conclusiones: 1 Gracias a la colaboración del médico clínico, la captación de donantes ha aumentado hasta ser prácticamente la totalidad de los tumores infantiles tratados en el CHJ, tanto hematológicos como sólidos. 2 Poseer un stock de muestras de tumores infantiles permite al NPJ cubrir solicitudes relacionadas en un plazo menor de tiempo. 3. Disponer de un circuito activo y consolidado que permite la recogida de prácticamente la totalidad de los tumores infantiles tratados en el CHJ, facilita y acelera la recogida prospectiva de este tipo de muestras.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **IDENTIFICACIÓN DE CADÁVERES EN EL TERRITORIO DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA PERTENECIENTES A PERSONAS DESAPARECIDAS DURANTE LA GUERRA CIVIL Y LA POSGUERRA**

**Saiz M (1), Gálvez X (1), Lorente JA (1,2), Álvarez JA (1)**

(1) Laboratorio de Identificación Genética, Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Antropología Física, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Av Investigación 11, 18016, Granada (2) GENYO. Centro de Genómica e Investigación Oncológica: Pfizer / Universidad de Granada / Junta de Andalucía, PTS Granada, Avenida de la Ilustración 114 | PTS | 18016 Granada | Spain

*Correspondencia: mariasaiz85@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

La Consejería de la Presidencia, Administración Pública y de la Memoria Democrática firmó en 2016 un convenio para que la Universidad de Granada fuese el centro público y único para la realización de los análisis de identificación genética de las víctimas reconocidas de modo específico muy recientemente por la Ley 2/2017, de 28 de marzo, de Memoria Histórica y Democrática de Andalucía, así como para la gestión y mantenimiento de la pertinente base de datos.

Estimaciones de la propia Junta de Andalucía a través de la Dirección de Memoria Democrática han establecido un total de 614 fosas comunes en 359 municipios con un total de 47.000 víctimas. El Laboratorio de Identificación Genética de la Facultad de Medicina es el encargado de realizar la identificación de todas esas víctimas.

Desde el laboratorio se procede a la extracción de ADN de los restos óseos, optimizando la técnica para la obtención de la máxima cantidad de material genético posible y de la mejor calidad posible. A continuación,

se realiza la cuantificación de las muestras por PCR a tiempo real con el fin de determinar no sólo la cantidad de ADN que hay en la muestra, sino también el índice de degradación que presenta el ADN. Según los datos obtenidos, se procede a la amplificación de las muestras mediante kits comerciales para la caracterización de los individuos mediante el estudio de una batería de STRs autosómicos. Habida cuenta de las relaciones de familiaridad existentes, en algunos casos se precisan estudiar un conjunto importante de marcadores genéticos incluyendo ADN mitocondrial y marcadores de cromosomas sexuales.

En las fases iniciales de este proyecto, se realizó un estudio analítico de una batería de muestras que nos permitió establecer un árbol de decisiones en base a los resultados obtenidos en la cuantificación de las muestras.

Una vez completado el análisis de los restos óseos, se procede a la comparación de los perfiles obtenidos con los perfiles genéticos de los familiares que han indicado a priori que tienen un familiar en la fosa común estudiada.

Hasta la fecha, se han abierto 28 casos, cada uno relacionado con una actuación sobre una fosa común de los cuales se han cerrado 18. En total se dispone de 384 muestras de familiares y 433 restos óseos. Se han logrado identificar individuos de 5 de las fosas comunes estudiadas.

Todos los perfiles genéticos, tanto de restos óseos como de familiares; que no han podido ser identificados se almacenan en una base de datos de perfiles genéticos. A medida que aumente el número de perfiles genéticos almacenados en la base datos, se observará como de forma progresiva aumenta el número de identificaciones positivas.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **FUNDACION MEDINA NATURAL PRODUCTS LIBRARIES AND FOLLOW-UP SERVICES FOR DRUG DISCOVERY AND BIOTECHNOLOGY**

**Tormo JR, Vicente F, Reyes F and Genilloud O.**

Fundacion MEDINA Avda Conocimiento 34, 18016 Armilla Granada, SPAIN

*Correspondencia: jose.tormo@medinaandalucia.es*

*Modalidad: Oral*

MEDINA is engaged in the discovery of novel small molecule natural products, drug candidates and new biomarkers with Pharma and Biotech companies and academic research groups worldwide.

MEDINA owns one of the most chemically diverse Natural Products Libraries (200.000 samples) and the largest Industrial Microbial Collections (190.000 strains) with a longstanding, successful track record in delivering novel drug candidates for development as pharmaceuticals:

- Extracts from a large diversity of well-identified microbial strains in a variety of fermentations formats and conditions.
- Ready to use extracts in 96 well format with complex compound mixtures and enriched fractions including a module of 8.000 extracts with demonstrated antibacterial and/or antifungal properties.
- Compatible with the broadest range of biochemical and phenotypic assays.
- Built from the world's largest Microbial Collection: subset of the most diverse bacteria and fungi selected from our 190.000 microbial strains.
- Organized in different modules according to the geographical source, ecology and taxonomy of the microbial strains.
- New approaches to unlock microbial secondary metabolism.

Our team has solid industry experience in project management and unique expertise in small molecule discovery services including natural products chemistry and microbiology, high throughput screening, cell biology, early ADME-Safety, as well as a strong analytical chemistry platform for bioanalysis and metabolomics.

590 *PRESTACIÓN DE SERVICIOS CIENTÍFICOS EN CENTROS DEL PTS*

We are currently offering tailor made integrated drug and biomarker discovery programs in microbiome, infectious diseases (including tuberculosis and parasitic diseases), cancer and neurodegeneration.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

**PLATAFORMAS  
CIENTÍFICO-TECNOLÓGICAS DE GENYO:  
APOSTANDO POR LA INVESTIGACIÓN DE  
EXCELENCIA**

**E de Santiago, J F Díaz-Cuéllar, L J Martínez-González, P  
Carmona-Sáez, O Santiago, R Marrero-Díaz, M  
Muñoz-Escalona.**

GENYO. Centro Pfizer, Universidad de Granada, Junta de Andalucía de  
Genómica e Investigación Oncológica. Av. Ilustracion, 114 – PTS – 18016  
Granada

*Correspondencia: esperanza.santiago@genyo.es*

*Modalidad: Póster*

El Centro de Genómica e Investigación Oncológica (GENyO) es un centro de investigación de excelencia sobre la base genética de enfermedades complejas. Gran parte de la actividad de investigación se basa en el uso de tecnologías de alto rendimiento para el análisis de este tipo de patologías.

Las Unidades de GENyO, proporcionamos un enfoque holístico de los proyectos, que comienza con un asesoramiento personal para el diseño experimental, crecimiento de cultivos celulares (Cultivos), caracterización, localización y aislamiento de eventos en muestras (Microscopía y Citometría), extracción de las mismas (Servicios Generales), aplicación de tecnologías de alto rendimiento para el estudio de las bases genéticas de dichos eventos (Genómica), y análisis de los datos ómicos provenientes de NGS, citometría de masas, microarrays, etc. de cada una de las Unidades (Bioinformática).

Cultivos Celulares posee instalaciones de nivel de bioseguridad 2 y el equipamiento necesario para dar asistencia a todo aquel que quiera realizar trabajos con todo tipo de células; así como la posibilidad de realizar una gran variedad de técnicas, que permitan el estudio y caracterización detallada de las diferentes líneas celulares.

Citometría está enfocada a la aplicación de diferentes técnicas de citometría de flujo, masas e imagen, que permiten la caracterización, identificación y aislamiento de poblaciones celulares y material biológico de diferente origen. Cuenta con dos citómetros de análisis, dos sorter, un citómetro de imagen y un citómetro de masas. Esta plataforma es la única en España capaz de caracterizar hasta cincuenta parámetros en una única célula.

Microscopía centra su actividad en la aplicación de diferentes técnicas avanzadas de microscopía de epifluorescencia, láser confocal, TIRF y microdissección por captura láser. Asimismo, proporciona soporte técnico en el procesamiento y el análisis de imagen microscópica.

Servicios generales recoge muestras procedentes de cultivos, citometría, microscopía o directamente muestras clínicas. Cuenta con técnicas robotizadas de extracción de ácidos nucleicos y proteínas, indispensables para una caracterización estricta de la muestra.

Genómica responde a las necesidades de los investigadores proponiendo una amplia gama de tecnologías escalables desde una única muestra a millones de ensayos distintos. Centramos nuestra labor en el estudio del Genoma Humano, con tres enfoques distintos: estructura, expresión y regulación del mismo, ofreciendo soluciones para amplificar muestras (PCR, rtPCR, dPCR), control de calidad, microarrays (iSCAN, OpenArray), Secuenciación (Sanger, NGS).

Bioinformática tiene una amplia experiencia en el manejo y análisis de datos-ómicos, centrandó sus principales líneas de trabajo en el análisis e interpretación de datos de secuenciación masiva y plataformas de arrays y el desarrollo de nuevos métodos computacionales para el análisis integrado de datos-ómicos y la extracción de su información.



# 13. MEDICINA TRASLACIONAL

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## CONVIERTIENDO CÉLULAS MADRE EN UN MEDICAMENTO: ALOFISEL COMO EJEMPLO DE ÉXITO TRASLACIONAL EN AUTOINMUNIDAD

**Delgado M, Gonzalez-Rey E**

Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, IPBLN-CSIC, PTS  
Granada

*Correspondencia: mdelgado@ipb.csic.es*

*Modalidad: Oral*

Durante décadas se ha tratado de aprovechar la capacidad pluripotente de las células madre en medicina regenerativa, inicialmente con células de origen embrionario, y posteriormente con células aisladas de tejidos adultos, principalmente de origen mesenquimal, convirtiéndose en un campo puntero en investigación traslacional. Sin embargo, la reciente identificación de una nueva propiedad inherente en células madre adultas ha venido a revolucionar significativamente este campo. En colaboración con la empresa biotecnológica Cellerix/Tigenix, nuestro grupo realizó varios descubrimientos que ampliaron la aplicabilidad terapéutica de estas células hacia enfermedades inflamatorias y autoinmunes y aceleraron la puesta en el mercado de un medicamento basado en terapia celular avanzada. 1. Diseñamos un método de aislamiento y expansión a gran escala de células

madre derivadas de tejido adiposo humano. 2. Descubrimos que, además de su capacidad pluripotente, estas células tenían una potente acción anti-inflamatoria e inmunomoduladora y eran capaces de inducir tolerancia inmunológica a varios niveles. 3. Encontramos que podíamos reducir la severidad clínica de la enfermedad autoinmune en varios modelos experimentales de artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. 4. Demostramos que el tratamiento se podía realizar con células alogénicas de un donante no relacionado con el paciente a tratar, lo que convertía a esta terapia celular en un medicamento listo para usar. En base a estos resultados, Tigenix generó dos productos terapéuticos con células madre alogénicas llamados CX601 y CX611 que han sido desarrollados a nivel clínico. CX601 fue autorizado en Marzo de 2018 por la Agencia Europea del Medicamento con el nombre de Alofisel para el tratamiento de una de las complicaciones más severas en los enfermos de Crohn, las fistulas complejas, siendo el primer tratamiento con células madre alogénicas comercializado en Europa. Alofisel está además en desarrollo clínico en Estados Unidos en vistas a su aprobación por la FDA, y acaba de recibir el premio Galeno Italia en la categoría de Terapias Avanzadas, considerado officiosamente el Premio Nobel en investigación Farmacéutica. El otro producto, CX611 ha sido utilizado en un ensayo clínico Fase IIa/b para el tratamiento de enfermos con artritis reumatoide refractarios a las terapias actuales, con resultados muy prometedores, y está en desarrollo clínico (Fase IIa/b) para el tratamiento en pacientes con sepsis causada por infección respiratoria. Nuestros hallazgos han hecho, no solo que se extienda el uso terapéutico de células madre derivadas de adiposo a enfermedades con base inmunológica, sino que se puedan usar como terapia celular “off-the-shelf”, lo que va a suponer una expansión de este tipo de tratamiento a otras patologías para las que su comercialización no ha sido de momento autorizada. En esta presentación, haremos un resumen de la trayectoria de desarrollo preclínico y traslacional de esta invención.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## EVALUATION OF THE ALKALINE PHOSPHATASE IN EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY AS A PREDICTIVE SERUM MARKER

**Dieguez C, Martín JL, Jimenez- Luna C (1), Gonzalez-Ramirez AR (2), Dieguez E (3), Prados J (1), Caba O (1)**

Department of Gastroenterology, San Cecilio University Hospital, Granada 18012, Spain; Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Biomedical Research Centre (CIBM), University of Granada, Spain.

(1) Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Biomedical Research Centre (CIBM), University of Granada, Spain. Biosanitary Institute of Granada (ibs.GRANADA), Andalusian Health Service (SAS) – University of Granada, Spain. Department of Human Anatomy and Embryology, University of Granada, Spain.

(2) Fundacion de Investigación Biosanitaria Alejandro Otero. FIBAO. Granada, Spain. Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.Granada), Granada 18012, Spain.

(3) EURISTIKOS Excellence Centre for Paediatric Research, University of Granada, Spain; Department of Paediatrics, School of Medicine. University of Granada, Spain

*Correspondencia: cardiecas@hotmail.es*

*Modalidad: Póster*

**Introduction** The development of exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in patients with chronic pancreatitis (CP) entails an increase in the morbidity associated with a higher risk of malnutrition if it is not established the permanent substitutive enzymatic treatment. Nevertheless, there is no ideal diagnostic method and not all of them are available in the health centers. The aim of this study is to search for clinic and/or analytic parameters able to predict the development of IPE. **Material and Methods** This is a retrospective study carried out in CP patients. The CP diagnosis was performed by imaging tests (mainly endoscopic ultrasonography) or histological samples. The IPE diagnosis was established through fecal elastase.

The following clinic and analytic variables were carried out: sex, oncological background, etiology, smoking, alcohol, diagnostic test, stages, type of diabetes, complications, pseudocyst, abscess, biliary stenosis, duodenal stenosis, splenic portal thrombosis, abdominal pain, diarrhea, cardiovascular events, body mass index, re-entry, pancreatitis exacerbation, cholangitis, endoscopic/surgical treatment, analgesic treatment, KREON, oral antidiabetic drugs/insulin therapy, statins/fibrates, age, glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), total proteins, albumin, somatomedin C, cholesterol, triglycerides, iron, ferritin, transferrin, vitamin D, parathormone (PTH), calcium, phosphorus, magnesium, bilirubin, transaminases (GOT), alkaline phosphatase, gamma glutamyl transpeptidase (GGT), creatinine, C reactive protein (CRP), hemoglobin, lymphocytes and platelets. Results: A total of 50 patients were included with an average age of 54.82, being the sex distribution 41 men and 9 women. 60% of the study subjects (30) had EPI. In the logistic regression model were included those variables that, being applied to the bivariate analysis together with the exocrine pancreatic insufficiency (EPI), were statistically significant and have been considered of greater significance in the development of EPI, specifically: prealbumin (p 0.005), magnesium (p 0.030), alkaline phosphatase (p 0.001) and glycated hemoglobin (p 0.007). The variable alcohol habit was also included, considering that it is the main cause of chronic pancreatitis. Nonetheless, although it is a relevant variable, it was not predictive of the development of EPI. After applying the logistic regression model, the variables prealbumin and magnesium lost their statistic significance. In the final model, only the variables alkaline phosphatase (p = 0.049) and glycated hemoglobin were statistically significant (p = 0.017), being good predictors of the risk of developing EPI. For each unit the alkaline phosphatase rises, the risk of developing EPI increases 0.025. For each unit the HbA1c rises, the risk of developing EPI increases 0.876. Conclusions: Alkaline phosphatase might be a good predictor of EPI, not has been described before in previous studies.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## PHARMAMEL SL.: EMPRESA SPIN OFF DE LA UGR CON PROYECCIÓN INTERNACIONAL

**Escames G; Acuña-Castroviejo D**

Centro de Investigación Biomédica, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud,  
Universidad de Granada, Avda. del Conocimiento s/n, 18016 Granada (Spain)

*Correspondencia: gescames@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

Pharmamel SL es una empresa biotecnológica surgida en el seno de la Universidad de Granada a través del programa Spin-Off. Nace en el año 2014, pero su historia se remonta muchos años atrás. Desde principios de los años 90, vengo realizando mi investigación en el campo de la melatonina, envejecimiento celular y su aplicación en distintos ámbitos entre ellos la piel. Pharmamel pone al servicio de la sociedad la investigación llevada a cabo en mi Grupo de Investigación. Se trata de una empresa que nace para explotar diferentes productos de aplicación tópica de melatonina de venta en farmacias y parafarmacias. Los productos de Pharmamel SL se comercializan primero a nivel nacional, estando presente prácticamente en todas las farmacias de España, para posteriormente iniciar la internacionalización. En la actualidad, Pharmamel está presente en Andorra, Italia, Portugal, Argentina, Chile, Uruguay, Paraguay, y Colombia, y actualmente está pendiente de la firma con los distribuidores para los países árabes como Líbano, Jordania y Arabia Saudí. A lo largo de estos años, Pharmamel a participado en numerosos proyectos de investigación y ha sido beneficiada por el programa CDTI Neotec y financiación de ENISA. Tras la investigación realizada por Pharmamel se han desarrollado nuevos productos como la crema facial MEL13 Premium, así como una crema para tratar patologías de la piel, MEL 13 Health. En la actualidad, se están en desarrollo nuevos productos para el cuidado de la piel que se irán poniendo en el mercado conforme se finalicen. Además, se va a iniciar en ensayo clínico en 20 pacientes de cáncer de cabeza y cuello para prevenir

la radiodermatitis. Asimismo, se va a iniciar otro ensayo clínico en pacientes con úlceras de presión en el hospital la Paz de Madrid

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## LA RESPUESTA DE REACTIVIDAD AL SABOR COMO MARCADOR PSICOBIOLOGÍCO EN TRASTORNOS ALIMENTARIOS.

**García-Burgos, D.**

Departamento de Psicobiología, Instituto de Neurociencias Federico Olóriz,  
Universidad de Granada, España.

*Correspondencia: davidgb@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

En el marco de los trastornos alimentarios, existe una necesidad creciente de disponer de métodos más eficaces para su detección y diagnóstico. Para ello, es crucial desarrollar marcadores que permitan superar los problemas de validez de las clasificaciones diagnósticas actuales; ilustrados por el elevado porcentaje de entrecruzamiento diagnóstico entre subtipos de anorexia nerviosa (AN) y bulimia nerviosa (BN), la inestabilidad diagnóstica o la superposición de síntomas (e.g., la preocupación por el peso corporal o la alimentación restrictiva).

Nuestra línea de investigación pretende avanzar una nueva clasificación diagnóstica de los trastornos alimentarios incluyendo los mecanismos de aprendizaje gustativo, así como su aplicación en la identificación de marcadores psicobiológicos basados en la respuesta al sabor. Datos preliminares apuntan que, mientras AN y BN evitan alimentos calóricos por el temor a engordar, sólo el espectro bulímico (AN tipo atracón/purga y BN) muestra intensas preferencias por la comida calórica en contraste a las aversiones gustativas observadas en AN tipo restrictivo (e.g., García-Burgos et al., *Frontiers in Psychology*, 2018, 9, 264).

Si los perfiles de respuesta al sabor de alimentos calóricos están vinculados diferencialmente a categorías diagnósticas (espectro restrictivo versus bulímico), las respuestas gustativas-afectivas podrían representar un marcador útil en la prevención, evaluación y tratamiento de los trastornos

alimentarios. Asimismo, el énfasis en los mecanismos gustativos contribuirá al refinamiento de intervenciones nutricionales y conductuales a través del manejo de aversiones gustativas, establecimiento de nuevas preferencias por alimentos funcionales y control de atracones asociados a alimentos prohibidos.

— Línea financiada por la Fundación Suiza de Anorexia Nerviosa (SANS N° 59-16) y la Comisión Europea bajo el programa Marie Skłodowska-Curie Action Cofund (EU project 754446 - Athenea3i).



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## IMPLEMENTACIÓN DE HERRAMIENTAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA EVALUACIÓN PRECLÍNICA ANIMAL DE FÁRMACOS ANALGÉSICOS.

**González-Cano R** <sup>(1,2)</sup>, **Boivin B** <sup>(2)</sup>, **Fattori V** <sup>(2)</sup>, **Costigan M** <sup>(2)</sup>, **Woolf C** <sup>(2)</sup>.

(1) Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España

(2) Children's Hospital Boston and Harvard Medical School, Boston, USA

*Correspondencia: rgcano@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

**Introducción:** El dolor crónico es un importante problema de salud pública que afecta a un gran número de personas. A pesar de su alta prevalencia, actualmente hay una carencia de tratamientos eficaces en muchas circunstancias, por lo que la búsqueda de nuevos analgésicos y dianas farmacológicas de actuación es crucial. El desarrollo de cualquier nuevo fármaco implica la demostración de su eficacia y seguridad en animales de experimentación, previamente a su uso en humanos. Gracias a estos modelos de dolor se han desarrollado un gran número de analgésicos experimentales frente a nuevas dianas, con muy buenos resultados en los estudios preclínicos de dolor; sin embargo, muchos de estos compuestos han fallado en los ensayos clínicos, lo que indica la necesidad de perfeccionar los modelos preclínicos de dolor para conseguir que sean más predictivos de eficacia en humanos. Los avances recientes en los métodos de visión artificial para el análisis automático y cuantitativo del comportamiento están mejorando enormemente. El lanzamiento de OpenCV (Open Source Computer Vision), una biblioteca de visión por ordenador gratuita, ha permitido un gran desarrollo de esta tecnología de reconocimiento de objetos y movimientos. Por otro lado, la disponibilidad de programas analíticos, como Python y R, proporciona las herramientas necesarias para agrupar y analizar las grandes cantidades de datos de comportamiento que se pueden extraer con estos vídeos.

Objetivos: Caracterizar una herramienta de visión artificial para la evaluación preclínica en ratones de fármacos con potencial uso terapéutico.

Material y método: Se usaron ratones C57BL6J machos (20-25 g) a los que se les administró formalina (2.5 %, i.pl., 20ul), CFA (i.pl., 9 ul), DSS (4 %, en el agua de bebida) o sus respectivos vehículos. Los animales fueron grabados durante 150 min en vídeo. Se utilizó morfina (10 mg/kg i.p.) como control positivo de actividad locomotora. Estos vídeos fueron analizados mediante distintas herramientas desarrolladas en Python que utilizan OpenCV y redes neuronales convolucionales (CNN) basadas en el modelo InceptionV3 de Google.

Resultados: Los animales evaluados en los distintos modelos de dolor disminuyeron sus movimientos durante los primeros 60 min de registro, mientras que la administración de morfina los aumentó. Por otro lado, la identificación de las respuestas dolorosas por la CNN fue similar al humano, obteniéndose una alta precisión.

Conclusiones: En el presente trabajo, presentamos una tecnología altamente eficaz para el análisis del comportamiento, basada en el aprendizaje por transferencia con redes neuronales profundas y que se orienta al cribaje de fármacos analgésicos. Esta tecnología permite obtener una mayor información de los animales evaluados, aumentar los tiempos de evaluación y disminuir el tiempo dedicado a su evaluación por parte del evaluador.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **EFFECTOS DE LA APLICACIÓN DE SEÑALES ELECTROMAGNÉTICAS TRANSCUTÁNEAS EN PACIENTES CON DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO**

**Maire C (1), Muñoz ML (2), Ríos S (3), Gálvez R (4), Del Pozo E (5).**

(1) Fibao Granada, Ibs. GRANADA. (2) Servicio de Rehabilitación, Hospital Carlos Haya, Málaga (3) Unidad de Medicina Funcional, Hospital Quirón, Málaga. (4) Unidad de Dolor, HUVN. Instituto de Neurociencias de la Universidad de Granada. Ibs. GRANADA. (5) Departamento de Farmacología. Instituto de Neurociencias de la Universidad de Granada. Ibs. GRANADA.

*Correspondencia: coraliem050@gmail.com*

*Modalidad: Oral*

### **Introducción**

El dolor neuropático es una patología que por su elevada intensidad, cronicidad, capacidad de alterar de forma importante la calidad de vida y por el alto coste que genera, representa un problema socio-sanitario de gran envergadura. El tratamiento de primera línea es el farmacológico, pero éste no proporciona por sí sólo alivio suficiente en la mayoría de los pacientes. El tratamiento transcutáneo monopolar con señales electromagnéticas (dispositivo Physicalm) puede ser una terapia complementaria en el tratamiento del dolor neuropático. Sin embargo, son necesarios más estudios para demostrar la eficacia y tolerabilidad de ésta técnica.

### **Objetivos**

Comparar la eficacia del tratamiento con el dispositivo de aplicación transcutánea de señales electromagnéticas (Physicalm) en el tratamiento coadyuvante del dolor neuropático periférico.

### **Metodología**

La intervención consistió en la aplicación del dispositivo en 16 sesiones de 40 minutos, durante 5 semanas, en adición al tratamiento habitual. La intensidad e interferencia del dolor se midieron a través de la escala EVA y

el cuestionario BPI. La evaluación sensorial cuantitativa de la temperatura se realizó con la herramienta Thermostest. Se evaluaron las comorbilidades sueño (escala MOS), ansiedad y depresión (escala HAD), calidad de vida (cuestionario SF-12) e impresión global de los pacientes (escala PGI-I). Se registró los efectos adversos. Se realizó una evaluación basal, una evaluación final y tres seguimientos. Se compararon estadísticamente los valores mediante un ANOVA de medidas repetidas. El nivel de significación fue  $P < 0,05$ .

### **Resultados**

Se apreció una disminución significativa de la intensidad del dolor que se mantuvo en los tres seguimientos. La exploración sensorial mostró un incremento de la temperatura umbral, aunque no significativo, para la percepción dolorosa de calor y frío, así como de la detección del estímulo térmico de frío. La interferencia del dolor (escala BPI) también disminuyó de forma significativa, y se mantuvo en los seguimientos. Los niveles de depresión y ansiedad (escala HAD) también disminuyeron, manteniéndose una diferencia significativa en depresión. No hubo diferencias significativas en la escala SF12. Los efectos adversos fueron cefalea, pesadez y mareo, todos breves y de intensidad leve.

### **Conclusión**

Los resultados apoyaron la utilización del dispositivo como tratamiento coadyuvante del dolor neuropático periférico.

**Palabras clave:** Physicalm, dolor neuropático periférico.

**Agradecimientos:** Unidad de Medicina Funcional, Hospital Quirón, Málaga. Junta de Andalucía (Proyecto PIN 0505-2016). FIBAO.

### **Referencias**

1. Dahan A, Olofsen E, Niesters M. Pharmacotherapy for pain: efficacy and safety issues examined by subgroup analyses. *Pain*. 2015; 156 Suppl 1:S119-26.

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## MECHANICAL BIOMARKERS BY TORSIONAL WAVES FOR MEDICAL DIAGNOSIS

**Melchor J (1,2,3), Rus G (1,2,3), Molina F (4), Massó P (5),  
Callejas A (1,2), Faris I (1,2), Torres J (1,2).**

Department of Structural Mechanics, University of Granada, Granada, Spain  
(1). IBS Institute for Biosanitary research, Granada, Spain (2). MNat Scientific  
Unit of Excellence, University of Granada, Spain (3). Maternal-Fetal Medicine  
Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Universitario San  
Cecilio, Granada, Spain (4). Department of Preventive Medicine, Hospital  
Universitario San Cecilio, Granada, Spain (5).

*Correspondencia: jmelchor@ugr.es*

*Modalidad: Oral*

The WHO estimates that 15 million babies yearly (1 in 10) will be born preterm. Worldwide, complications of preterm births have supplanted pneumonia as the primary cause of child mortality. The biology of cervical ripening that leads to birth is poorly understood, and there is no clinical tool to quantitatively evaluate the cervical biomechanical state, which in words of Feltovich “... *likely contributes to the reason the singleton spontaneous preterm birth rate has not changed appreciably in more than 100 years.*”

Towards this problem, we work on enabling new sensor technologies sentient to soft tissue biomechanics, to endow a new class of biomarkers that quantify the mechanical functionality of the cervix, and indeed any soft tissue, ranging pathologies from tumors, atherosclerosis, liver fibrosis to osteoarticular syndromes. Ultrasonic characterization of soft tissue has been developed as a clinical diagnostic tool and evolved through different technologies including our torsional wave principle. Our recent advances covering (a) torsional waves (shear elastic waves that propagate in quasi-fluids radially and in depth in a curled geometry), (b) sensors (based on a novel arrangement of concentric sandwiches of elements), (c) propagation

models and (d) patient testing, are allowing to quantify the mechanical functionality beyond linear parameters: dispersive and nonlinear.

# 14. TICS Y SUS APLICACIONES EN CIENCIAS DE LA VIDA

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## LIBERACIÓN CONTROLADA DE GEMCITABINA MEDIANTE HIPERTERMIA MAGNÉTICA

**Blanca Luna Checa Fernández, Felisa Reyes-Ortega, Ángel V.  
Delgado, Guillermo R. Iglesias**

Grupo de Física de Interfases y Sistemas Coloidales Departamento de Física  
Aplicada Facultad de Ciencias Universidad de Granada

*Correspondencia: lunachecaf@gmail.com*

*Modalidad: Póster*

La nanotecnología o nanomedicina aplicada en el área de la salud constituye uno de los mayores avances en la actualidad. Uno de las herramientas más destacadas es la utilización de partículas magnéticas de tamaño nanométrico, que por un lado sirven como potencial instrumento de contraste en Resonancia Magnética Nuclear (MRI) y por otro lado, como vehículos transportadores de fármacos para combatir tumores malignos. Las propiedades magnéticas de las nanopartículas las hacen candidatas idóneas para realizar tres tareas concretas y con gran prospectivas en la práctica médica del futuro. En primer lugar, gracias a sus características magnéticas pueden ser dirigidas a una zona específica del cuerpo a través

de campos magnéticos y en segundo lugar, pueden ser funcionalizadas y servir como transportadores de fármacos, con la posibilidad de liberarlo en la zona deseada, evitando los problemas causados por los sistemas de liberación convencionales. Por último estas nanopartículas pueden ser transmisores de calor para concentrar un aumento de temperatura en la zona tumoral a través de campos magnéticos variables, llamada hipertermia magnética, potenciando la actividad del fármaco. En este trabajo se ha desarrollado un sistema multifuncional, diseñado para la aplicación simultánea de hipertermia magnética y para el suministro de un fármaco antitumoral, la gemcitabina (GEM). El sistema consiste en nanopartículas de magnetita recubiertas por una capa polimérica biocompatible sobre la que se adsorbe el fármaco. La capacidad de estas nanopartículas funcionalizadas con GEM se ha realizado en condiciones fisiológicas (pH 7.4), con y sin la aplicación de hipertermia para corroborar su potencial como agente antitumoral. El principal resultado de esta investigación ha sido el aumento del porcentaje de liberación y la disminución del tiempo necesario para liberar el total del fármaco.



I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## **HERRAMIENTAS BIOINFORMÁTICAS PARA INTEGRACIÓN DE DATOS -OMICOS: HACIA LA COMPRENSIÓN DE SISTEMAS BIOLÓGICOS Y MEDICINA DE PRECISIÓN**

**Martorell-Marugan J (1), Toro-Dominguez D (1),  
López-Dominguez R (1), García-Moreno A (1), Carmona-Saez  
P (1)**

1. Unidad de Bioinformática. Centro de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO). Pfizer / Universidad de Granada / Junta de Andalucía. Av.

Ilustracion, 114 - PTS - 18016, Granada

*Correspondencia: pedro.carmona@genyo.es*

*Modalidad: Oral*

Durante la última década, el auge de las denominadas tecnologías -ómicas (genómica, transcriptómica, metabolómica, etc) ha supuesto una profunda revolución en la investigación biomédica ya que están permitiendo generar de forma rápida y eficiente información a nivel genómico de diferentes condiciones experimentales. La cantidad de datos que generan este tipo de técnicas es ingente y ha implicado cambios en la forma de abordar el estudio de los sistemas biológicos, pasando de los trabajos basados en el análisis de un número reducido de genes o proteínas al análisis de sistemas completos, sentando de esta forma las bases para la aparición de la medicina de precisión.

De forma paralela a estos desarrollos, las bases de datos que almacenan este tipo de información han experimentado un crecimiento exponencial y se ha puesto a disponibilidad de la comunidad científica una gran variedad de datos -ómicos que se pueden explotar e integrar para la búsqueda de nuevos patrones y el contraste de hipótesis de trabajo.

En este contexto, el desarrollo de métodos y algoritmos para la integración y extracción de información que sirva para la toma de decisiones se ha convertido en uno de los principales retos de la investigación actual

en el campo de la Bioinformática y la Biología Computacional. Durante los últimos años, en la Unidad de Bioinformática de GENyO hemos centrado nuestra actividad en el desarrollo métodos y herramientas bioinformáticas para la integración, análisis e interpretación de datos -omicos. Uno de nuestros principales objetivos ha sido proporcionar a la comunidad científica de herramientas de fácil acceso y fácil uso, implementando metodologías complejas de análisis de datos que permitan una comprensión más completa de los procesos celulares y las enfermedades. De esta manera, hemos generado un conjunto de aplicaciones basadas en web que abordan tres campos principales: integración y meta-análisis de datos de expresión y genotipado, integración de datos -omicos o análisis funcional.

### **Aplicaciones web y paquetes de R**

- Toro-Domínguez D et al. *ImaGEO: Integrative Gene Expression Meta-Analysis from GEO database* Bioinformatics. 2018

- Martorell-Marugan J et al. *MetaGenyo: a web tool for meta-analysis of genetic association studies* BMC Bioinformatics. 2017

- Martorell-Marugan J et al. *mCSEA: Detecting subtle differentially methylated regions*. bioRxiv, 293381, 2018

- Carmona-Sáez P et al. *Metagene projection characterizes GEN2. 2 and CAL-1 as relevant human plasmacytoid dendritic cell models*. Bioinformatics. 2017

- ADEx: Autoimmune Diseases Explorer (<http://bioinfo.genyo.es/adex/>)

- GeneCodis: Functional Analysis of Gene Lists (<http://bioinfo.genyo.es/genecodis>)

I Congreso de Investigadores del PTS. Granada 13-15 Feb. 2019

## HIGHLY SENSITIVE AND SELECTIVE FLUORIMETRIC DETECTION OF GLUTATHIONE IN URINE BASED ON FUNCTIONALIZED CELLULOSE PAPER

**Salinas-Castillo A (1), Ortiz-Gómez I (1), Ortega-Muñoz M (2), Castillo-Morales E (3), de Orbe-Payá I (1), Santoyo-Gonzalez F (2) and Capitán-Vallvey L F (1)**

(1) Department of Analytical Chemistry, Faculty of Sciences, University of Granada, Spain (2) Department of Organic Chemistry, Faculty of Sciences, University of Granada, Spain (3) Department of Electronic and Computer Technology, Faculty of Sciences, University of Granada, Spain

*Correspondencia: alfonsos@ugr.es*

*Modalidad: Póster*

Glutathione (GSH) is present in nearly all cells and mediates numerous cellular processes and plays a crucial role in mediating a number of physiological and pathological processes. For these reason, it is significant of importance to develop a rapid, selective and sensitive method for the detection of glutathione. Recently, optical sensing approaches have aroused great interest owing to their intrinsic simplicity and high sensitivity among the various detection techniques. Besides, the combination of nanomaterials with paper-based analytical devices through the immobilization of them on the cellulose fibers let us the developing inexpensive portable sensing platforms for disease diagnostics and the point of care (POC) settings. Cellulose paper based analytical devices have demonstrated enormous potential for developing robust, inexpensive and portable devices for disease diagnostics. This work shows the developing of a functionalized paper analytical device through the covalently immobilization of carbon quantum dots (CQDs) on cellulose fibers for visual determination of GSH.

The developed method of GSH determination involved the use of divinyl sulfone (DVS) to activate the hydroxyl groups of the cellulose paper,

and subsequently to immobilize CQDs covalently through nucleophilic addition so, the paper analytical device presents high fluorescence intensity. Iodo acetic acid was using to functionalize the immobilized CQDs on the paper turn off the fluorescence to incorporate iodo atoms in the structure (CQDs-I). The presence of GSH can involve the substituted of -I by the -SH group of thiol meaning a significant fluorescence intensity increase. We used a digital camera for the quantitative analysis of GSH taking a photo of the analytical paper under UV lamp and using a 3D homemade dark box.

For assuring the perfect functioning of the device different parameters such as the concentration of CQDs immobilized, iodoacetic acid, pH value, the time to functionalize the CQDs with iodo acetic acid and reaction time to detect GSH. This sensing system has a good selectivity for GSH over other biological thiols, provides a wide linear range from 1 to 50  $\mu\text{M}$ . To further evaluate the feasibility of the proposed method in the analysis of biological samples the paper functionalized with CQDs-I was applied to determinate GSH in urine. All the samples were filtered by a 0.22  $\mu\text{m}$  pore diameter filter then, the samples was diluted 1:100 with PBS buffer pH 7.4 10 mM. The accuracy of the urine samples analysis was tested by spiking a known amount of standard GSH with urine samples and calculating its recovery.

In this work, we have designed and characterization a novel, simple, inexpensive and highly robust sensing system based on paper for determination glutathione using a digital camera. In summary, this strategy shows promise as a potent tool for clinical diagnosis and therapy related to GSH.