

Biointegrasaúde

2026

A Coruña

18 de xuño 2026



SERVIZO
GALEGO
DE SAÚDE



FUNDACIÓN GALEGA
DE INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA INIBIC



instituto de
investigación biomédica
de a coruña



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA
SANTIAGO DE COMPOSTELA



INSTITUTO DE
INVESTIGACIÓN SANITARIA
Galicia Sur

Biointegrasaúde 2026

A Coruña

18 de xuño 2026

Comité científico

M^a del Mar Castellanos Rodrigo

Directora Científica do Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)

M^a Luz Couce Pico

Directora Científica do Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS)

Eva Póveda López

Directora Científica do Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS)

Entidades organizadoras:



Programa



SALÓN DE ACTOS, 4ª PLANTA

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña - CHUAC

9:00 - 09:30

Acreditación

9:30 - 10:00

Inauguración Oficial

- Antonio Gómez Caamaño Conselleiro de Sanidade
- Luis Verde Remeseiro Xerente da Área Sanitaria de A Coruña e Cee
- María del Mar Castellanos Rodrigo - Directora científica do Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)
- María Luz Couce Pico - Directora científica do Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS)
- Eva Poveda López - Directora científica do Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS)

10:00 - 11:00

Conferencia Magistral

Del alimento a la molécula en el desarrollo de una alimentación funcional y saludable

José Manuel López Vilariño - Responsable I+D en HIJOS DE RIVERA S.A.U.

11:00 - 11:30

Pausa Café

11:30 - 14:00

Presentaciones Orales

14:00 - 15:30

Comida – Presentación de Pósteres

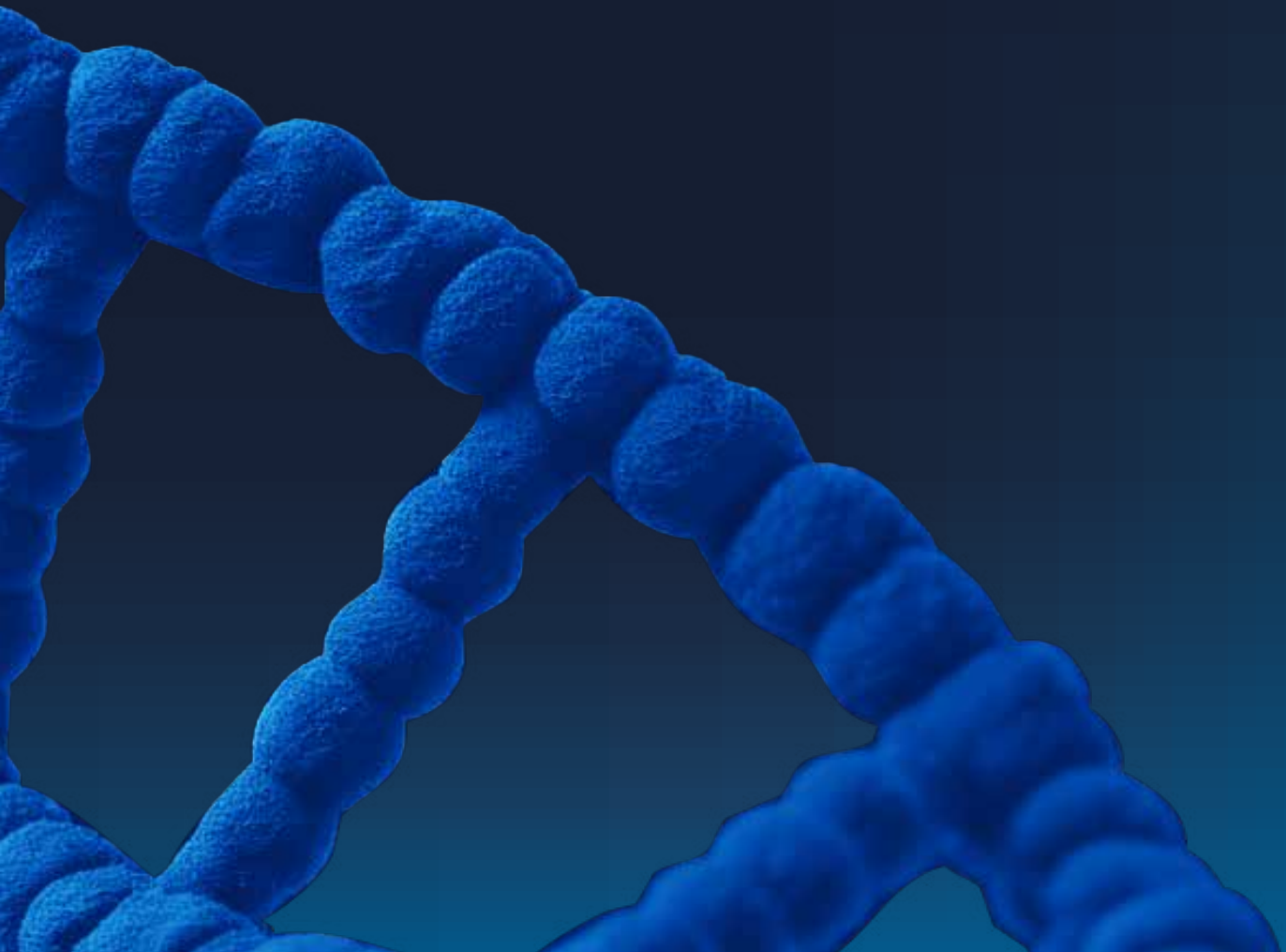
15:30 - 16:00

Clausura y entrega de premios





Comunicaciones **orais**





Autoras/es

Rosales Sánchez, Ailenis;
Krpina, Klara;
Pensado López, Alba;
Cuan Falcón, Melissa;
Domínguez Medina, Eduardo;
García Campelo, María Rosario;
Wälchli, Sébastien;
Torres Andón, Fernando

Palabras clave

CAR-M (Terapia Celular
Mieloide basada en Receptor
de Antígeno Quimérico),
Cáncer de pulmón, Dianas
terapéuticas EGFR y MET,
Microambiente Tumoral,
Esferoides Tumorales.

Presenta

Rosales Sánchez, Ailenis

Contacto

ailenis.rosales.sanchez@sergas.es

TERAPIA CELULAR CAR-M ANTI-EGFR_MET PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en España, con opciones terapéuticas limitadas por su toxicidad y resistencias. En este contexto, la inmunoterapia ha emergido como una estrategia capaz de dirigir la respuesta del sistema inmunitario contra el tumor, donde las interacciones antígeno-anticuerpo han permitido el desarrollo de células modificadas con receptores quiméricos de antígeno (CAR) con eficacia demostrada en neoplasias hematológicas. Sin embargo, en tumores sólidos enfrenta desafíos críticos: escasa infiltración tumoral, heterogeneidad antigénica e inmunosupresión del microambiente tumoral. Frente a estas barreras, los macrófagos representan un modelo prometedor gracias a su capacidad de infiltración tisular, fagocitosis, presentación antigénica y plasticidad funcional.

En nuestro grupo de investigación proponemos el desarrollo de macrófagos modificados con CAR (CAR-M) dirigidos contra EGFR y EGFR/MET, dianas relevantes en cáncer de pulmón. Como modelo experimental, se emplearon células THP-1 diferenciadas a macrófagos con PMA y polarizadas hacia un fenotipo M1 proinflamatorio con agonistas de TLRs (Poly(I:C) y R848). Los constructos CAR se introdujeron mediante transducción retroviral, logrando una expresión eficiente y estable. La evaluación funcional en líneas celulares de cáncer de pulmón reveló un incremento de la fagocitosis, especialmente con el CAR biespecífico. Mientras en co-cultivos 2D la citotoxicidad fue parcialmente independiente del CAR, los modelos 3D mostraron un aumento de apoptosis dependiente del receptor. El CAR anti-EGFR/MET destacó por su mayor eficacia. La activación con Poly(I:C) y R848 fue clave para potenciar la respuesta. El análisis mediante Bioplex confirmó un perfil proinflamatorio sin inducción de citocinas inmunosupresoras. Estos resultados respaldan el potencial de las células CAR-M, subrayan la necesidad de modelos 3D y proponen una estrategia biespecífica adaptable a distintos nichos tumorales.



Autoras/es

Pérez Rodríguez, Gloria;
González Pinto, Lucía; Aja
Macaya, Pablo;
Molina Cáceres, Carlos;
Sánchez Peña, Lucía;
Blanco Martín, Tania;
Bou, Germán;
Arca Suárez, Jorge

Palabras clave

Pseudomonas aeruginosa,
 β -lactam resistance,
 β -lactamase, mutational
mechanisms, ceftazidime/
avibactam

Presenta

Pérez Rodríguez, Gloria

Contacto

gloria.perez.rodriguez@sergas.es



IN VIVO EMERGENCE OF CEFTAZIDIME/AVIBACTAM RESISTANCE IN BEL-5 ESBL-PRODUCING PSEUDOMONAS AERUGINOSA DRIVEN BY A W157L Ω -LOOP SUBSTITUTION IN AN UNDERLYING OXA-2 B-LACTAMASE (OXA-1381)

Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Pseudomonas aeruginosa* is frequently resistant to antipseudomonal cephalosporins, including ceftolozane/tazobactam. Although ceftazidime/avibactam usually remains active, ESBL genes may coexist with blaOXA-2 genes on mobile elements, and adaptive mutations in OXA enzymes may compromise β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. Here, we describe the in vivo emergence of ceftazidime/avibactam resistance during treatment of a BEL-5-producing *P. aeruginosa* infection mediated by a novel OXA-2 variant.

Two sequential isolates recovered before and after ceftazidime/avibactam therapy were characterized by antimicrobial susceptibility testing, whole-genome sequencing, and functional and biochemical analyses. The initial isolate was susceptible to ceftazidime/avibactam, whereas the later isolate became resistant, showed increased ceftolozane/tazobactam MICs, and collateral carbapenem susceptibility. Both isolates co-produced a novel BEL variant (BEL-5) and an OXA-2 enzyme encoded by adjacent genes within a class 1 integron embedded in an IncP plasmid. The resistant isolate harbored a previously undescribed OXA-2 variant, designated OXA-1381, carrying a W157L substitution in the Ω -loop.

Cloning experiments demonstrated that OXA-1381 is an extended-spectrum variant conferring increased resistance to ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam but decreased resistance to carbapenems. Kinetic analyses revealed increased affinity and catalytic efficiency of OXA-1381 against ceftazidime and ceftolozane, while hydrolytic activity against meropenem was reduced, consistent with the observed phenotypic trade-off. Inhibition assays showed similar susceptibility to avibactam for both enzymes, indicating that resistance was driven by enhanced hydrolysis rather than impaired inhibition.

These findings highlight the potential of integron-borne “silent” β -lactamases to evolve under antibiotic pressure and compromise last-line agents.



Autoras/es

Ibarguren Quiles, Clara;
Blasco Otero, Lucía;
Bleriot, Inés;
Fernández García, Laura;
Armán, Lucía;
Barrio Pujante, Antonio;
Fernández Grela, Patricia;
Tomás Carmona, María del Mar

Palabras clave

Resistencia antimicrobiana;
Pseudomonas aeruginosa
multirresistente; Fagoterapia;
Tailocinas

Presenta

Ibarguren Quiles, Clara

Contacto

cibargurenq@gmail.com

IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS FUNCIONAL DE NUEVAS BACTERIOCINAS CON ESTRUCTURA SIMILAR A LA COLA DE UN FAGO DIRIGIDAS CONTRA PSEUDOMONAS AERUGINOSA COMO POSIBLES NUEVOS ANTIMICROBIANOS

Identificación y análisis funcional de nuevas Bacteriocinas con Estructura Similar a la Cola de un Fago dirigidas contra Pseudomonas aeruginosa como posibles nuevos antimicrobianos". La resistencia a los antimicrobianos representa una de las principales amenazas para la salud pública global, con estimaciones de hasta 10 millones de muertes para el año 2050 si no se implementan medidas eficaces. En este contexto, es crucial el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para combatir estos patógenos multirresistentes de manera eficaz y segura. Entre ellos, destaca Pseudomonas aeruginosa, una bacteria Gram-negativa oportunista asociada a infecciones nosocomiales.

La búsqueda de nuevos tratamientos antimicrobianos ha llevado al desarrollo de alternativas como la terapia de fagos (virus que infectan bacterias). Ligado a esta terapia está el uso de las Tailocinas, que son estructuras proteicas presentes en el genoma bacteriano, derivadas evolutivamente de los fagos. Estas partículas tienen una estructura similar a las colas de los bacteriófagos, presentan un elevado peso molecular y no disponen de cápside ni de material genético. Actúan como arma para la competencia bacteriana, ya que son empleadas por las bacterias para eliminar cepas distintas de su misma especie o, en alguna ocasión, de otras especies, uniéndose a ellas y provocando la disrupción del potencial de membrana en las bacterias.

En este estudio, se detectaron 34 tailocinas en una colección de 75 aislados de P. aeruginosa procedentes de pacientes con fibrosis quística. A partir del estudio bioinformático inicial, y en base a la bibliografía existente, se clasificaron en tres grupos: 7 tipos R, 14 tipos F y 10 complejos R-F. Además, se observó una asociación entre el tipo de tailocina producida y el serotipo bacteriano. Se demostró el potencial terapéutico de las tailocinas elegidas frente a cepas clínicas de P. aeruginosa multirresistente ya que se vio una reducción notable de UFC/mL in vitro y un aumento significativo de la supervivencia de Galleria mellonella in vivo.



Autoras/es

Lucio Gallego, Sergio;
Guerrero, Ana;
Domínguez Medina, Eduardo;
Pardo, María;
Gil, Concha;
Mateos, Jesús;
Arufe Gonda, María C;
Fafián Labora, Juan Antonio

Palabras clave

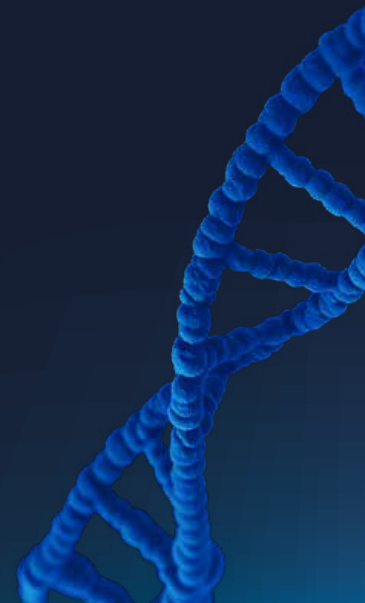
Senescencia, SASP,
vesículas extracelulares,
ORAI1

Presenta

Lucio Gallego, Sergio

Contacto

s.lucio@udc.es



ORAI1 CONTROLA LA COMUNICACIÓN MEDIADA POR VESÍCULAS EXTRACELULARES

La senescencia constituye uno de los rasgos fundamentales del envejecimiento y está asociada con el deterioro tisular y la disminución de su funcionalidad. Las células senescentes se caracterizan por su fenotipo secretor conocido como SASP capaz de transmitir senescencia de forma paracrina a las células de su entorno. Este SASP está compuesto por diferentes moléculas señal como interleucinas o citocinas y también por vesículas extracelulares (VEs). El objetivo de este trabajo es evitar la capacidad que tiene SASP de transmitir la senescencia, dándole un papel central a las VEs.

Para ello, hicimos un análisis proteómico shot-gun en el que identificamos varias proteínas como posibles dianas implicadas en la transmisión de senescencia a través de VEs. Para la validación de dichas proteínas empleamos siARNs, combinado con análisis fenotípicos de alta resolución utilizando el sistema Operetta, evaluando características de células senescentes como la disminución de la proliferación y el aumento de la actividad de la β -galactosidasa. Comprobamos si la proteína validada estaba ligada al envejecimiento en diferentes modelos in vitro e in vivo y comprobamos si su inhibición a corto plazo empleando modelos celulares podría evitar el inicio de la senescencia paracrina.

Entre las proteínas identificadas, ORAI1 surgió como un candidato especialmente relevante. Observamos que su expresión aumenta significativamente en diferentes modelos de envejecimiento y senescencia (in vitro e in vivo). De forma destacada, su inhibición a corto plazo en modelos celulares de senescencia redujo el número de VEs liberadas y la propagación de la senescencia paracrina.

En conjuntos, estos resultados identifican ORAI1 como un regulador clave en la comunicación intercelular dependiente de VEs durante la senescencia, abriendo nuevas oportunidades terapéuticas para limitar la progresión del envejecimiento y sus patologías asociadas.



Autoras/es

Lastra Vallines, Miguel;
Escuder Rodríguez, Juan José;
Pereira, María;
Bravo, Susana;
Figuerola, Angélica

Palabras clave

Colorectal Cancer,
Ferroptosis, Ferroptotic
Competence, Adaptive Cell
State, Lipid Peroxidation

Presenta

Lastra Vallines, Miguel

Contacto

Luis.Miguel.Lastra.Vallines@sergas.es

FERROPTOSIS COMPETENCE CONSTRAINTS THERAPEUTIC VULNERABILITY IN COLORECTAL CANCER

Colorectal cancer (CRC) remains a major clinical challenge due to therapeutic resistance and poor response to conventional treatments. Ferroptosis, an iron-dependent form of regulated cell death driven by lipid peroxidation and reactive oxygen species, has emerged as a potential therapeutic vulnerability. However, its functional accessibility across epithelial cancers remains poorly defined. Here, we profiled ferroptotic competence across 14 cancer cell lines, including colorectal, lung, ovarian and fibrosarcoma models, using GPX4 inhibition (RSL3) and system xc- blockade (IKE). While lung and ovarian models showed heterogeneous sensitivity, 8 of 9 CRC cell lines displayed a markedly constrained ferroptotic phenotype.

Ferroptosis induction was validated in sensitive models by early lipid peroxidation and rescue of cell viability with ferrostatin-1 and the iron chelator deferoxamine, whereas resistant models failed to undergo detectable early lipid peroxidation upon RSL3 exposure, supporting an upstream ferroptosis-refractory state. Proteomic analysis of RSL3-treated HCT116 cells revealed a rapid adaptive stress response, initiated within 6 h and reinforced at 24 h, characterized by coordinated antioxidant and stress-response programs. Integrative analysis of DepMap datasets identified a ferroptosis-associated molecular signature that stratifies epithelial cancer cells into sensitive and resistant states across colorectal and lung models, validated at RNA and protein levels. Notably, ferroptosis sensitivity inversely correlated with response to standard chemotherapeutics, revealing uncoupled therapeutic vulnerability programs. Together, our findings identify ferroptosis resistance in CRC as a dynamic and adaptive state sustained by intrinsic buffering networks, highlighting ferroptosis modulation as a potential strategy to overcome therapeutic resistance in epithelial cancers.



Autoras/es

Arias Díaz, Andrea Estrella;
Fernandez Díaz, Natalia;
Pérez Beliz, Edurne;
Bravo, Susana;
Denizli, Melek;
Vilar, Ana;
Curiel, Teresa;
Abal, Miguel.

Palabras clave

Ovarian cancer,
Patient-derived organoids
(PDOs), Chemotherapy
resistance, Multi-omics
analysis, Therapy response
continuum

Presenta

Estrella Arias Díaz, Andrea

Contacto

andreaestrella.arias@gmail.com



ACTIVATION OF DEVELOPMENTAL PROGRAMS UNDERLIES THE GRADUAL AND MULTIFACTORIAL EMERGENCE OF CHEMOTHERAPY RESISTANCE IN OVARIAN CANCER

Ovarian cancer initially responds to carboplatin- and taxane-based chemotherapy; however, most patients relapse and develop resistance within 12–36 months. Here, we used Patient-Derived Organoids (PDOs) generated from ascitic fluid to investigate carboplatin resistance and identify therapeutic vulnerabilities.

PDOs were established from 14 patients, characterized by IHQ and IF, and genomic analyses, and tested for carboplatin sensitivity. RNA sequencing, phosphoproteomics, and proteomics were performed. PDO responses closely mirrored patient clinical outcomes. Remarkably, PDOs did not simply fall into discrete categories of “sensitive” or “resistant”; instead, they displayed a continuous spectrum of chemotherapy responses, challenging the traditional binary classification. In some cases, highly resistant PDOs anticipated clinical progression months before relapse became evident.

PDOs were stratified into sensitive, intermediate, and resistant groups according to IC50 values. Multi-omics analyses revealed that pathways related to metabolism, chromatin organization, and oxidative stress progressively decreased from sensitive to resistant PDOs, whereas neural and muscular developmental reprogramming, ion channel activity, intracellular vesicle transport, and cytoskeletal remodeling increased toward resistance.

These findings were validated in paired organoid models, including longitudinal samples collected from the same patient before treatment response and after resistance development, as well as in vitro-generated chemoresistant models. IHQ confirmed differential expression of NCAM, Nestin, and Desmin, supporting lineage mimicry during resistance acquisition.

Finally, we are testing targeted therapies against these pathways identified in resistant PDOs, with evidence of drug responses upon targeting these vulnerabilities.

Overall, our results demonstrate that chemoresistance in ovarian cancer exists along a dynamic continuum driven by diverse biological mechanisms.



Autoras/es

Lis López, Lluís M;
López López, Catalina;
Rodiño Janeiro, Bruno K;
Sobrino, Bea;
Moreno Pelayo, Miguel Angel;
García Villoria, Judit;
Couce Pico, María Luz;
Consortio Cringenes

Palabras clave

Cribado neonatal,
enfermedades raras,
genoma, variantes genéticas,
metabólica

Presenta

Lis López, Lluís Miquel

Contacto

lluis.miguel.lis.lopez@sergas.es

AVANCES EN EL PROYECTO PILOTO CRINGENES: UNA NUEVA DIMENSIÓN DEL CRIBADO NEONATAL

ANTECEDENTES

El cribado neonatal genómico (gNBS) permite expandir el cribado neonatal tradicional (tNBS) mediante secuenciación masiva de enfermedades accionables sin marcadores bioquímicos. CRINGENES es un proyecto piloto a nivel estatal para evaluar la viabilidad y el impacto clínico de integrar la secuenciación completa del genoma (WGS), metabólica no dirigida (UM) y análisis enzimático (AE).

MÉTODOS

En el proyecto se incluyen muestras de sangre seca de 2.500 recién nacidos que se analizan mediante la combinación de: 1) tNBS, 2) WGS para 642 genes (33% desórdenes metabólicos congénitos), 3) UM para interpretación funcional de variantes y descubrimiento de biomarcadores y 4) AE.

RESULTADOS

Hasta la fecha, se han reclutado 2.135 neonatos (90.39% aceptación), con 1.397 secuenciados y 716 informes. Se identificaron 11 casos positivos (1.54%). 9 no habrían sido detectados mediante tNBS. Destaca 1 caso de fibrosis quística por heterocigosis compuesta para 2 variantes patogénicas(P)/probablemente patogénicas(LP) en CFTR, no detectado por tNBS con tripsina inmunorreactiva negativa; el hallazgo genético motivó una prueba de cloro en sudor, que resultó patológica.

Entre los 716 analizados, se realizó UM en 114 casos. El perfil de UM normal en 74 con variantes de significado incierto y LP ayudaron a descartar la enfermedad. El análisis enzimático de G6PD con actividad normal permitió identificar 2 variantes patogénicas en CIS en una mujer.

CONCLUSIONES

Se demuestra la viabilidad de integrar WGS y UM en un programa nacional de cribado neonatal. El análisis integrado mejora la interpretación de las variantes, aumenta la especificidad diagnóstica y apoya las decisiones clínicas, mientras se mantiene la capacidad de descubrir biomarcadores. CRINGENES es el mayor estudio a nivel nacional y representa un modelo escalable para mejorar la sensibilidad y equidad en el cribado neonatal.



Autoras/es

Fuentes Varela, Laura;
Arias, Andrea E.;
Abuín, Carmen;
Abal, Miguel;
Costa, Clotilde;
López López, Rafael;
Dávila Ibáñez, Ana B.

Palabras clave

Ovarian cancer,
photodynamic therapy,
Verteporfin, nanoemulsions,
patient-derived organoids

Presenta

Fuentes Varela, Laura

Contacto

fuentesvarelaura@gmail.com



DEVELOPMENT OF VERTEPORFIN-LOADED NANOEMULSIONS AS A DELIVERY PLATFORM FOR PHOTODYNAMIC THERAPY IN OVARIAN CANCER

Ovarian cancer (OC) remains one of the most lethal gynecological malignancies, mainly due to late-stage diagnosis and high relapse rates following standard treatments such as surgery and chemotherapy. These approaches are frequently associated with systemic toxicity and the development of chemoresistance, highlighting the need for alternative therapeutic strategies. Photodynamic therapy (PDT) is a minimally invasive approach that relies on light activation of photosensitizers to generate reactive oxygen species, inducing selective cancer cell death while sparing healthy tissues. Verteporfin (VP) is a clinically approved photosensitizer with promising anticancer potential; however, its application is limited by poor aqueous solubility and suboptimal biodistribution.

In this study, VP was encapsulated into biocompatible oil-in-water nanoemulsions (NEs) to improve its delivery and therapeutic performance. The developed nanoemulsions exhibited high encapsulation efficiency, physico-chemical stability, and a suitable size distribution. In vitro studies using the SKOV-3 ovarian cancer cell line demonstrated effective photodynamic activity of both free and encapsulated VP. Notably, nanoencapsulation reduced intrinsic VP toxicity, protecting cells from VP-induced damage in the absence of light activation.

The efficacy of VP-loaded NEs was further validated in patient-derived organoids, confirming their penetration and therapeutic activity in complex 3D tumor models and recapitulating the results observed in 2D cultures. In vivo studies revealed a route-dependent biodistribution, with intraperitoneal administration promoting retention within the abdominal cavity and potential interaction with tumor nodules.

Overall, VP-loaded nanoemulsions improve solubility, cellular uptake, and PDT efficacy, representing a promising platform for ovarian cancer treatment and a potential strategy for other solid tumors.



Autoras/es

Rodríguez Arrizabalaga, Mariña;
Fernández Rodicio, Sabela;
Castro Mosquera, Mónica;
Debasa Mouce, Manuel;
Ouro, Alberto;
Iglesias Rey, Ramón;
Sobrino, Tomás;
Romaus Sanjurjo, Daniel

Palabras clave

Tracto corticoespiñal (TCE);
Imaxe por Resonancia
Magnética (MRI); modelo
animal murino; tracto piramidal;
piramidotomía unilateral

Presenta

Rodríguez Arrizabalaga, Mariña

Contacto

marina.rodriquez.arrizabalaga@sergas.es

A RESONANCIA MAGNÉTICA COMO NOVO MÉTODO NON INVASIVO PARA AVALIAR A PIRAMIDOTOMÍA

A lesión de medula espiñal pode causar perda irreversible de función si se dana o tracto corticoespiñal (TCE) na columna dorsal (CD). A piramidotomía é unha cirurxía que lesiona os axóns do TCE para estudar a xerminación axonal, sendo a inmunohistoquímica da subunidade γ da proteína quinase C (PKC γ) o único método para confirmar o seu éxito. A resonancia magnética (RM) podería avaliar o resultado da piramidotomía e a progresión da lesión.

Ratos C57BL/6 sometéronse á piramidotomía mediante a incisión do tracto piramidal esquerdo caudal ao forame magnum. Estudos de RM na medula espiñal cervical avaliaron a progresión do dano no TCE, en imaxes DWI a tempo basal, e ás 24 e 48h despois da lesión, e en imaxes T2-w a tempo basal e aos 7, 14, 21 e 28 días posteriores á lesión. Delimitamos a área da CD en lado ipsilateral e contralateral; despois, delimitamos á rexión TCE. Examinamos o coeficiente de difusión (DWI), o volume e o sinal T2 en ambos lados da CD, e non se observaron cambios en ningún punto posterior á lesión.

Dado que o TCE é un tracto pequeno, medir toda a CD pode enmascarar cambios na área do TCE. Medicións no TCE indican unha redución do DWI ás 24h, o que suxire unha alteración no contido de auga nos tecidos afectados. Ademais, observamos unha redución significativa no volume aos 7 días despois da lesión, mantida no tempo, indicando perda axonal e atrofia do TCS.

Observamos tamén unha redución progresiva do sinal T2, significativa aos 14, 21 e 28 días, indicando cambios na proporción proteína-lípido e degradación da mielina na dexeneración valeriana (DW). Os resultados confirmáronse mediante inmunohistoquímica da PKC γ .

A RM representa polo tanto unha ferramenta non invasiva para explorar a morfoloxía do TCE tras a lesión dos axóns do TCE, sendo este o primeiro estudo de RM para avaliar o éxito da piramidotomía e explorar a progresión do dano axónico, contribuíndo ao refinamento da investigación e validando o uso para monitorizar modelos neurodexenerativos.



Autoras/es

Cuartero Martínez, Andrea;
García Otero, Xurxo;
Groba de Antas, Soraya;
Gómez Lado, Noemí;
Otero Espinar, Francisco Javier;
Aguiar, Pablo;
Fernández Ferreiro, Anxo

Palabras clave

faricimab, farmacocinética,
modelo CNV, antiVEGF,
antiANG2

Presenta

Cuartero Martínez, Andrea

Contacto

Andrea.Cuartero.Martinez@sergas.es



PERFIL FARMACOCINÉTICO MEDIANTE PET DE [⁸⁹ZR]ZR-DFO-ANTI-VEGF/ANG2 TRAS ADMINISTRACIÓN INTRAVÍTREA EN UN MODELO DE DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD NEOVASCULAR

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de ceguera en mayores y su forma neovascular se caracteriza por crecimiento vascular anómalo. Las terapias anti-VEGF requieren inyecciones intravítreas frecuentes y presentan eficacia variable. Faricimab, un anticuerpo biespecífico anti-VEGF-A/ANG-2, ofrece una acción dual para mejorar la eficacia y prolongar la dosificación. Este estudio evaluó su farmacocinética intravítrea, biodistribución y localización ocular en un modelo de rata de neovascularización coroidea (CNV) inducida por láser, mediante imagen molecular no invasiva.

Faricimab se conjugó y radiomarcó con [⁸⁹Zr]Zr-DFO, confirmando por ELISA su bioactividad dual. La CNV se indujo en ratas Brown-Norway macho mediante láser en la membrana de Bruch y se evaluó por OCT. Tras 72h se administró faricimab intravítreo y se realizaron estudios seriados PET/CT durante 9 días, con PET/RMI y autorradiografía para aportar información anatómica y estudiar la distribución intraocular.

Faricimab se radiomarcó con una eficiencia radioquímica del 93,55%, manteniendo su funcionalidad dual (VEGF-A=90,45%; ANG-2=99,2%). La retinografía confirmó lesiones retinianas y OCT confirmó CNV y cambios estructurales. La PET mostró perfiles farmacocinéticos similares, con aclaramiento bifásico y semividas comparables, con tendencia a eliminación más rápida en animales DMAE (AUC_{control}=5587±1419 y AUC_{dmae}=4079±1179%·hora). La autorradiografía confirmó retención predominante en el segmento posterior, con mayor acumulación temprana en ojos DMAE, sugiriendo difusión ocular alterada. La biodistribución reveló captación sistémica hepática y esplénica, compatible con el catabolismo de anticuerpos.

Este es el primer estudio con datos farmacocinéticos y distribución intraocular de faricimab en un modelo de DMAE. Estos hallazgos respaldan su potencial terapéutico y destacan la imagen PET como una herramienta no invasiva para estudios longitudinales de farmacocinética ocular.



Autoras/es

Juan Salvadores, Pablo;
Busto Castiñeira, Laura;
Jiménez Díaz, Víctor Alfonso;
Veiga García, César;
Gallego Fernández, Nuria;
Mato Naveira, Inés;
Núñez Lesmes, Pablo;
Íñiguez Romo, Andrés

Palabras clave

Enfermedad arterial coronaria
prematura, Contaminación
atmosférica, Población joven,
Salud ambiental, Casos y
controles

Presenta

Busto Castiñeira, Laura

Contacto

laura.busto@iisgaliciasur.es

EXPOSICIÓN AMBIENTAL Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADOS A ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA PREMATURA EN JÓVENES

INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial coronaria (EAC) prematura constituye un problema clínico y de salud pública por la cronificación temprana de pacientes. La contaminación ambiental se ha propuesto como un factor emergente relacionado con inflamación vascular y aterosclerosis, aunque su papel en jóvenes no está bien establecido. Este trabajo analiza la asociación entre contaminación atmosférica, factores de riesgo clásicos y EAC prematura en jóvenes.

MÉTODO

Estudio observacional analítico, retrospectivo, multicéntrico, de casos y controles, realizado en Galicia (2014-2022), incluyendo pacientes de 18-40 años con EAC y controles sin EAC. La exposición ambiental se asignó por código postal, incluyendo CO, NO₂, NO_x, O₃, PM10, PM2,5 y SO₂. Se construyeron modelos de regresión logística monopoluente y un modelo multipoluyente ajustado por edad, sexo, obesidad, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, tabaquismo, consumo de sustancias tóxicas y trastorno del estado de ánimo.

RESULTADOS

Se analizaron 4091 pacientes: 750 casos y 3341 controles. En los modelos monopoluente ajustados por factores clínicos, ningún contaminante fue significativo. En el modelo multipoluyente con factores de riesgo y contaminantes, el NO₂ se asoció de forma independiente con EAC OR 1,64 (IC95% 1,13-2,39; p=0,010). Los factores más asociados fueron tabaquismo 17,97 (13,37-24,16), dislipemia 9,64 (6,93-13,42), y obesidad 3,18 (2,14-4,74), todos con p<0,001.

CONCLUSIONES

La EAC prematura en jóvenes se asoció con factores de riesgo cardiovascular modificables (tabaquismo, dislipemia y obesidad). Además, la exposición a NO₂ se asoció de forma independiente con EAC, sugiriendo un posible efecto de la contaminación relacionada con tráfico urbano. Estos hallazgos apoyan la integración de factores ambientales en la evaluación del riesgo cardiovascular prematuro.



Autoras/es

Alonso Domínguez, Jacobo;
Martínez Barros, Inés;
Pérez González, Alexandre;
Ruiz Mateos, Ezequiel;
López Cortés, Luis F;
Samarra, Iris;
Fernández Arroyo, Salvador;
Poveda López, Eva

Palabras clave

VIH, firmas metabólicas,
fenotipos viroinmunológicos

Presenta

Alonso Domínguez, Jacobo

Contacto

jacobo.alonso@iisgaliciasur.es



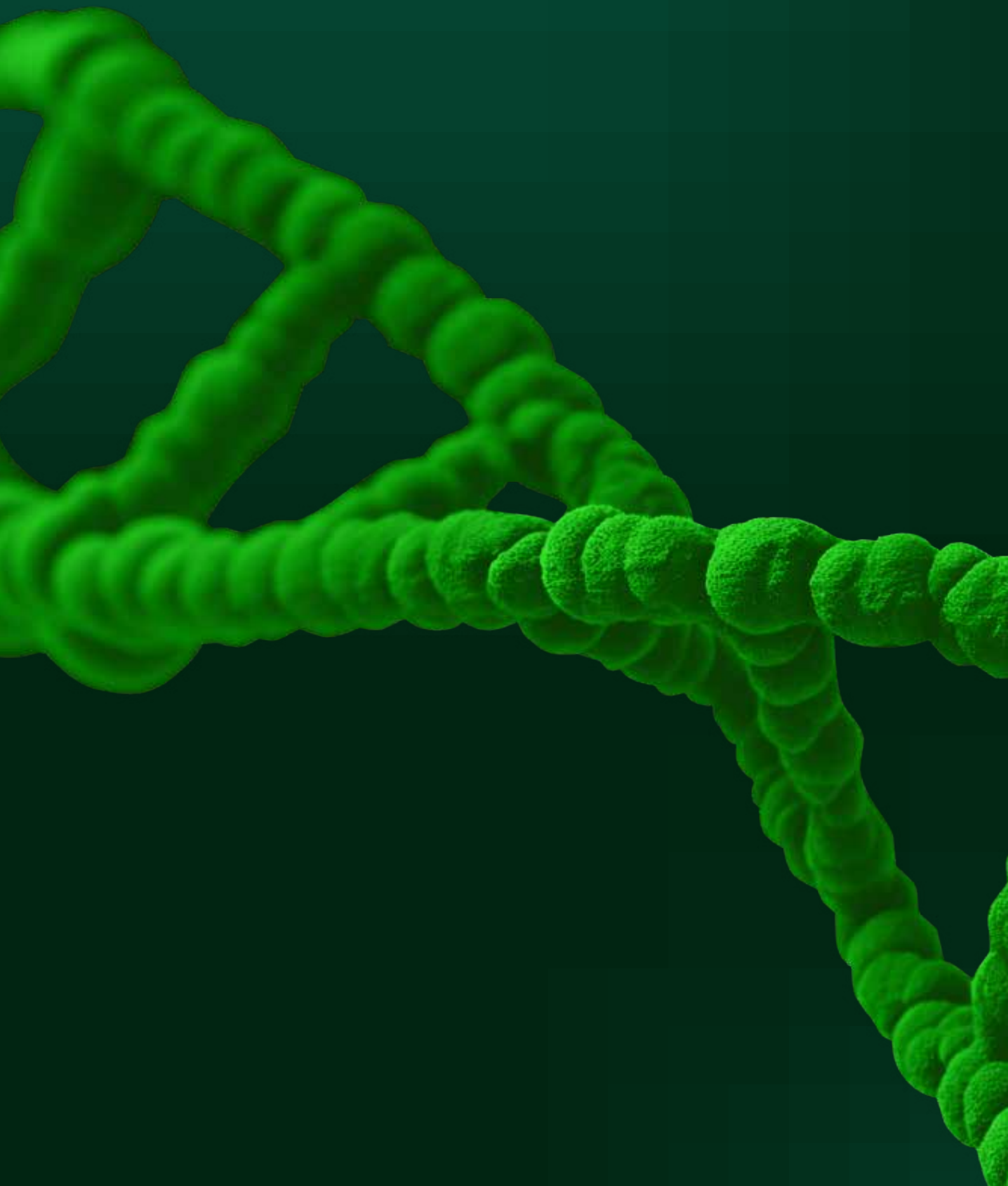
CARACTERIZACIÓN DE FIRMAS METABÓLICAS QUE DEFINEN FENOTIPOS DE PROGRESIÓN DEL VIH Y REVELAN NUEVAS DIANAS MÁS ALLÁ DE LA SUPRESIÓN VIRAL

A pesar del control virológico alcanzado con la terapia antirretroviral (TAR), la disfunción metabólica es característica de la infección por VIH, contribuyendo a la aparición de comorbilidades. Sin embargo, el perfil metabólico de los distintos fenotipos viroinmunológicos asociados al VIH no está suficientemente caracterizado.

Se seleccionaron 140 personas correspondientes a los siguientes grupos: controles sin VIH (n=30), naives (sin tratamiento previo, n=30), en TAR con recuperación inmunológica (n=30), no respondedores inmunológicos (<350 CD4+ tras dos años de TAR, n=20) y controladores de élite (transitorios [TC] n=15; persistentes [PC] n=15). El perfil metabólico se realizó en muestras de plasma mediante LC-MS y GC-MS. Se identificaron las vías desreguladas con un umbral de FDR<0.05.

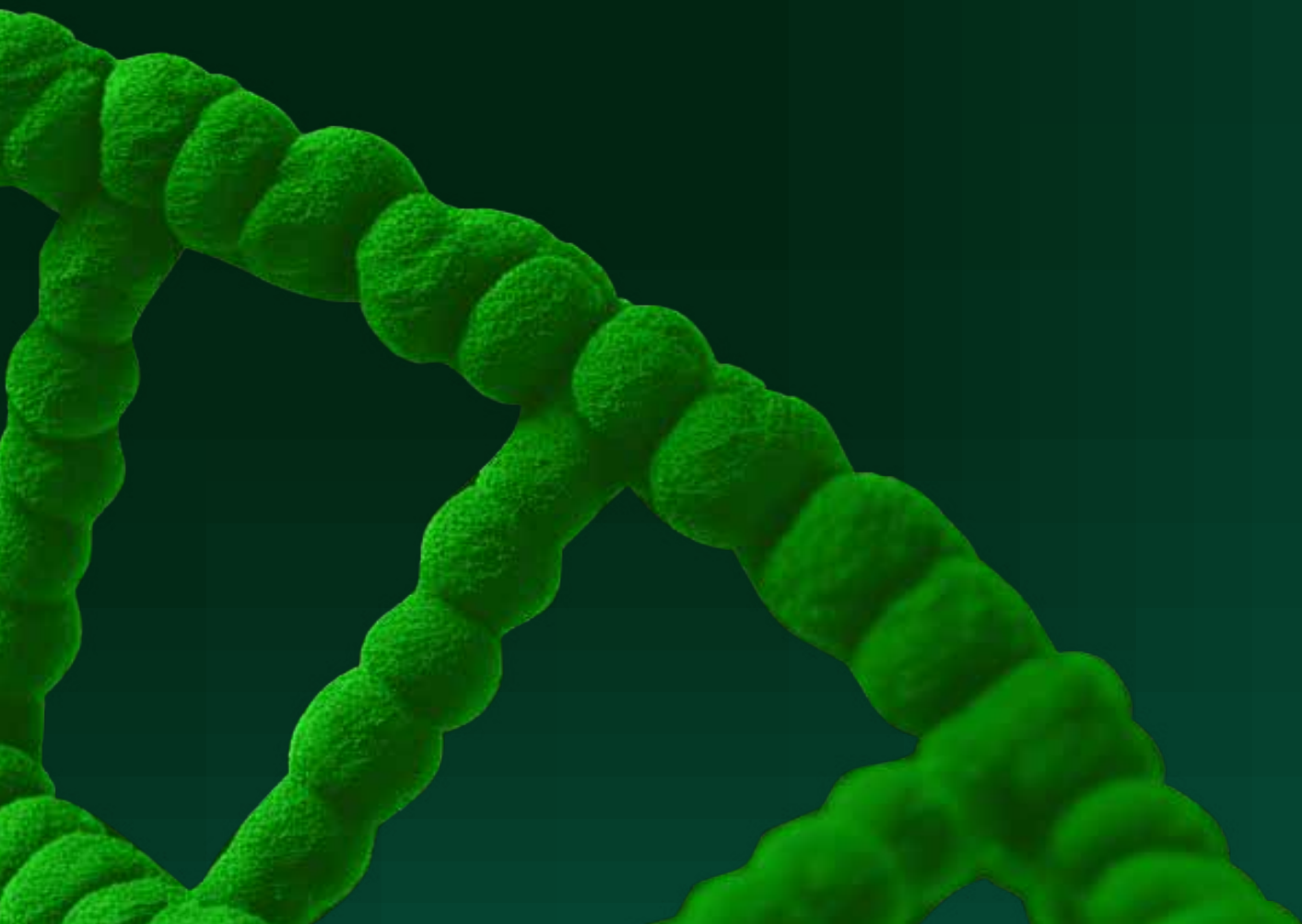
Se identificaron 351 metabolitos. La comparación global de personas que viven con VIH y controles mostró alteraciones significativas en el metabolismo del ácido araquidónico. En los subanálisis por grupo respecto a los controles, los naive mostraron una disminución de esfingolípido. Los INR, desregulaciones en el ciclo de la urea. El grupo en TAR, aun con respuesta inmunológica, conservaron inflamación residual. Los TC mostraron una hiperactivación del ciclo de la urea, mientras que los PC sufrieron un incremento del metabolismo energético.

Cada estado viroinmunológico presentó firmas específicas: disminución de los esfingolípidos en personas naive, alteraciones en el metabolismo del nitrógeno en los INR, persistencia inflamatoria a pesar del TAR, y modificaciones en los metabolismos de la urea o piruvato en los controladores de élite. Estas firmas ofrecen información sobre los mecanismos subyacentes a la infección e identifican potenciales biomarcadores que puedan mitigar las complicaciones asociadas.





Resto de comunicaciones **orais**





Autoras/es

Fortes González, Pedro;
Urisarri Ruiz de Cortázar, Adela;
Carrera Cachaza, Noa;
Sánchez Cazorla, Eloísa;
García Murias, María;
Barcia de la Iglesia, Ana;
Díaz Rodríguez, Cándido;
García González, Miguel

Palabras clave

Diagnosis, Sensitivity,
Genetics, Urate, RHUC

Presenta

Fortes González, Pedro

Contacto

pedro.fortes.gonzalez@sergas.es

IMPROVING DETECTION OF HEREDITARY RENAL HYPOURICAEMIA AND GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATION: A RETROSPECTIVE STUDY

BACKGROUND

Hereditary Renal Hypouricaemia (RHUC) is a genetic disorder that impairs uric acid reabsorption in the proximal tubule, causing low serum urate (SUA) and high fractional excretion (FEUA). Although often asymptomatic and of low prevalence, it can cause severe complications like recurrent kidney stones or exercise-induced AKI. Studies in Japanese population describe milder phenotypes than those classically reported, suggesting underdiagnosis.

METHODS

To improve RHUC detection, we explored the performance of four biomarkers in a cohort from our centre and in a separate validation cohort of European ascent retrieved from the literature. Genotype-phenotype correlation was assessed comparing previous cohorts with other from non-European ancestry (also from the literature). Studied biomarkers were: SUA, FEUA, SUFE Ratio (SUA/FEUA) and SUA^2 .

RESULTS

Descriptive analysis showed confirmed cases with biochemical values outside the standard thresholds (mild hypouricaemia), and suggested possible undetected mutations in patients without confirmed variants but with values comparable to cases. All biomarkers differed significantly between cases and controls, but mild hypouricaemia cases only differed from controls in data from our centre. In the ROC analysis, all biomarkers except for FEUA achieved 100% sensitivity and $\geq 90\%$ specificity. Consistent with previous evidence, a $SUA \geq 3$ mg/dL threshold improved sensitivity. European and non-European heterozygous SLC2A9 carriers presented distinct urate patterns with no shared pathogenic variants, suggesting a genetic influence behind this.

CONCLUSION

These results further support the use of a $SUA \geq 3$ mg/dL threshold to improve RHUC screening. Moreover, European patients with heterozygous SLC2A9 variants showed more adverse biochemical profiles, potentially increasing their risk of complications. A higher concern and improved RHUC screening should reduce false negatives and facilitate the prevention of complications.



Autoras/es

Alonso Pérez, Ana;
Guillán Fresco, María;
Piñeiro Ramil, María;
Pazos Pérez, Andrés;
López, Verónica;
Pirozzi, Claudio;
Jorge Mora, Alberto;
Gómez, Rodolfo

Palabras clave

Bone, Obesity,
Transcription Factor,
Adiposity, beta-oxidation

Presenta

Alonso Pérez, Ana

Contacto

ana.alonso.perez@idisantiago.es



DIET-INDUCED BONE ADIPOSITY IMPLICATIONS: BETA-OXIDATION PATHWAY IN ADIPOGENESIS-OSTEOBLASTOGENESIS IMBALANCE

Adipogenesis-osteoblastogenesis balance-rupture is observed in multiple bone diseases. Here, signalling pathways webwork to integrate the information from environment and stimuli. Transcription factors (TFx) play a key role in this process controlling the adipogenic-osteoblastogenic equilibrium. In previous works we identified a node of TFx (Node) involved in osteoblast-adipocyte balance control, related to ageing, obesity, and bone adiposity. However, the pathways by which this Node exerts its effect are unknown.

This work's aim is to identify the potential mechanisms by which the Node modulates the osteoblastogenesis-adipogenesis balance.

Bones from a mice model of Diet-Induced Obesity (DIO) were characterised through image, RT-qPCR, and proteomic techniques. Following, the expression of the β -oxidation pathway genes altered in DIO mice bones was measured by RT-qPCR in mice mesenchymal stem cells (C3H10T1/2) differentiated to osteoblast and adipocyte, where the Node was silenced by siRNA. The expression of the same genes was equally measured in human bone samples and correlated with the Node expression and the Body Mass Index (BMI).

DIO mice bones showed increased trabecular-cortical bone relation, higher adipogenic marker genes and Node expression, evidencing low bone quality. In these bones, proteomic analysis showed β -oxidation pathway enrichment. In Node silenced-C3H10T1/2 differentiated to osteoblast the expression of the β -oxidation genes was slightly diminished. This effect was significant for almost all genes for adipogenesis. In human bone samples the expression of the Node strongly correlated with the BMI and with the expression of the β -oxidation genes studied.

The TFx node related with the harmful effects of bad diet and obesity in bone through adipogenesis-osteoblastogenesis balance disruption is closely related to β -oxidation pathway. Hence, β -oxidation emerges as a potential new therapeutic target for bone alterations linked to bone adiposity.



Autoras/es

Lis López, Lluís;
López López, Catalina;
López Valverde, Laura;
Quintáns Lago, Salomé;
Rodiño Janeiro, Bruno;
Álvarez, J. Víctor;
Barros, Francisco;
Gouveia, Sofia;
Serres Gómez, Mariana;
García Villoria, Judit;
Vázquez Mosquera, María E.;
Couce, María Luz

Palabras clave

Cribado genético neonatal;
Secuenciación de exoma
completo; Panel de genes;
Interpretación de variantes;
Enfermedades pediátricas
accionables

Presenta

Lis López, Lluís Miquel

Contacto

lluis.miquel.lis.lopez@sergas.es

RESULTADOS PRELIMINARES DEL PROYECTO PILOTO DEL CRIBADO GENÉTICO NEONATAL NBGENS

El cribado genético neonatal se presenta como una estrategia complementaria al cribado convencional, ampliando el espectro de enfermedades detectables hacia patologías genéticas pediátricas con intervención clínica disponible que, pese a cumplir criterios, no pueden ser incorporadas por carecer de un marcador bioquímico específico. El objetivo es desarrollar un programa piloto de cribado neonatal genómico y evaluar su viabilidad, rendimiento diagnóstico y el impacto clínico.

Se reclutarán 550 participantes, de los cuales se extrae ADN a partir de muestras de sangre seca en papel. Las bibliotecas de exoma se preparan con KAPA-HyperPrep y KAPA-HyperExome y se secuencian en NovaSeq6000. El análisis bioinformático incluye la alineación a la referencia y la detección y anotación de SNV, indels y CNV. Se aplica un panel virtual de 549 genes seleccionados con los siguientes criterios: pediátrico, penetrante, tratamiento disponible, grave y asociación gen-enfermedad. Los hallazgos genéticos patogénicos o probablemente patogénicos son analizados en profundidad por el equipo investigador y se sigue el protocolo de casos sospechosos.

Hasta la fecha, se detectaron 7 casos. Los participantes con hallazgos en los genes COL4A4-1, LDLR-1, COL1A1-1, F8-1, APOB-1, y GAA-2 fueron asignados al grupo de sospechosos. Los casos de GAA fueron confirmados como Enfermedad de Pompe de inicio tardío. El resto fueron asesorados genéticamente bajo seguimiento clínico y se espera segregación familiar. En todos se implementaron planes de intervención tanto a los participantes con hallazgos como a los familiares con segregación, que serán utilizados para la posterior valoración coste-efectividad.

Este estudio piloto ha demostrado ser capaz de detectar precozmente variantes fuertemente asociadas a enfermedades genéticas pediátricas con tratamiento disponible, permitiendo planificar una adecuada estrategia terapéutica y desarrollar protocolos de actuación y seguimiento para cada caso y patología.



Autoras/es

Vicente González, Sandra;
De La Fuente Alonso,
María del Rocío;
Martínez Alonso, María Belén

Palabras clave

psicoeducación;
autolesiones;
adolescencia; enfermería;
salud mental

Presenta

Vicente González, Sandra

Contacto

sandravicente99@gmail.com



INTERVENCIÓN PSICOEDUCATIVA ENFERMERA EN ADOLESCENTES CON AUTOLESIONES Y SUS FAMILIAS: ESTUDIO PRE-POST EN UNA UNIDAD DE SALUD MENTAL INFANTO-JUVENIL

OBJETIVO

Evaluar la asociación de una intervención psicoeducativa liderada por enfermería, dirigida a adolescentes con autolesiones no suicidas y sus familias, a los cambios en las actitudes hacia la conducta autolesiva y en la disposición al cambio, en una unidad de salud mental infantojuvenil (USMIJ).

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional pre-post realizado en la práctica clínica habitual. Se aplicó una intervención psicoeducativa estructurada en dos sesiones, con participación familiar. Se evaluaron, antes y después de la intervención, las actitudes relacionadas con el abandono de la autolesión y el estado de disposición al cambio mediante escalas complementarias a la entrevista clínica.

RESULTADOS

Participaron 55 adolescentes atendidos en la USMIJ, con predominio femenino. El método de autolesión más frecuente fueron los cortes, generalmente, con frecuencia semanal. Se identificaron como factores asociados la ansiedad, la frustración, las dificultades en la gestión emocional y el autocastigo. Tras la intervención, se observó un incremento en las actitudes de esperanza, seguridad, intención, capacidad y resolución, así como una mayor utilización de alternativas para el manejo de la conducta autolesiva.

CONCLUSIONES

En esta muestra clínica, la intervención psicoeducativa enfermera dirigida a adolescentes con autolesiones y sus familias se asoció a mejoras en las actitudes hacia el abandono de la conducta autolesiva y en la adopción de estrategias alternativas, lo que refuerza el papel de la enfermería en el abordaje integral de las autolesiones en la adolescencia.



Autoras/es

Lema Arranz, Carlota;
Hemadeh, Ali;
Fernández Bertólez, Natalia;
López Cortón, Ana;
Cibeira, Nuria;
Lorenzo López, Laura;
Valdiglesias, Vanessa;
Laffon, Blanca

Palabras clave

physical frailty; frailty index;
cognitive frailty; inflammation;
biomarkers

Presenta

Lema Arranz, Carlota

Contacto

carlota.lema.arranz@udc.es

THE ROLE OF AGE-RELATED INFLAMMATION IN PHYSICAL AND COGNITIVE FRAILTY AMONG OLDER ADULTS

Frailty reflects differences in health status among older adults of the same chronological age. It is characterized by reduced physiological and cognitive reserves, leading to greater vulnerability to adverse outcomes. This condition results from cumulative multisystem damage that progressively compromises the body's ability to maintain homeostasis. Two main approaches are commonly used to assess frailty: the phenotype model, based on 5 clinical criteria, and the frailty index (FI), which captures a broader perspective through the accumulation of different health deficits. In parallel, the concept of cognitive frailty has emerged to describe the simultaneous presence of physical frailty and mild cognitive impairment, in the absence of overt dementia, representing a state of increased vulnerability to neurodegenerative processes. Given the suspected involvement of the immune system in both physical and cognitive frailty, this study aimed to investigate the relationship between inflammatory biomarkers and frailty status, considering both physical and cognitive dimensions. To this end, a cross-sectional study was conducted in 155 Spanish individuals aged 65 years and older.

Frailty was assessed using both the phenotype criteria and the FI, while cognitive function was evaluated with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Circulating levels of IL-6, CRP, TNF α , sTNF-RII, GDF-15, and HTRA1 were determined in plasma and serum using immunoenzymatic methods. Frail participants showed significantly higher concentrations of CRP, TNF α , sTNF-RII, and GDF-15 compared to non-frail individuals, according to both frailty measures. In relation to cognitive frailty, all biomarkers, except IL-6, were significantly associated. These findings highlight the relevance of inflammatory processes in frailty and support the need for further studies incorporating a broader range of immunological markers to better understand their role in both physical and cognitive domains.



Autoras/es

Arm3n Fern3ndez, Luc3a;
Blasco Otero, Luc3a;
Bleriot Rial, In3s;
Fern3ndez Garc3a, Laura;
Ibarguren Quiles, Clara;
Fern3ndez Grela, Patricia;
Tom3s Carmona, Mar3a del Mar;
Consortio JPI AMR Phages
AntiPERS

Palabras clave

Fagos, defensa,
antidefensa,
Pseudomonas
aeruginosa, Klebsiella
pneumoniae

Presenta

Arm3n Fern3ndez, Luc3a

Contacto

luciaarman@gmail.com



IDENTIFICACI3N DE LOS SISTEMAS DE DEFENSA Y ANTIDEFENSA EN CEPAS CL3NICAS DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA Y KLEBSIELLA PNEUMONIAE Y SUS RESPECTIVOS FAGOS L3TICOS

Identificaci3n de los sistemas de defensa y antidefensa en cepas cl3nicas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* y sus respectivos fagos l3ticos". Los bacteri3fagos o fagos son virus que infectan y lisan bacterias, con potencial terap3utico frente a infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibi3ticos. Las bacterias han desarrollado mecanismos de defensa frente a la infecci3n por fagos, mientras que estos han coevolucionado creando sistemas de antidefensa para superarlos.

El objetivo de este trabajo fue analizar las interacciones que se dan entre cepas cl3nicas de las bacterias multirresistentes *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* y sus respectivos fagos l3ticos. Para ello, se analizaron bioinform3ticamente con PADLOC y DefenseFinder los genomas de las cepas cl3nicas, cuyos resultados revelaron que para *P. aeruginosa* el tipo de sistema de defensa m3s frecuente era la infecci3n abortiva (37.63%), y para *K. pneumoniae* eran aquellos con funci3n desconocida (53.57%). El an3lisis bioinform3tico con DefenseFinder del genoma de los fagos revel3 que en los fagos de *P. aeruginosa* el sistema de antidefensa m3s frecuente fue DEDDh (anti-Cas) y en los de *K. pneumoniae* fue stp (anti-RM). La infectividad evaluada mediante "spot test" indic3 que PAC12 fue el m3s eficaz para *P. aeruginosa* (85,33%) y VAC13 para *K. pneumoniae* (65,96%), predominando spots turbios con complementariedad entre mecanismos. Se aplic3 la tecnolog3a LAMP-CRISPR-Cas13a como m3todo de detecci3n r3pida de los sistemas de defensa bacterianos CRISPR-Cas en *P. aeruginosa* y CBASS en *K. pneumoniae*, con una especificidad y sensibilidad de la t3cnica del 100%.

Una mejor comprensi3n de la interacci3n entre los mecanismos de defensa bacteriana y los de antidefensa de los fagos permitir3 optimizar la terapia con fagos. Adem3s, la aplicaci3n de la detecci3n molecular r3pida mediante la tecnolog3a LAMP-CRISPR-Cas13a permitir3 optimizar la selecci3n de fagos l3ticos para su uso en terapia.



Autoras/es

Vázquez Vázquez, Laura;
Romero Picó, Amparo;
Rodríguez Moar, Simón;
Rodríguez Suárez, Diana Lorena;
Vázquez Quinoy, Consuelo;
Bao Varela, Carmen;
Agra Bermejo, Rosa;
Rodiño Janeiro, Bruno Kotska;
González Juanatey, José Ramón;
Álvarez Castro, Ezequiel

Palabras clave

Mecanotransducción, Estrés
de cizalla, Endotelio, YAP/TAZ
y Vessel-on-a-chip

Presenta

Vázquez Vázquez, Laura

Contacto

laura.vazquez.vazquez@rai.usc.es

DETERMINANTES HEMODINÁMICOS DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL: ACTIVACIÓN DE LA VÍA YAP/TAZ EN UN MODELO VESSEL-ON-A-CHIP

La disfunción endotelial es un evento temprano clave en la enfermedad cardiovascular asociada a la diabetes, con una distribución espacial heterogénea que sugiere un papel determinante de las fuerzas hemodinámicas. El estrés de cizalla regula vías mecanosensibles implicadas en inflamación, remodelado vascular y aterogénesis, pero los modelos convencionales no permiten integrar adecuadamente estímulos biomecánicos y metabólicos en condiciones fisiológicas.

El objetivo fue desarrollar un modelo vessel-on-a-chip capaz de reproducir gradientes hemodinámicos definidos y analizar su impacto sobre la activación mecanosensible endotelial.

Se realizaron simulaciones computacionales para caracterizar la distribución del estrés de cizalla en canales de distinta geometría (sección circular vs. cuadrada) y tamaño. Células endoteliales humanas (HUVEC) se cultivaron en dispositivos microfluídicos bajo flujo peristáltico, exponiéndolas a distintos rangos de cizalla. La respuesta celular se evaluó mediante análisis de la morfología, orientación respecto al flujo y localización subcelular de YAP/TAZ. Asimismo, se analizó la expresión génica mediante RT-qPCR de marcadores de mecanotransducción, inflamación y disfunción endotelial.

Los canales circulares generaron perfiles de cizalla homogéneos, mientras que los cuadrados indujeron gradientes locales y zonas de bajo flujo asociadas a fenotipos proaterogénicos. La reducción del diámetro incrementó el estrés de cizalla y moduló la activación nuclear de YAP/TAZ, sugiriendo un umbral mecánico. Estos cambios se acompañaron de una reprogramación transcripcional con alteraciones en genes relacionados con mecanosensibilidad y activación endotelial.

En conjunto, los estímulos hemodinámicos regulan la activación mecanosensible del endotelio, proporcionando un modelo para estudiar la heterogeneidad vascular. La incorporación de hiperglucemia permitirá modelar de forma más completa la disfunción endotelial diabética.



Autoras/es

Barrio Pujante Antonio;
Blasco Lucía;
Bleriot Inés;
Fernández García Laura;
Ibarguren Quiles Clara;
Arman Lucía;
Menéndez Rodríguez Olaya;
Tomás María del Mar

Palabras clave

Klebsiella pneumoniae,
Quorum sensing,
Fagoterapia, Resistencia
antimicrobiana, Sistemas
de defensa antifágica

Presenta

Barrio Pujante, Antonio

Contacto

antonio.barrio.pujante@sergas.es



MODULACIÓN DEL QUORUM SENSING BACTERIANO COMO ESTRATEGIA PARA SUPERAR LAS LIMITACIONES DE LA FAGOTERAPIA

Klebsiella pneumoniae es una enterobacteria Gram negativa clasificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un patógeno ESKAPE debido a su capacidad para adquirir y diseminar genes de resistencia a los antimicrobianos. Estas bacterias multirresistentes representan una amenaza importante, especialmente en pacientes hospitalizados e inmunocomprometidos.

Los bacteriófagos (fagos), virus que infectan específicamente bacterias, constituyen alternativas prometedoras a los antibióticos debido a su especificidad, baja toxicidad y sinergia con los antibióticos. Sin embargo, la rápida aparición de resistencia bacteriana frente a los fagos limita su aplicación clínica. Muchos sistemas de defensa antifágica están regulados por el quorum sensing (QS), un mecanismo de señalización dependiente de la densidad celular mediado por autoinductores (AIs).

En este estudio, se evaluó la actividad inhibitoria del QS del cinamaldehído (CAD) y del ácido indol-3-acético (IAA) con el fin de mejorar la eficacia de la fagoterapia. El CAD inhibe el gen relacionado con QS *IsrB*, implicado en la captación de AI-2, mientras que el IAA modula el regulador de QS *sdiA*. Ambos compuestos redujeron la expresión de sistemas de defensa, incluidos los sistemas de restricción-modificación (R-M), el sistema de señalización antifágica basado en oligonucleótidos cíclicos (CBASS), el sistema de control de infección por bacteriófagos (BCI), los sistemas toxina-antitoxina (TA) y los sistemas de infección abortiva (Abi).

La potenciación de la actividad fágica se evidenció mediante la reducción de los valores de UFC/mL y de densidad óptica a 600 nm durante la infección fágica en presencia de estos compuestos y, en el caso del CAD, mediante un incremento de los valores de UFP/mL. En conjunto, estos resultados demuestran que ambos compuestos pueden actuar como coadyuvantes de la fagoterapia, superando las limitaciones asociadas a su implementación.



Autoras/es

Rodríguez Pérez, Manuel;
Dominguez Novoa, Yessica;
Pérez Beliz, Eburne;
Pazos Randulfe, Yolanda;
Iglesias García, Julio;
Alvarez Coiradas, Elia;
Garrido Cuesta, Pablo;
López López, Rafael;
Muínelo Romay, Laura;
Barbazan García, Jorge

Palabras clave

PDAC, ORGANOIDS,
IMMUNOTHERAPY, TME

Presenta

Rodríguez Pérez, Manuel

Contacto

manuel.rodriguez.perez2@sergas.es

TARGETING CHEMOKINE RECEPTOR 9 (CCR9) TO ENHANCE IMMUNE INFILTRATION IN PANCREATIC CANCER USING PATIENT-DERIVED 3D CO-CULTURES

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is one of the deadliest cancers, with a 5-year survival rate of ~12%. A hallmark of PDAC is the exclusion of immune cells from the tumor core, largely driven by cancer-associated fibroblasts (CAFs), which produce a dense extracellular matrix and promote immune evasion. Together with a highly immunosuppressive microenvironment, these features contribute to the poor efficacy of current immunotherapies, highlighting the need for new therapeutic strategies. Here, we investigated chemokine receptor 9 (CCR9) as a novel target in PDAC due to its association with chemoresistance and metastasis.

We established a cohort of patient-derived organoids (PDOs) from fine needle aspiration biopsies and surgical resections, together with matched CAFs, plasma, and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). These samples were used to generate 3D co-culture systems combining PDOs, CAFs, and autologous immune cells to evaluate the therapeutic impact of CCR9 blockade.

Soluble CCR9 plasma levels were elevated in PDAC patients compared with controls, and CCR9 expression in PDOs, although heterogeneous, mirrored primary tumor expression. In contrast, CCR9 levels in PBMCs and CAFs were not significantly increased, suggesting a tumor-specific association. Functional studies demonstrated that CCR9 blockade using monoclonal antibodies promoted a migratory immune phenotype and enhanced immune-cell infiltration into PDOs. These findings were further validated in humanized patient-derived xenograft (PDX) models. RNA-seq analyses additionally identified pathways associated with CCR9 inhibition that may mechanistically contribute to improved immune infiltration.

Overall, our findings identify CCR9 as a relevant and actionable target in PDAC, supporting its potential to overcome immune exclusion and promote a more immune-permissive tumor microenvironment.



Autoras/es

Rodríguez Martínez, Lorena;
Chaudhary, Suman;
Moon, Jean;
Fernández Ferreiro Anxo;
Hu, Zhengping;
D'Amore, Patricia A

Palabras clave

Partial epigenetic reprogramming, induced pluripotent stem cells, retinal pigment epithelial cells, oxidized lipoprotein-induced damage, age-related macular degeneration

Presenta

Rodríguez Martínez, Lorena

Contacto

Lorena.Rodriguez.Martinez@sergas.es



IMPROVING RESILIENCE OF INDUCED PLURIPOTENT STEM CELL-DERIVED RETINAL PIGMENT EPITHELIAL CELLS (IPSC-RPE) THROUGH PARTIAL EPIGENETIC REPROGRAMMING UNDER OXIDIZED LOW-DENSITY LIPOPROTEIN STRESS

RPE cell injury and degeneration is a hallmark of age-related macular degeneration (AMD). AMD pathogenesis involves several risk factors, including high-fat diet, oxidative stress, genetic variants like complement factor H (CFH) rs1061170 polymorphism and aging; however, clinical, histological and genetic findings indicate a role for oxidized lipids. Therefore, we investigated whether partial epigenetic cell reprogramming could provide RPE cell resilience against oxidized lipid-induced damage. iPSC derived from AMD patient carrying CFH risk alleles were transduced with doxycycline inducible OSK (OCT3/4, SOX2, KLF4) lentivirus and differentiated into RPE following established protocols. iPSC-RPE were cultured in 12-well transwells and infected with lentivirus transactivator. Two days after OSK expression, iPSC-RPE were challenged with oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) for 48 hours.

Cell death was evaluated by LDH assay. OSK expression was confirmed by qPCR and WB. The expression of genes related to epithelial–mesenchymal transition (EMT), inflammation, the complement pathway and RPE identity was evaluated by qPCR. ox-LDL-induced cell death was reduced after OSK induction compared with no induction. OSK expression mitigated the ox-LDL-induced increase of EMT markers vimentin and ICAM-1, inflammatory markers TNFRSF1A, IL6R, SOD3 and the complement pathway marker C5AR1. Importantly, expression of RPE markers MITF, RLBP, ZO-1 and RPE65 were comparable in iPSC-RPE cells with induced OSK expression and control cells. Our results indicate that partial epigenetic reprogramming through transient OSK expression protects iPSC-RPE cells from ox-LDL-induced oxidative stress without affecting the expression of RPE markers. OSK expression enhanced iPSC-RPE cell survival and suppressed genes from EMT, inflammatory and complement pathways. These findings establish a foundation for investigating the effect of partial epigenetic programming on RPE models of AMD.



Autoras/es

Quintela Vázquez, Marcos

Palabras clave

Cáncer de ovario,
epigenética,
bioinformática,
genómica funcional,
transcriptómica

Presenta

Quintela Vázquez, Marcos

Contacto

marcos.quintela.vazquez@sergas.es

CANCER-SPECIFIC ENHANCER REWIRING SHAPES GENE REGULATORY PROGRAMMES IN HIGH-GRADE SEROUS OVARIAN CARCINOMA

High-grade serous ovarian carcinoma (HGSC) is the most common and lethal epithelial ovarian cancer subtype, with poor long-term survival and limited targeted treatment options. It is characterised by marked genomic instability and a paucity of recurrent protein-coding driver mutations beyond TP53 and DNA repair pathway alterations, highlighting the likely contribution of non-coding regulatory mechanisms to disease biology.

Within this regulatory landscape, enhancer reprogramming is a frequent feature in cancer, where enhancers (cis-regulatory DNA elements that control gene expression through interactions with target genes) become aberrantly activated or silenced. Although increasingly recognised in cancer biology, the functional contribution of enhancer dysregulation to tumour behaviour in HGSC remains poorly understood.

To investigate this, we generated a genome-wide enhancer atlas in HGSC and compared it to normal ovarian tissue, enabling systematic analysis of regulatory differences between malignant and healthy contexts. As expected, we observed widespread enhancer reprogramming across the genome, identifying the nuclear receptors ESR1 and NR3C1 as core transcriptional regulators driving the landscape. Beyond these global drivers, our analysis pinpointed specific aberrant regulatory regions—such as those linked to the transcription factor ELF3—whose functional contribution to disease remains to be elucidated. To address this, we will be validating these high-priority candidates using CRISPR interference and RNA-based perturbations across multiple HGSC models.

Collectively, these findings highlight enhancer dysregulation as a prominent feature of HGSC. This work establishes a foundation to better understand the regulatory mechanisms underlying tumour progression and therapeutic response, while identifying new biomarkers and candidate vulnerabilities for drug development.



Autoras/es

Huesa Carballo, Claudia Betsabé;
Cernadas Pazos, Aroa;
Ferreirós, Alba;
Baschieri, Francesco;
Fernández Santiago, Cristóbal;
Costa Fraga, Nicolás;
Abal, Miguel;
Barbazán, Jorge

Palabras clave

Glioblastoma; Durotaxis;
Biomaterials; Tumor
Ecosystem; Therapy

Presenta

Huesa Carballo, Claudia Betsabé

Contacto

claudiahuesacarballo@gmail.com



REDIRECTING GLIOBLASTOMA INFILTRATION USING MECHANOTACTIC BIOMATERIALS

Glioblastomas (GB) are highly aggressive tumors with a strong infiltrative pattern that renders the disease nearly uncontrollable with surgery. Residual GB cells invade along topographical and mechanical cues in the tumor microenvironment, including vessels and nerves, and typically migrate toward stiffer tissues through durotaxis, a process mediated by focal adhesions and actomyosin contractility. Here, we aimed to exploit this intrinsic behavior therapeutically by redirecting GB invasion toward a controlled location using mechanotactic biomaterials, with the goal of limiting invasion into healthy brain tissue.

For this, we engineered macroporous collagen-coated polycarbonate-polyurethane (PCPU) scaffolds significantly stiffer than brain tissue (140 vs 2 kPa). Using 2D and 3D culture systems, softer porous materials, and genetic perturbations of durotaxis-related genes, we demonstrated that durotaxis is the primary driver of scaffold infiltration. These findings were then validated in orthotopic syngeneic GB in vivo models, where scaffold implantation reduced invasive tumor foci by 70% compared with controls.

We further characterized the intra-scaffold tumor ecosystem, composed mainly of tumor cells (60%), together with microglia, monocyte-derived macrophages, T cells, and endothelial cells forming neo-vasculature. Finally, we showed that, in combination with radiation therapy, the implant of mechanotactic scaffolds increased the tumor ablative effects of radiation. Importantly, these effects were not observed when implanting materials matching brain stiffness, reinforcing the relevance of the material's mechanics.

Altogether, our findings support the idea of taking advantage of inherent cellular biophysical properties like durotaxis as a strategy to prevent tumor invasion, introducing the concept of mechanotherapeutics as a novel tool in cancer therapy.



Autoras/es

Mourenza, Álvaro;
Llano Verdeja, Jesús;
Castañera Estrada, Pablo;
Lorente Torres, Blanca;
Álvarez Ferrero, Helena;
Fernández Martínez, Sergio;
Mateos, Luis Mariano;
Letek, Michal

Palabras clave

Staphylococcus aureus;
ciclótidos, resistencia a
antibióticos, infecciones
intracelulares

Presenta

Mourenza Flórez, Álvaro

Contacto

alvaro.mourenza@udc.es

TERAPIAS MULTIDIANA FRENTE A STAPHYLOCOCCUS AUREUS INTRACELULAR

Las infecciones por *Staphylococcus aureus*, especialmente las causadas por cepas resistentes a meticilina (MRSA), suponen un grave problema de salud pública a nivel mundial. En particular, las infecciones hospitalarias causadas por esta bacteria representan una de las principales causas de infección microbiana en los países desarrollados. Aunque los antibióticos empleados actualmente frente a esta bacteria suelen reducir los síntomas clínicos, en muchos casos no consiguen erradicar completamente la infección, ya que no atraviesan las membranas eucariotas, permitiendo así la supervivencia intracelular de la bacteria y favoreciendo el desarrollo de infecciones crónicas con posibles implicaciones en procesos tumorales, tal y como se está demostrando en los últimos años.

En este contexto, el desarrollo de nuevas terapias capaces de atravesar membranas eucariotas y actuar tanto sobre infecciones extracelulares como intracelulares resulta esencial para mejorar la seguridad y el pronóstico de los pacientes. Como alternativa terapéutica, los péptidos antimicrobianos han mostrado resultados prometedores; sin embargo, muchos de ellos tampoco son capaces de cruzar membranas eucariotas. Por ello, en este trabajo se ha desarrollado un nuevo péptido antimicrobiano circular, basado en la estructura de un ciclótido, capaz de atravesar membranas eucariotas y actuar frente a bacterias tanto extracelulares como intracelulares.

Este péptido, cuya diana es la proteína PBP2a de MRSA, constituye el primer péptido antimicrobiano desarrollado frente a esta proteína y presenta resultados preclínicos prometedores, con baja citotoxicidad, reducida actividad hemolítica y alta estabilidad en suero humano. Además de reducir la carga bacteriana intracelular, en este trabajo se demuestra la capacidad de dicho péptido para atravesar membranas eucariotas y dirigirse específicamente a bacterias localizadas libres en el citosol.



Autoras/es

Aybar Molina Maribel;
Abuín Redondo Carmen;
Palacios Ozores Patricia;
Rodríguez López Carmela;
Bravo López Susana Belén;
Pena Carmen;
López López Rafael;
Costa Nogueira Clotilde

Palabras clave

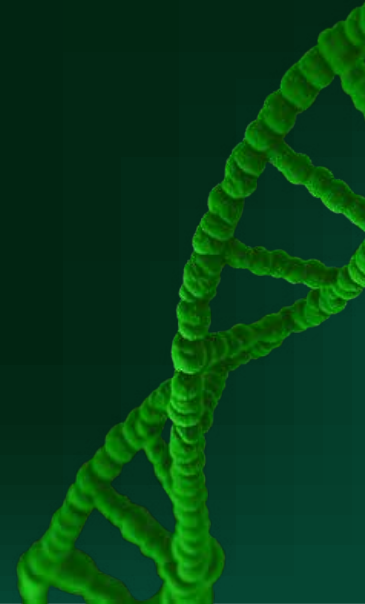
SOCS3; STAT3; CDK4/6
inhibitors; resistance and
CTCs.

Presenta

Aybar Molina, Maribel

Contacto

beli.aybar99@gmail.com



SOCS3 AS A PREDICTIVE BIOMARKER OF RESISTANCE TO CDKI+ET IN HR+/HER2- METASTATIC BREAST CANCER

INTRODUCTION

About 30% of patients with luminal metastatic breast cancer (HR+/HER2-) do not respond to first-line treatment with CDK4/6 inhibitors (CDKi) combined with endocrine therapy (ET). Although no reliable predictive biomarkers are currently available, our previous findings showed elevated STAT3 expression in circulating tumor cells (CTCs) from non-responders. Using cellular models, we demonstrated that STAT3 activation reduced sensitivity to CDKi and ET, whereas its inhibition restored response. As STAT3 activity assessment typically relies on phosphorylation-based methods, we aim to identify alternative biomarkers to reflect IL6/JAK/STAT3 pathway activation for patient stratification.

METHODOLOGY

In vitro studies were first performed in luminal breast cancer models. Transcriptomic analyses were conducted using the Illumina platform and validated by RT-qPCR. SWATH-MS phosphoproteomic profiling was done in CTCs (TripleTOF 6600 LC-MS/MS). In parallel, baseline CTCs from 21 HR+/HER2- metastatic patients were isolated with RosetteSep™ and analyzed by RT-qPCR. Statistical analyses were performed in R 4.4.3.

RESULTS

STAT3-activated cellular models showed higher SOCS3, STAT3, MVP, and KITLG expression levels than STAT3-inhibited cellular models. STAT3, MVP, and SOCS3 expression levels were also significantly elevated in CTCs from non-responders versus responders to CDKi therapy (6 vs 15 patients). SOCS3 had the highest predictive performance (AUC = 1). Proteomic/phosphorylation patterns differed between responder and non-responder CTC samples, potentially involving the IL6/JAK/STAT signalling pathway.

CONCLUSIONS

STAT3 pathway activation may contribute to resistance to CDKi plus ET. SOCS3 status in CTCs is a potential resistance biomarker in HR+/HER2- advanced breast cancer patients.



Autoras/es

Volpi, Camilla;
Putzolu, Aurora;
Sangiao Alvarellos, Susana;
Varela Fernández, Luis;
ER García Rendueles, María

Palabras clave

Thyroid cancer, Trametinib,
HIPPO pathway, YAP, TAZ

Presenta

Volpi, Camilla

Contacto

camilla.volpi@udc.es

THE ROLE OF THE HIPPO PATHWAY IN MODULATING MONOTHERAPY RESPONSE IN THYROID CANCER

The Hippo pathway is an evolutionary conserved kinase cascade, a key regulator of organ size, stem cell homeostasis, cellular differentiation and tissue regeneration. YAP and TAZ are the final effectors of this pathway: when phosphorylated, they are kept into the cytoplasm and marked for degradation; while when unphosphorylated, they translocate into the nucleus and start the transcription of target genes involved in cell survival and replication. YAP overexpression and its aberrant nuclear localization correlate with poor prognosis in various cancer, including thyroid cancer.

My research focuses on determining whether YAP/TAZ acts as rheostat in the response to MAPK inhibitors in Anaplastic Thyroid Cancer (ATC) cell lines. The MAPK pathway is frequently mutated or hyperactivated in thyroid cancer; although it is a known therapeutic target, treatment efficacy remains limited due to resistance mechanisms. YAP/TAZ are known for their role in drug resistance. We investigated how BRAF- vs RAS-mutated ATC cell lines respond differently to the MEK inhibitor Trametinib, depending on their YAP/TAZ subcellular localization. We found that only RAS-mutated cell lines with cytoplasmic YAP and nuclear TAZ were resistant to the drug. Unexpectedly, silencing YAP increased sensitivity to trametinib. The inhibitor also induced unexpected morphological changes independently of YAP/TAZ. In relation with this, we examined alterations in cytoskeletal proteins and senescence markers. We observed distinct distributions of cytoskeletal proteins, including vimentin, actin, b-catenin and tubulin, and an increase in beta-gal signal, a senescence marker, after treatment.

In conclusion, mutation background and YAP localization determine trametinib sensitivity in anaplastic thyroid cancer cell lines, and the underlying mechanism may involve cytoskeletal changes.



Autoras/es

Muras Mora, Andrea;
Guijarro Sánchez, Paula;
Rodríguez Coello, Arianna;
García Pose, Andrea;
Bou, German;
Arca Suárez, Jorge;
Vázquez Ucha, Juan Carlos;
Beceiro, Alejandro

Palabras clave

Acinetobacter baumannii;
resistencia antibiótica;
cefiderocol; genómica; trans-
criptómica, BfmSR

Presenta

Muras Mora, Andrea

Contacto

andrea.muras.mora@sergas.es



IDENTIFICACIÓN DE MECANISMOS DE RESISTENCIA A CEFIDEROCOL DESARROLLADOS EN ACINETOBACTER BAUMANNII MEDIANTE LA REALIZACIÓN DE DINÁMICAS IN VITRO

La Organización Mundial de la Salud ha incluido a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos en su lista de prioridades para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos. Una nueva opción terapéutica disponible frente a este patógeno es el cefiderocol. Su estructura le permite quelar el hierro y utilizar los sideróforos bacterianos para transportarse activamente mediante los receptores TonB-dependientes hasta el espacio periplásmico, donde el cefiderocol ejerce su actividad bactericida mediante la inhibición de proteínas de unión a penicilina (PBPs). Este mecanismo de entrada único le confiere actividad frente a cepas resistentes a carbapenémicos al evitar los mecanismos clásicos de resistencia basados en reducción de permeabilidad de porinas y bombas de eflujo.

La cepa *A. baumannii* ATCC19606 y la cepa clínica resistente a carbapenémicos Ab184 fueron sometidas a dinámicas de evolución in vitro en medio deficiente en hierro. Se expusieron 5 líneas evolutivas a concentraciones crecientes de cefiderocol (hasta alcanzar 128 mg/L) para obtener mutantes resistentes a dicho antibiótico. Se determinó la sensibilidad antimicrobiana mediante microdilución y se estudió la genómica y la transcriptómica de mutantes seleccionados de cada cepa.

La cepa ATCC19606 adquirió la resistencia en dos pasos: 1) inactivación del sensor bfmS en el estadio intermedio, y 2) inactivación de fepA/pirA en el estadio final. En cambio, la cepa Ab184 no mostró mutaciones implicadas en la adquisición de la resistencia. La transcriptómica de Ab184, mostró una sobreexpresión significativa del regulador de respuesta bfmR y de las β -lactamasas: blaADC-30, blaOXA-66, blaOXA-23 (2 copias).

La participación del sistema de dos componentes BfmSR en la supervivencia bajo presión a cefiderocol abre la puerta al desarrollo de estrategias terapéuticas.



Autoras/es

Cañizo Outeiriño, Antonio;
Castro Fernández, Diana Carolina;
Fernández Rodríguez, María Isabel;
Rodríguez Cid, María José;
Abralles, Maximino José;
Cuartero Martínez, Andrea;
González Barcia, Miguel;
Fernández Ferreiro, Anxo

Palabras clave

Degeneración
macular asociada a
la edad, proteómica,
antiangiogénicos,
medicina personalizada,
biomarcadores

Presenta

Cañizo Outeiriño, Antonio

Contacto

antonio.canizo@gmail.com

MEDICINA PERSONALIZADA EN DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD: LA PROTEÓMICA COMO HERRAMIENTA PREDICTIVA DE RESPUESTA TERAPÉUTICA A ANTIANGIOGÉNICOS

Los fármacos antiangiogénicos constituyen el pilar terapéutico de la degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn), aunque requieren administración intravítrea periódica. La incorporación de aflibercept 8 mg y faricimab ha permitido extender los intervalos de dosificación hasta 12-16 semanas, superando a los fármacos clásicos ranibizumab y aflibercept 2 mg. Sin embargo, no todos los pacientes alcanzan dichos intervalos y no existen biomarcadores validados que predigan la respuesta al tratamiento. El objetivo de este estudio es identificar biomarcadores proteómicos lagrimales predictivos de respuesta al cambio a faricimab en pacientes con DMAEn y respuesta insuficiente aflibercept 2 mg.

Estudio prospectivo observacional. Los pacientes se siguieron durante un año en dos visitas: previa al cambio de tratamiento (V1) y tras un año (V2). En V1 se recogieron variables clínicas y muestras de lágrima mediante microcapilares de vidrio. En V2 se clasificó a los pacientes en extensores (E) y no extensores (NE), definiendo extensión como el aumento del intervalo de tratamiento ≥ 4 semanas.

Las muestras se analizaron mediante HPLC-MS/MS. Se identificaron proteínas con abundancia diferencial entre E y NE aplicando criterios de fold-change $\geq 1,5$ o $\leq 0,67$ y $q < 0,01$ y su capacidad predictiva se evaluó mediante curvas ROC.

Se reclutaron 32 pacientes: edad=76,8 \pm 7,2 años; IMC=28,8 \pm 3,9 kg/m²; 37,5% mujeres; 28,1% fumadores e intervalo de tratamiento con aflibercept 2 mg=6,8 \pm 1,2 semanas. En V2 un 69% fueron no extensores. Se identificaron 4.474 proteínas: 164 sobreabundantes y 75 infraabundantes en E respecto a NE. Se identificaron tres potenciales biomarcadores de respuesta: angiogenina (AUC=0,80 \pm 0,10), apolipoproteína D (AUC=0,87 \pm 0,08) y subunidad $\alpha 7$ del proteasoma (AUC=0,81 \pm 0,11).

Este estudio ha identificado el mayor número de proteínas lagrimales descritas en DMAEn y ha propuesto biomarcadores no invasivos con alta capacidad predictiva de respuesta al cambio a faricimab.



Autoras/es

Castro Fernández Diana Carolina;
Cañizo Outeiriño Antonio;
Ortea Ignacio;
Bréa José Manuel;
Loza María Isabel;
Leandro Martínez Antón;
Fernández Ferreiro Anxo;
Mateos Jesús

Palabras clave

Cistinosis, PBMCs,
Proteómica, lisosoma,
renal

Presenta

Castro Fernández, Diana Carolina

Contacto

dianacarolinacastrofernandez@gmail.com



CARACTERIZACIÓN PROTEÓMICA DE PBMCs EN CISTINOSIS NEFROPÁTICA: DESREGULACIÓN LISOSOMAL Y DE LA VÍA MTORC1-TFEB

La cistinosis nefropática es una enfermedad rara autosómica recesiva causada por mutaciones con pérdida de función de CTNS, que conducen al acúmulo intralisosomal de cistina. La cisteamina, único tratamiento específico, reduce los depósitos, pero no aborda las múltiples vías celulares alteradas, potenciales dianas terapéuticas. Las PBMCs son un modelo accesible para investigar la desregulación inmunitaria e identificar biomarcadores. El objetivo fue caracterizar el proteoma de PBMCs en cistinosis nefropática, identificar una firma proteica de enfermedad y priorizar dianas para un cribado farmacológico de continuación.

Estudio multicéntrico caso-control con 23 pacientes y 29 controles (progenitores biológicos). PBMCs analizadas por shotgun LC-MS/MS; proteínas diferencialmente abundantes (DAPs) identificadas con limma ($|\log_2FC| \geq 0,585$; $FDR \leq 0,05$) y machine learning por consenso (LASSO, Elastic Net, Random Forest). De 4.821 proteínas cuantificadas se identificaron 265 DAPs (201 sobreexpresadas, 64 infraexpresadas), con alteraciones coordinadas en función lisosomal, señalización mTORC1-TFEB, autofagia, inflamación, apoptosis y reprogramación metabólica. Se obtuvo un panel consenso de 19 proteínas (AUC=0,900; IC95%: 0,814-0,985; sensibilidad 82,6%; especificidad 82,8%), con marcadores de activación macrofágica (AZU1, RETN), disfunción lisosomal (GPNMB, LAPTM5, LIPA), adaptación metabólica (PHGDH) y BCL2 disminuida. Primera caracterización proteómica integral de PBMCs en cistinosis nefropática, revelando estrés lisosomal, inflamación crónica, autofagia deficiente y sesgo proapoptótico.

Sobre esta base, la continuación del proyecto consistirá en un cribado farmacológico dirigido a restaurar la homeostasis lisosomal, priorizando activadores de TFEB por su papel central en la biogénesis lisosomal y autofágica, junto a compuestos antioxidantes frente al exceso de ROS, en una estrategia combinatoria complementaria a la cisteamina.



Autoras/es

Rodríguez Varela, Gonzalo;
Vaamonde García, Carlos;
López Pardo, Mirian;
Ramil Gómez, Olalla;
Viñas Diz, Susana;
Señaris Rodríguez, José;
Codesido Vilar, Pablo;
López Armada, María José

Palabras clave

Autofagia, inflamación,
macrófagos, artritis
reumatoide y dieta

Presenta

Rodríguez Varela, Gonzalo

Contacto

gonzalo.rodriguezv@udc.es

LA DISFUNCIÓN AUTOFÁGICA SE ASOCIA CON LA ACTIVACIÓN DEL FENOTIPO PROINFLAMATORIO EN MACRÓFAGOS TIPO M1 CARACTERÍSTICOS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

OBJETIVOS

Estudiar la relación entre autofagia e inflamación en un modelo de polarización de macrófagos M0 a M1 y su modulación por los antioxidantes naturales resveratrol (RSV) y sulforafano (SFN) en un contexto relevante para la artritis reumatoide (AR).

MÉTODOS

La línea de monocitos THP1 se diferenció en macrófagos M0 tras la estimulación con PMA (30 ng/mL). Estas células se polarizaron a M1 mediante IFN- γ (20 ng/mL) y LPS (100 ng/mL). Los macrófagos M0 y M1 fueron tratados con los antioxidantes RSV (50 μ M) y SFN (5 μ M) durante 24 h tras su diferenciación. A continuación, se analizó la expresión génica y proteica de marcadores proinflamatorios (IL-6, IL-1 β , IL-8 y CXCL10) y autofágicos (LC3-II y LAMP2) mediante PCR en tiempo real, ELISA y Western blot. Complementariamente, se utilizaron monocitos THP1-Blue™ NF- κ B para evaluar la activación de NF- κ B.

RESULTADOS

Los macrófagos M1 mostraron un incremento en los niveles de marcadores proinflamatorios y una disminución de la actividad autofágica, reflejada por niveles reducidos de LC3-II y LAMP2. El tratamiento con RSV y SFN redujo la expresión y secreción de citoquinas proinflamatorias y aumentó la expresión de marcadores de macroautofagia y autofagia mediada por chaperonas. En concreto, RSV incrementó los niveles proteicos de LC3-II en M1 ($p < 0.05$), mientras que SFN incrementó significativamente la expresión de LAMP2 ($p < 0.05$). Además, SFN redujo la activación de NF- κ B en monocitos THP1-Blue estimulados con IFN- γ y LPS ($p < 0.05$).

CONCLUSIÓN

Estos datos sugieren que la polarización de macrófagos al fenotipo M1 se asocia con una disminución de la macroautofagia y de la autofagia mediada por chaperonas, junto con un perfil proinflamatorio. RSV y SFN revierten parcialmente este proceso, promoviendo la actividad autofágica y reduciendo la respuesta inflamatoria, lo que refuerza el papel de la autofagia como mecanismo clave en la regulación de la inflamación macrófaga en AR.



Autoras/es

Sánchez Cazorla, Eloísa;
Urisarri Ruiz, Adela;
Fortes González, Pedro;
Martos Gago, Verónica;
Barcia de la Iglesia, Ana;
García Murias, María;
Carrera Cachaza, Noa;
García González, Miguel Ángel

Palabras clave

HNF1B; correlación
genotipo-fenotipo;
variantes genéticas

Presenta

Sánchez Cazorla, Eloísa

Contacto

eloisa.sanchez.cazorla@sergas.es



ASOCIACIONES FENOTÍPICAS DE DIFERENTES TIPOS DE VARIANTES GENÉTICAS EN HNF1B EN UNA COHORTE GALLEGA

El gen HNF1B codifica un factor de transcripción crucial en el desarrollo prenatal y postnatal de múltiples órganos, entre los que destacan riñones, páncreas, hígado y neuronas. Las alteraciones patogénicas en este gen están asociadas a un gran y variable espectro de fenotipos entre los que destacan MODY5, manifestaciones renales y extrarrenales. De una cohorte gallega de sujetos con sospecha de diferentes patologías hereditarias se han identificado los portadores de variantes patogénicas en HNF1B y se ha recopilado su información clínica, con el objetivo de conocer la causa de su variabilidad fenotípica y establecer correlaciones genotipo-fenotipo.

Estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico. La cohorte de HNF1B consta de 53 portadores de variantes patogénicas o probablemente patogénicas (48 probandos y 5 familiares), analizados genéticamente por secuenciación masiva y/o secuenciación de Sanger. Se recogió información de las variables clínicas asociadas a HNF1B.

Entre los probandos, el 46% porta la microdelección 17q12del; el 17%, variantes truncantes; y el 37%, variantes missense. En la cohorte se observó una amplia y variable gama de manifestaciones tanto renales como extrarrenales. Se observaron diferencias estadísticamente significativas y tendencias según el tipo de variante. Las variantes truncantes presentan más número y severidad de manifestaciones renales. Por otro lado, las 17q12del muestran una clínica renal intermedia y mayor prevalencia de anomalías psiquiátricas/neurodesarrollo. Mientras que las variantes missense presentan una clínica más leve.

Los resultados muestran la gran variabilidad fenotípica asociada a HNF1B, y sugieren que gran parte de esta se podría explicar por la naturaleza de la alteración genética. Así, este estudio resalta la importancia del diagnóstico genético preciso para orientar el pronóstico, asesoramiento genético y el manejo clínico en función del tipo de mutación.



Autoras/es

Alfonsín, Gloria;
Jove, Lía; Pereira, María;
Figueroa, Angélica

Palabras clave

Colorectal Cancer,
Cancer Stem Cells,
Resistance, Hakai,
EGFR pathway

Presenta

Alfonsín Rey, María Gloria

Contacto

maría.gloria.alfonsin.rey@sergas.es

HAKAI CONTRIBUTES TO DRUG RESISTANCE IN COLON CANCER

Metastasis is the main cause of cancer related deaths worldwide. Many tumours are initially diagnosed as localized lesions but subsequently progress to metastatic disease because of therapy-induced drug resistance. Hakai is an oncogenic E3 ubiquitin-ligase, firstly described for its role on the E-cadherin degradation, promoting epithelial to mesenchymal transition (EMT). This program favours the entrance into the cancer stem cell (CSC) program which is the responsible for drug resistance and metastasis. In order to investigate the role of Hakai in stemness, 2D and 3D cultures were established. CBLL1/Hakai was increased in 3D cultures compared to monolayer cell cultures, accompanied by as the increase of stemness markers, such as LGR5 and c-MYC. Moreover, CBLL1 knockdown induced a reduction in those stemness markers reinforcing the potential role of Hakai in CSC.

In order to investigate the potential role of Hakai in drug resistance, the bioinformatic tool Ubibrowser, which predicts potential targets for ubiquitin ligases, was used. Several potential targets were identified including EGFR. EGFR is a relevant oncogene not only in CRC but also in lung and breast cancer and glioblastoma. In order to determine the potential role of Hakai in resistance and in the EGFR signalling pathway, several assays were carried out including viability and proliferation assays, immunofluorescence, flow cytometry, gene silencing and overexpression evaluation through PCR and western blot, co-immunoprecipitation and ubiquitination, migration and invasion assays. Our results underscore the implication of Hakai in tumour resistance in response to Regorafenib. This targeted therapy, used as third line treatment for CRC patients, was selected for the study as it inhibits multiple tyrosine kinases but not EGFR. Our research demonstrates a role of Hakai in Regorafenib resistance through its role on EGFR pathway modulation.



Autoras/es

López González, Laura;
García Martínez, María;
Martínez Isasi, Santiago;
Agra Tuñas, María del Carmen;
Lorenzo López, Marta;
Díaz Geadá, Ainara;
Ordoñez Mayan, Lucía;
Jorge Soto, Cristina

Palabras clave

Simulación clínica,
formación, estudiantado
de enfermería,
inyección intramuscular,
autopercepción

Presenta

López González, Laura

Contacto

laura.lopez.gonzalez@rai.usc.es



LA SIMULACIÓN CLÍNICA COMO METODOLOGÍA DOCENTE PARA LA ADQUISICIÓN DE COMPETENCIAS EN INYECCIÓN INTRAMUSCULAR EN EL GRADO EN ENFERMERÍA.

OBJETIVO

Analizar las habilidades adquiridas en inyección intramuscular en el estudiantado de primer curso del Grado en Enfermería y su autopercepción del nivel de competencia tras una formación basada en simulación.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio cuasiexperimental: Fase 0, autoaprendizaje y cuestionario de autoevaluación de conocimientos; Fase 1, entrenamiento en inyección intramuscular en zona 1 con task trainers y Fase 2, evaluación práctica y cuestionario de autopercepción del nivel de competencia.

RESULTADOS

La muestra fue de 69 participantes. El 82,4% selecciona la aguja correcta, el 85,5% carga la dosis prescrita y el 97,1% punciona en 90°. En general, se garantiza la seguridad de la/el paciente, aunque hay ítems con bajo cumplimiento como que sólo el 33,3% pregunta por alergias o que el 47,8% realiza higiene de manos tras finalizar técnica. Asimismo, en una parte del estudiantado (N=37) se registraron ítems concretos sobre la comprobación correcta de la identidad, preguntando a la/el paciente por su nombre completo [10/37 (27%)], diciéndole su nombre completo [3/37 (8,1%)] o revisando su pulsera identificativa [1/37 (2,7%)]. La autoevaluación del estudiantado fue positiva en las preguntas sobre la protección de la seguridad [Mediana 4 (RIC 1)], su desempeño [Mediana 3 (RIC 1)] y la autoconfianza durante la técnica [Mediana 3 (RIC 1)]. Asimismo, comparando la autopercepción con la evaluación objetiva se observó que el estudiantado, independientemente de su desempeño, se autovaloró de manera similar.

CONCLUSIONES

La simulación clínica favorece que el estudiantado del Grado en Enfermería adquiera habilidades en inyección intramuscular y respete la seguridad de la/el paciente. La autopercepción del estudiantado sobre su nivel de competencia es positiva, sin estar relacionada con el desempeño real observado.



Autoras/es

Rodríguez Mauriz Rosa;
Lourido Lucía;
Domínguez Guerrero Pablo;
Ramudo Cela Luis;
Oreiro Natividad;
Margusino Famiñán Luis;
De Toro Santos Francisco Javier;
Ruiz Romero Cristina

Palabras clave

Proteómica, biomarcadores,
artritis reumatoide,
espondiloartritis axial,
medicina de precisión.

Presenta

Rodríguez Mauriz, Rosa

Contacto

rosa.rodriguez.mauriz@sergas.es

IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES PROTEÓMICOS SÉRICOS PREDICTORES DE RESPUESTA A TERAPIA ANTI-TNF EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS

ANTECEDENTES

La respuesta a antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) en enfermedades reumáticas inflamatorias, como la artritis reumatoide (AR) y la espondiloartritis axial (axSpA), es altamente variable. Actualmente, no existen biomarcadores validados que permitan predecir la respuesta terapéutica.

Objetivo: Identificar biomarcadores proteicos circulantes asociados a la respuesta a terapia anti-TNF en pacientes con AR y axSpA.

MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo que incluyó muestras séricas basales de pacientes con AR y axSpA que iniciaron tratamiento con anti-TNF entre 2020 y 2023. La respuesta se evaluó a los 6 meses mediante criterios EULAR (AR) y ASAS/ASDAS (axSpA). El perfil proteómico (1037 proteínas) se analizó mediante ensayo de extensión por proximidad Olink® Reveal.

RESULTADOS

Se analizaron 86 muestras de pacientes con AR (n = 25), axSpA (n = 45), que incluían tanto respondedores como no respondedores a los 6 meses de tratamiento, y controles sanos (n = 16). En el análisis conjunto se identificaron 16 proteínas asociadas a la respuesta ($p < 0,05$; fold change $\geq 1,2$), mientras que en los análisis específicos por enfermedad se identificaron 22 proteínas en AR y 22 en axSpA. El análisis ROC identificó una proteína consistentemente asociada a la respuesta en ambas enfermedades. En AR, tres proteínas mostraron alta capacidad discriminativa (AUC 0,85-0,86), verificándose mediante ELISA la asociación de una de ellas con la respuesta. En axSpA otras tres mostraron una capacidad predictiva moderada (AUC 0,73-0,78).

CONCLUSIONES

El análisis proteómico permitió identificar biomarcadores candidatos asociados a la respuesta a terapia anti-TNF en AR y axSpA. Aunque se requiere una validación externa, estos resultados ponen de manifiesto el potencial de la proteómica de alto rendimiento para mejorar la estratificación de pacientes y avanzar en el desarrollo de estrategias de medicina de precisión.



Autoras/es

Silva Díaz Sofía;
Cuán Falcón Melissa;
Pazos Fernández Carolina;
Sandino Somoza Iván;
Rosales Sánchez Ailenis;
Pensado López Alba;
Torres Andón Fernando;
García Campelo Rosario

Palabras clave

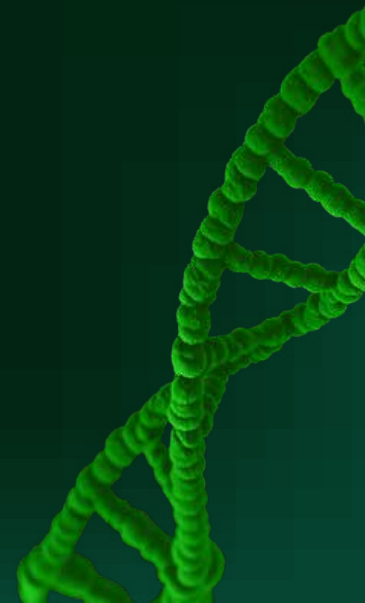
TAM (macrófagos asociados a tumor);
Cancer de pulmón;
EGFR; inmunoesferoides tumorales; inmunoterapia.

Presenta

Silva Díaz, Sofía

Contacto

sofia.silva.diaz@sergas.es



RESISTENCIAS A TERAPIA ACTUAL EN CÁNCER DE PULMÓN: EL PAPEL DE LA INMUNOSUPRESIÓN Y MACRÓFAGOS ASOCIADOS A TUMORES

El cáncer de pulmón (CP) es la principal causa de mortalidad oncológica global. La introducción de la inmunoterapia con inhibidores de punto de control (ICIs), en monoterapia o en combinación con quimioterapia (QT), y el desarrollo exponencial de terapias dirigidas (TT), ha producido una mejora significativa en su tratamiento. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes desarrollan resistencia. La inflamación crónica y la inmunosupresión son efectos dominantes que regulan la progresión tumoral y la respuesta terapéutica en el CP; siendo, el microambiente tumoral (TME) y específicamente su componente mayoritario, los macrófagos asociados a tumores (TAMs), actores clave en este contexto.

En nuestro grupo de investigación proponemos estudiar de una forma integral la relación entre macrófagos y células tumorales utilizando modelos de preclínicos de inmunoesferoides (IS) 3D, para reproducir el papel de los TAMs en la resistencia. Para ello, cultivamos en 3D las líneas celulares de CP: A549 (sin mutaciones diana) y H1975 (con mutación en EGFR), junto con monocitos aislados de donantes sanos durante 5-7 días. En estos modelos evaluamos la toxicidad de fármacos antitumorales utilizados habitualmente en clínica, y los combinamos con estrategias terapéuticas para la reprogramación mieloide. En el modelo de A549, evaluamos Carboplatino+Paclitaxel junto con agonistas de TLRs (PolyI:C + R848). En el modelo de H1975, combinamos un inhibidor de tirosina quinasa EGFR (Osimertinib) con varios inhibidores de STAT3 (ej. Stattic o C188-9). En paralelo, hemos iniciado la recolección de muestras de pacientes de CP tratados con estos fármacos, con el objetivo de validar los resultados obtenidos en nuestros modelos preclínicos.

Este trabajo investiga la utilización de inmunoesferoides 3D, incluyendo células tumorales y macrófagos, como una plataforma de preclínica in vitro para el cribado de terapias combinadas orientadas a revertir la inmunosupresión mediada por el TME.



Autoras/es

García Pose, Andrea;
Fariña Santiso, Daniela;
Báez Barroso, Gabriela. A.;
Muras, Andrea;
Rodríguez Coello, Arianna;
Beceiro, Alejandro;
Bou, Germán;
Alonso García, Isaac

Palabras clave

Pichia kudriavzevii,
Candida krusei,
oteseconazol, resistencia
a azoles, ERG11.

Presenta

García Pose, Andrea

Contacto

andreagp.inibic@gmail.com

ACTIVIDAD IN VITRO DE OTESECONAZOL Y EVOLUCIÓN DE RESISTENCIA EN *PICHIA KUDRIAVZEVII*

Pichia kudriavzevii es un patógeno emergente de interés clínico, prioritario para la OMS. Su relevancia clínica se debe en parte a su resistencia intrínseca a fluconazol y capacidad de desarrollar resistencia frente a otros azoles y equinocandinas. El objetivo de este trabajo fue estudiar las alteraciones fenotípicas y genotípicas de *P. kudriavzevii* tras exposición in vitro a oteseconazol junto a otros antifúngicos azólicos, así como el impacto en la actividad de cada antifúngico.

Se generaron in vitro cepas mutantes de *P. kudriavzevii* ATCC6258 con pérdida de sensibilidad a oteseconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol tras exposición creciente a cada azol. Se determinó la CMI de cada mutante por microdilución en caldo según EUCAST. Se analizaron cambios genómicos de los mutantes por detección de variantes, análisis del nº de copias y rutas de enriquecimiento. Se analizaron curvas de crecimiento de los mutantes frente a la ATCC. Se determinaron las CMIs de los mutantes con inhibidor de bombas.

Los mutantes obtenidos tras exposición in vitro a azoles mostraron pérdida de sensibilidad y/o resistencia cruzada. Los mutantes seleccionados con voriconazol y oteseconazol presentaron los mayores incrementos de CMI. A nivel genómico, se identificó la mutación A122V en Erg11p asociada a la exposición a oteseconazol y G469S en un mutante de voriconazol. Se detectaron mutaciones en regiones upstream de genes codificantes de bombas de eflujo de la familia ABC. En el estudio del fitness no se observaron diferencias al comparar el crecimiento de los mutantes respecto a la ATCC.

La exposición in vitro de *P. kudriavzevii* a oteseconazol produjo resistencia cruzada a otros azoles sin afectar de forma relevante al fitness. El análisis genómico sugiere un papel conjunto de alteraciones en ERG11 y en bombas ABC como factores determinantes en la pérdida de sensibilidad de *P. kudriavzevii* a oteseconazol.



Autoras/es

Cadahía Lema, Silvia;
Oreiro VilLar, Natividad;
Raga Sivira Ana C.;
Loureiro Cabeza, Laura;
Fernández Castelo, Laura;
Vidal Casariego, Alfonso;
Blanco García, Francisco J;
de Andrés González, M^a del Carmen

Palabras clave

Mediterranean Diet,
Extra Virgin Olive Oil,
osteoarthritis , nutritional
intervention, knee pain

Presenta

Cadahía Lema, Silvia

Contacto

silvia.cadahia.lema@sergas.es



EFFECT OF A MEDITERRANEAN DIETARY INTERVENTION SUPPLEMENTED WITH EXTRA VIRGIN OLIVE OIL ON PAIN AND JOINT FUNCTION IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Knee osteoarthritis (OA) is a common musculoskeletal disease and a major cause of pain, disability and functional limitation in older adults. Increasing evidence suggests that OA involves low-grade inflammation and metabolic mechanisms contributing to disease progression. In this context, nutritional interventions, particularly the Mediterranean diet (MD) supplemented with extra virgin olive oil (EVOO), have gained interest due to their antioxidant and anti-inflammatory properties.

This study evaluated the effect of an MD supplemented with EVOO on pain and joint function in patients with early-stage knee OA. A preliminary analysis of a multicenter, randomized, controlled, open-label clinical trial was conducted. Fifty-two patients with grade I-II knee OA according to the Kellgren-Lawrence classification were included, and 48 completed follow-up. Participants were assigned to either an intervention group (MD+EVOO) or a control group (low-fat diet). Monthly telephone follow-ups and group visits at 3 and 6 months reinforced adherence.

Clinical assessment included anthropometric and biochemical variables, pain evaluation using the Visual Analogue Scale (VAS), and the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) questionnaire. No significant baseline differences were observed between groups. After 6 months, the MD+EVOO group showed greater improvement in total WOMAC score (-12.0 vs -4.5 ; $p=0.004$) and physical function (-8.9 vs -3.4 ; $p=0.005$). No significant differences were observed in glucose, cholesterol or triglyceride levels, which remained within normal ranges in both groups.

These findings suggest that an MD supplemented with EVOO may improve symptoms and joint function in knee OA and could represent a useful complementary non-pharmacological strategy in OA management.



Autoras/es

González Pinto, Lucía;
Pérez Rodríguez, Gloria;
Sánchez Peña, Lucía;
Blanco Martín, Tania;
Beceiro, Alejandro;
Oliver, Antonio;
Bou, Germán;
Arca Suárez, Jorge

Palabras clave

Microbiología clínica,
resistencia antimicrobiana,
cefiderocol, *Pseudomonas*
aeruginosa, β -lactamasas

Presenta

González Pinto, Lucía

Contacto

lucia.gonzalez.pinto@sergas.es

RATIONAL ENGINEERING OF THE R2-LOOP REGION OF THE PDC β -LACTAMASE REVEALS A MAJOR IMPACT ON RESISTANCE TO CEFEPIME AND CEFIDEROCOL IN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Amino acid alterations in the R2-loop region of the chromosomal AmpC β -lactamase of *Pseudomonas aeruginosa* (PDC) have been identified in strains with increased resistance to cefepime and cefiderocol. In this work we investigated the contribution of uncharacterized amino acid changes in this region of the PDC β -lactamase to cephalosporin resistance.

To this end, the wild-type blaPDC-1 gene from the *P. aeruginosa* PAO1 strain was cloned into the pUCP24 plasmid. Using blaPDC-1 as a template, up to 14 amino acid substitutions, deletions, or insertions in the R2-loop region were introduced by site-directed mutagenesis. Recombinant pUCP24-blaPDC plasmids were electroporated into a *P. aeruginosa* PAO1 blaPDC knockout mutant (PAO1 Δ ampC). MICs for cefepime and cefiderocol were determined by reference broth microdilution. Five variants were purified by affinity chromatography, and steady-state kinetic assays were performed to determine their K_m and k_{cat} values against cefepime and cefiderocol. Production of PDC-1 in *P. aeruginosa* PAO1 Δ ampC conferred MICs of 32 mg/L for cefepime and 0.25 mg/L for cefiderocol. Production of the PDC-1 variants Δ T289-P290, Δ T289-M291, Δ T289-A292, Δ P290-L293, Δ M291, Δ A292-L293, insALQ292, Δ L293-Q294, L293P, Q294P and Δ H296-R297 increased cefepime and cefiderocol MICs up to 128-512 mg/L and 1-4 mg/L, respectively. Kinetic analyses revealed that the enhanced hydrolysis of cefepime and cefiderocol observed for variants Δ T289-A292, 292insALQ, Δ L293-Q294, L293P and Δ H296-R297 was primarily associated with a marked reduction in K_m values compared to the wild-type PDC-1, decreasing from 668.75 μ M to 5.50-63.01 μ M for cefepime and from 167.50 μ M to 4.15-33.33 μ M for cefiderocol. Our results highlight the potential role of R2-loop alterations in the PDC β -lactamase in the evolution of cefepime and cefiderocol resistance in *P. aeruginosa*. The emergence of such PDC variants should therefore be monitored in clinical isolates exposed to these cephalosporins.



Autoras/es

P3rez M3rquez, Tania;
Alves Villar, Marta;
Fern3ndez Mart3n, Juli3n;
Alonso N3ñez, Adri3n;
Melc3n Crespo, Cristina;
Rivera Gallego, Alberto;
S3nchez Mart3n, Rosario;
Ortolano, Saida.

Palabras clave

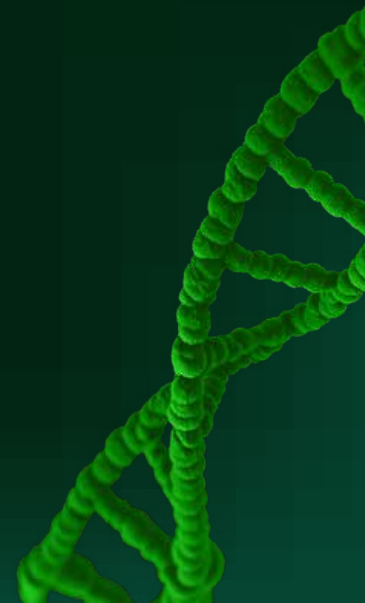
Fabry disease, Enzyme
Replacement therapy,
Anti-drug-antibodies,
pegunigalsidase alfa,
glycosphingolipids.

Presenta

P3rez M3rquez, Tania

Contacto

tania.perez@iisgaliciasur.es



DETECTION OF CROSS - REACTIVE ANTI-A-GALACTOSIDASA A ANTIBODIES TO PEGUNIGALSIDASE ALFA IN FABRY DISEASE PATIENTS TREATED WITH ENZYME REPLACEMENT THERAPIES

Fabry disease is a rare, X-linked, disorder caused by pathogenic variants in the GLA gene, resulting in impaired glycosphingolipid catabolism and progressive multisystem involvement. Enzyme replacement therapy remains the standard of care for all patients and is available in multiple formulations that effectively reduce Lyso-GL3 levels, attenuate disease progression, stabilize organ function, and alleviate symptoms. However, as biologics, these therapies may elicit antidrug antibodies, predominantly IgG, which can diminish therapeutic efficacy and complicate long-term disease management.

This study aimed to compare ELISA-based assays for quantifying anti-drug antibodies in serum samples from Fabry disease patients receiving different enzyme replacement therapies, and to evaluate potential cross-reactivity among the currently approved enzymes. Total IgG against α -galactosidase A was measured using standard curves generated with distinct reference antibodies. Both assays demonstrated high sensitivity and specificity for detecting ADAs induced by either pegunigalsidase alfa, agalsidase beta or agalsidase alfa, which are successfully captured by either CHO-derived recombinant α -Galactosidase A or pegunigalsidase alfa. Nonetheless, approach#1 provided even comparability across enzymes.

We further observed that IgG concentrations measured against pegunigalsidase alfa in sera from patients treated with agalsidase alfa or beta were lower than those obtained using CHO-derived α -GalA as target antigen ($\approx 60\%$). Additionally, neutralizing IgG antibodies identified in four patients were saturated in vitro at substantially lower concentrations of pegunigalsidase alfa (50-70%) than those required for CHO-derived α -Galactosidase A.

In conclusion, we successfully quantified anti-ERT antibodies and assessed their neutralizing activity. These methods provide valuable tools to support therapeutic decision-making and inform dosing strategies.



Autoras/es

Rodríguez Cendal, Ana Isabel;
Sampayo Roca, Tania María;
Mendoza Cerezo, Laura;
Señarís Rodríguez, José;
Fuentes Boquete, Isaac Manuel;
De Toro Santos, Francisco Javier;
Rodríguez Rego, Jesús Manuel;
Díaz Prado, Silvia María

Palabras clave

hidrogeles, colágeno,
regeneración, cartílago,
artrosis

Presenta

Rodríguez Cendal, Ana Isabel

Contacto

ana.rodriguez@udc.es

INFLUENCIA DEL COLÁGENO EN HIDROGELES INYECTABLES Y BIOIMPRIMIBLES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTHROSIS

Las terapias actuales para la artrosis, como la viscosuplementación, se centran en la lubricación articular y presentan limitada capacidad regenerativa. Este estudio desarrolló dos hidrogeles inyectables y bioimprimibles, con y sin colágeno, diseñados para proporcionar soporte mecánico y modular el microentorno condral.

Los hidrogeles se formularon con compuestos naturales, diferenciándose por la ausencia (Hidrogel A) o presencia de colágeno (Hidrogel B). Se evaluaron sus propiedades fisicoquímicas, biocompatibilidad, viabilidad celular y potencial condrogénico in vitro con células madre mesenquimales, además de su comportamiento en un modelo ex vivo de cartílago humano.

Ambos hidrogeles mostraron una difusión progresiva y completa. Los hidrogeles sin colágeno presentaron mayor hinchamiento y un colapso estructural temprano, mientras que aquellos con colágeno mostraron mayor estabilidad. Ninguno resultó citotóxico, observándose en el Hidrogel B viabilidades superiores al 100%, lo que sugiere un efecto positivo del colágeno sobre la actividad metabólica y proliferación celular. La inmunofluorescencia confirmó un mayor porcentaje de células vivas en el Hidrogel B. El Hidrogel A mostró un perfil de diferenciación más temprano, mientras que el Hidrogel B presentó un patrón asociado a estadios avanzados de maduración condrogénica. En el modelo ex vivo, las tinciones histológicas evidenciaron la permanencia del material y una organización inicial de matriz extracelular.

Los hidrogeles desarrollados favorecen la viabilidad y diferenciación condrogénica, con potencial como futuros rellenos articulares regenerativos en artrosis.

Agradecimientos: Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), cofinanciado por la Unión Europea (PI25/01156); Xunta de Galicia (ED431B 2020/55, ED431B 2023/58); e INIBIC (PDT24-SDP, PDT25-SDP y convocatoria de ayudas predoctorales 2025).



Autoras/es

Báez Barroso, Gabriela Alejandra;
Outeda García, Michelle;
Rodríguez Coello, Arianna;
García Pose, Andrea;
Vázquez Ucha, Juan Carlos;
Bou, German;
Arca Suárez, Jorge;
Beceiro Casas, Alejandro

Palabras clave

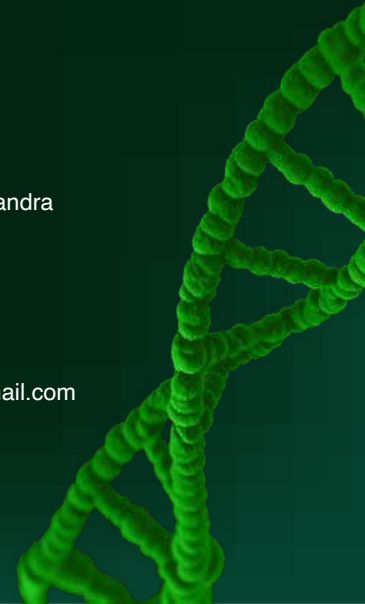
Acinetobacter
baumannii; antibióticos,
multirresistencia, nuevo
tratamiento, funobactam

Presenta

Báez Barroso, Gabriela Alejandra

Contacto

alejandra.baez.barroso@gmail.com



ACTIVIDAD DE LA NUEVA COMBINACIÓN IMPENEM/FUNOBACTAM FRENTE ACINETOBACTER BAUMANNII MULTIRRESISTENTE

Actividad de la nueva combinación imipenem/funobactam frente Acinetobacter baumannii multirresistente. Acinetobacter baumannii (AB) es un patógeno ESKAPE clasificado como prioridad crítica por la OMS, con opciones terapéuticas muy limitadas. Entre sus mecanismos de resistencia a carbapenémicos se encuentra la producción de β -lactamasas OXA-23 y OXA-24. Actualmente el único inhibidor aprobado capaz de contrarrestarlas es durlobactam, usado clínicamente en la combinación sulbactam/durlobactam (Xacduro®, no disponible en Europa). Funobactam es un nuevo inhibidor de β -lactamasas de clase A, C y D, todavía en fase clínica III. No obstante, muchos aspectos de su actividad y capacidad inhibitoria permanecen aún desconocidos. En este estudio se reporta la actividad in vitro de la combinación imipenem/funobactam frente a una colección multicéntrica española de AB y una colección de transformantes, así como su mecanismo de inhibición.

Para la colección clínica (68 aislados multirresistentes) se obtuvieron valores elevados de CMI para imipenem (CMI₅₀/CMI₉₀ = 32/64 mg/L), disminuyendo la CMI₉₀ a 1 mg/L al añadir funobactam. Asimismo, la combinación con funobactam mostró alta actividad frente a cepas productoras de carbapenemasas relevantes en la colección isogénica de AB ATCC 17978 (rango de CMI: 0.12-2 mg/L). También se realizaron estudios cinéticos, donde funobactam mostró una elevada capacidad inhibitoria frente a las OXA-23 y OXA-24/40, especialmente la OXA-23, frente a la cual resultó ser más eficaz que durlobactam. Además, el complejo carbamoil-enzima resultó ser muy estable, manteniendo una vida media de inhibición mucho más prolongada que con durlobactam, gracias a su baja tasa de desacilación. Esto sugiere que funobactam actúa prácticamente como un inhibidor irreversible.

En conjunto, los resultados respaldan el potencial de la combinación imipenem/funobactam como una alternativa muy competitiva frente a infecciones por A. baumannii resistente a carbapenémicos.



Autoras/es

García Domínguez, Christian;
Nogueira Recalde, Uxía;
Copena Soutelo, Ana;
Díaz Rodríguez, Patricia;
Blanco, Francisco J.;
Domínguez, Eduardo;
Caramés Pérez, Beatriz

Palabras clave

Keywords: PPAR α ,
Circadian Rhythm,
Homeostasis,
Chronotherapy,
Osteoarthritis

Presenta

García Domínguez, Christian

Contacto

Christian.Garcia.Dominguez@sergas.es

PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR ALPHA (PPAR α) IS RELEVANT IN CHONDROCYTE CHRONOBIOLOGY AND CARTILAGE HOMEOSTASIS

PURPOSE

Osteoarthritis (OA) remains without a disease-modifying (DMOAD) therapy while age-related disruption of circadian rhythm (CR) seems to contribute to OA pathogenesis. We previously identified Fenofibrate (FN), a PPAR α agonist, as a candidate DMOAD due to its protective effects on cartilage homeostasis. Here, we investigate 1) a relation between OA-associated PPAR α downregulation and CR dysfunction and 2) the result of its activation by FN on CR as a potential chronotherapeutic.

METHODS

Human chondrocytes were subjected to PPAR α knockdown (KD) using siRNA lipofection or to PPAR α activation by FN treatment (10 μ M, 24h). Circadian rhythms were synchronized with dexamethasone (100 nM, 1h) 48 h post-transfection, and rhythmic expression was monitored over 24 h under basal or OA-like inflammatory conditions (IL-1 β , 5ng/mL). Cells were harvested at regular time points to evaluate circadian regulation, autophagy, and senescence by qPCR, WB, and mRNA-seq. Findings were further validated in a 28-day 3D OA-like cartilage organoid model generated from primary BM-MSCs through sequential chondrogenic differentiation and hypertrophic stimulation.

RESULTS

PPAR α KD significantly reduced BMAL1 and CLOCK expression, leading to CR dysregulation. This was accompanied by impaired autophagy, increased cellular senescence, and structural deterioration in 3D organoids at 14d. Transcriptomic analysis showed a complete abolition of CR, together with strong correlation with OA, ECM remodeling and proteostasis imbalance. In contrast, PPAR α activation through FN promotes a protective phenotype against inflammation, reducing catabolic responses and preserving cartilage structure in 3D organoids.

CONCLUSION

PPAR α deficiency disrupts CR, autophagy and cartilage homeostasis while promoting senescence in human chondrocytes. Restoring its activity through FN counteracts inflammatory and catabolic responses, supporting FN as a promising chronotherapeutic candidate for OA.



Autoras/es

Vecino Pérez, Marta;
Pereira Hernández, María;
Núñez González, Laura;
Barcia de la Iglesia, Ana;
Bravo, Susana;
Urisarri Ruiz de Cortázar, Adela;
Pedrosa, Pablo;
García González, Miguel Ángel

Palabras clave

Dent disease; Proximal tubule dysfunction; Urinary extracellular vesicles; Biomarkers; Low-molecular-weight proteinuria

Presenta

Vecino Pérez, Marta

Contacto

marta.vecino.perez@sergas.es



PRELIMINARY ANALYSIS OF URINARY EXTRACELLULAR VESICLES REVEALS POTENTIAL BIOMARKERS FOR DENT DISEASE

Dent disease is an X-linked chronic kidney disorder characterized by impaired proximal tubule reabsorption of low-molecular weight proteins (LMWP) and other filtered substances. It is primarily caused by mutations in CLCN5 gene (Dent disease type I) and, less frequently, in OCRL (Dent disease type II). These defects result in abnormal urinary protein excretion and elevated urinary calcium levels, often leading to conditions such as nephrocalcinosis, nephrolithiasis, and additional multi-systemic manifestations such as rickets and osteomalacia. Between 30% and 80% of affected males progress to end-stage renal disease (ESRD) between the ages of 30 and 50. Dent disease remains poorly understood, underdiagnosed, and without curative treatment. Therefore, there is an urgent need for biomarkers to identify early stages of the disease.

Extracellular vesicles (EVs) reflect the physiological or pathological state of their cells of origin, and their proteins cargo show specific profiles in other renal pathologies. Thus, isolating EVs from urine samples of Dent patients could enable the identification of specific biomarkers for non-invasive diagnosis and monitoring, improving clinical management and anticipating disease progression.



Autoras/es

Quaranta, Patricia;
Fernández Puente, Patricia;
Fernandez Edreira, Diego;
Linares Blanco, Jose;
Lourido, Lucia;
Ruiz Romero, Cristina;
Blanco, Francisco J;
Calamia, Valentina

Palabras clave

Knee Osteoarthritis, Artificial
intelligence, Proteomics,
Endotypes, Precision
medicine

Presenta

Quaranta Díaz, Patricia

Contacto

patricia.quaranta.diaz@sergas.es

IDENTIFICATION OF PROTEOMIC ENDOTYPES THROUGH MACHINE LEARNING AND DEVELOPMENT OF CLINICAL STRATIFICATION ALGORITHMS IN KNEE OSTEOARTHRITIS

Knee osteoarthritis (kOA) is a clinically and biologically heterogeneous disease. The absence of molecular stratification limits the development of targeted therapies and contributes to the failure of clinical trials. The aim of this study was to identify and validate biologically distinct plasma proteomic endotypes of kOA and evaluate clinically applicable endotype classification frameworks. Patients with radiographic kOA and associated comorbidities were included. Plasma samples (n=44) were analysed by LC-MS/MS and subjected to unsupervised clustering to identify stable molecular subgroups. Endotype-specific signatures were assessed using univariate linear models (ULM), and selected proteins were orthogonally validated by immunoassay (n=186). Supervised machine learning (ML) models were developed using clinical, proteomic and integrated datasets.

Confidence-based projections were applied across validation and prediction (n=100) subsets, and externally to the PROCOAC cohort (n=1010). Three stable proteomic endotypes were identified: E1 was enriched in platelet activation pathways, E2 showed minimal proteomic perturbation, and E3 was characterised by immune and acute-phase response enrichment. These endotypes were reproducibly identified in the validation cohort and supported by ULM analysis. Three circulating biomarkers associated with the platelet-driven endotype were validated by immunoassay. A reduced five-variable clinical model achieved moderate discriminatory performance while maintaining interpretability and scalability. Projection analyses showed higher classification coverage for the clinical framework than protein-based and integrated models. External projection in PROCOAC cohort reproduced coherent endotype distributions and systemic clinical patterns, supporting framework robustness and transferability. Integrating proteomics with clinically applicable ML frameworks supports scalable patient stratification for precision medicine in kOA.



Autoras/es

Sampayo Roca, Tania M.;
Rodríguez Cendal, Ana Isabel;
Señarís Rodríguez, José;
Fuentes Boquete, Isaac M.;
Díaz Prado, Silvia M.

Palabras clave

Nanopartículas de oro
(AuNPs), regeneración,
estabilidad coloidal,
caracterización
fisicoquímica, citotoxicidad
in vitro.

Presenta

Sampayo Roca, Tania María

Contacto

tania.sampayo@udc.es



OPTIMIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE ORO ESTABLES PARA SU FUTURA APLICACIÓN EN ARTROSIS

La artrosis se caracteriza por la degradación del cartílago y un entorno inflamatorio y oxidativo. En este contexto, las nanopartículas de oro (AuNPs) destacan por su penetración tisular, funcionalización versátil y potencial terapéutico en ambientes inflamatorios.

El objetivo de este trabajo fue desarrollar y caracterizar AuNPs con propiedades fisicoquímicas adecuadas para su traslación clínica, así como establecer las bases para su evaluación citotóxica. Las AuNPs se sintetizaron mediante un método optimizado de crecimiento por semilla y se caracterizaron en tamaño (hidrodinámico y morfológico), carga superficial y propiedades plasmónicas. Se analizó su estabilidad durante el almacenamiento (16 días) y en medio de cultivo celular hasta 24h, como modelo de su comportamiento en futuros ensayos biológicos. Finalmente, se evaluó la interferencia óptica según la norma ISO 10993-22:2017, aspecto crítico en la interpretación de ensayos de citotoxicidad.

La síntesis permitió generar AuNPs esféricas uniformes de $32,8 \pm 2,4$ nm, con respuesta plasmónica propia y carga superficial negativa que favorece su estabilidad. Estas nanopartículas mostraron integridad estructural durante el almacenamiento y comportamiento estable en medio con suero, indicando interacción adecuada con proteínas séricas. La evaluación de interferencias ópticas permitió definir parámetros de corrección esenciales para garantizar robustez y reproducibilidad en futuros estudios de citotoxicidad.

En conjunto, las AuNPs desarrolladas presentan propiedades fisicoquímicas y de estabilidad relevantes, constituyendo una plataforma bien caracterizada con potencial para el desarrollo de estrategias terapéuticas en artrosis.

Agradecimientos: Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), cofinanciado por la UE (PI25/01156); Xunta de Galicia (ED431B 2020/55, ED431B 2023/58); INIBIC (PDT24-SDP, PDT25-SDP) y Ayudas Predoctorales 2025.



Autoras/es

Busto Castiñeira, Laura;
Jiménez Díaz, Víctor Alfonso;
Veiga García, César;
Gallego Fernandez, Nuria;
Mato Naveira, Inés;
Calderón Cruz, Beatriz;
Íñiguez Romo, Andrés;
Juan Salvadores, Pablo

Palabras clave

Infarto agudo de miocardio,
Contaminación atmosférica,
Case-crossover, Exposición
aguda, Población joven

Presenta

Busto Castiñeira, Laura

Contacto

laura.busto@iisgaliciasur.es

EXPOSICIÓN AMBIENTAL Y RIESGO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN JÓVENES: ESTUDIO CASE-CROSSOVER EN GALICIA

INTRODUCCIÓN

La exposición a corto plazo a la contaminación atmosférica se asocia con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares agudos, aunque la evidencia en población joven es limitada. El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre los contaminantes atmosféricos y el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) en adultos jóvenes en Galicia.

MÉTODO

Se realizó un estudio case-crossover estratificado por tiempo con 517 pacientes entre 18 y 40 años ingresados por IAM en centros del SERGAS entre 2014 y 2022. Para cada caso se seleccionaron cuatro fechas control correspondientes al mismo día de la semana en semanas previas al evento. Las concentraciones medias diarias de NO₂, NO_x, O₃, PM₁₀, PM_{2.5}, SO₂ y CO se estimaron según el código postal del paciente utilizando datos de las estaciones de MeteoGalicia. Asimismo, se recogieron variables meteorológicas como temperatura, precipitación y velocidad del viento. Se ajustaron modelos de regresión logística condicional para contaminantes individuales, modelos multipolvente y modelos ajustados por variables meteorológicas, además de análisis por subgrupos.

RESULTADOS

En los hombres mayores de 35 años se observó una asociación significativa entre la concentración de SO₂ y el riesgo de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) (OR 1,064; IC95% 1,006–1,125; p = 0,029). Cada incremento de 1 µg/m³ de SO₂ se asoció con un aumento del 6,4% en el riesgo de IAMCEST. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en mujeres, en hombres menores de 35 años ni para el resto de contaminantes analizados.

CONCLUSIONES

La exposición aguda al SO₂ podría aumentar el riesgo de IAMCEST en hombres de 35 a 40 años. Estos resultados apoyan el papel de la contaminación atmosférica como posible desencadenante de eventos coronarios agudos incluso en población joven.



Autoras/es

Busto Castiñeira, Laura;
Juan Salvadores, Pablo;
Alba Castro, José Luis;
Barreiro Pérez, Manuel;
Baz Alonso, José Antonio;
Íñiguez Romo, Andrés;
Jiménez Díaz, Víctor Alfonso;
Veiga García, César

Palabras clave

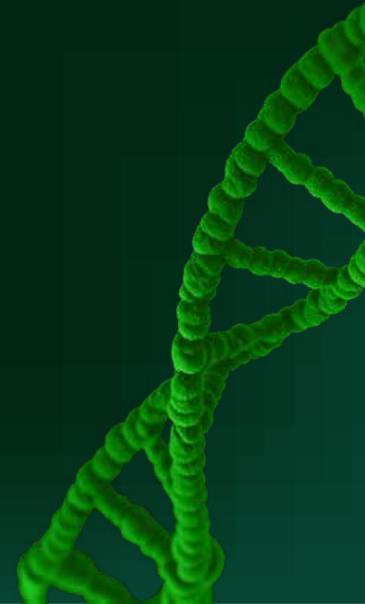
Inteligencia artificial,
Cardiología
intervencionista,
Imagen cardiovascular,
Implantación valvular
aórtica transcáteter (TAVI)

Presenta

Busto Castiñeira, Laura

Contacto

laura.busto@iisgaliciasur.es



INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA EL ANÁLISIS AUTOMATIZADO DE IMAGEN CARDIOVASCULAR EN PROCEDIMIENTOS INTERVENCIONISTAS

Se presenta una línea de investigación centrada en el desarrollo de metodologías basadas en inteligencia artificial (IA) para automatizar el análisis de imagen intervencionista. Este ámbito se basa actualmente en análisis mayoritariamente manuales de modalidades de imagen complejas, con procesos tediosos y dependientes del operador, lo que limita la reproducibilidad y el aprovechamiento cuantitativo de la información disponible.

Aunque esta problemática es transversal a los procedimientos intervencionistas, este trabajo se centra en la implantación valvular aórtica transcáteter (TAVI) como caso de estudio. TAVI requiere el uso de múltiples modalidades de imagen en fases de planificación, guiado y seguimiento, donde el análisis convencional se apoya en evaluaciones estáticas que no capturan adecuadamente la dinámica de las estructuras cardiovasculares ni la interacción dispositivo–tejido.

En este contexto, se aborda la automatización del análisis de imagen, incorporando la explotación de la dimensión temporal para un análisis dinámico. Asimismo, se desarrollan métodos de segmentación y detección de estructuras, con capacidad para identificar alteraciones y complicaciones subclínicas. A partir de ello, se facilita la extracción sistemática de medidas cuantitativas, ampliando la información disponible para la toma de decisiones clínicas, y se explora la imagen como fuente de biomarcadores cuantitativos de relevancia clínica.

En conjunto, estos desarrollos permiten extraer información estructural y dinámica no accesible mediante enfoques convencionales. Los métodos propuestos mejoran la evaluación del implante, la detección precoz de complicaciones subclínicas y la comprensión de la interacción dispositivo–tejido y la durabilidad protésica, reforzando el potencial translacional de la IA en cardiología intervencionista.



Autoras/es

Berjawi L1;
Lucio Gallego S1;
Lesta Mellid R2;
Quindos Varela M2;
Quintela Vázquez M2;
Arufe MC1;
Fafián Labora J1

Palabras clave

Epithelial ovarian cancer;
ferroptosis; cellular senescence

Presenta

Berjawi, Lama

Contacto

lama.berjawi@udc.es

EXPLOITING FERROPTOSIS AND SENESCENCE PATHWAYS FOR TARGETED THERAPY IN EPITHELIAL OVARIAN CANCER

Epithelial ovarian cancer (EOC) is the most lethal gynecological malignancy, largely due to late diagnosis and the development of resistance to standard chemotherapy. Cellular senescence is a critical cellular process in both aging and cancer, marked by irreversible growth arrest, DNA damage, and the secretion of pro-inflammatory cytokines, collectively known as the senescence-associated secretory phenotype (SASP). Senescent cells play tumor-suppressive roles but can also alter the tumor microenvironment, promoting cellular proliferation. Ferroptosis, a form of iron-dependent cell death driven by lipid peroxidation, has emerged as a promising therapeutic strategy against chemotherapy-resistant cancer cells.

In this context, we performed a drug screening to evaluate the induction of senescence and ferroptosis in EOC models using two cell lines (SKOV-3 and OVCAR-3). Senescence-inducing agents (etoposide, olaparib, cisplatin, and carboplatin) and ferroptosis inducers (RSL3, erastin, FSP1 inhibitor, and brequinar) were assessed. The results revealed cell line-dependent responses. RSL3 and the FSP1 inhibitor effectively induced ferroptosis in both cell lines, whereas erastin was active only in SKOV-3 cells. Brequinar showed no significant effect. Regarding senescence, etoposide robustly induced this phenotype in both cell lines, while cisplatin and carboplatin were effective exclusively in OVCAR-3 cells. Olaparib did not show significant activity under the tested conditions. Molecular analysis by qPCR demonstrated the modulation of key ferroptosis-related genes and senescence markers, supporting the observed phenotypic changes.

Altogether, these findings highlight the context-dependent activation of senescence and ferroptosis pathways in EOC and suggest that combinatorial strategies targeting both processes may represent an effective approach to overcome chemotherapy resistance and improve clinical outcomes.



Autoras/es

Troitiño Cora, Sara;
Sueiro, Aurelio M;
Santos Benito, Fernando;
Gardiner, Elizabeth E.;
Carrascal Pérez, Montserrat;
García Alonso, Ángel

Palabras clave

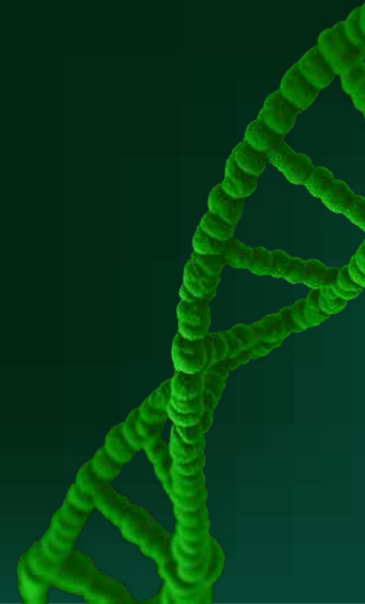
Plaquetas, Obesidad,
Fosfoproteómica, Cirugía
bariátrica

Presenta

Troitiño Cora, Sara

Contacto

s.troitiño@usc.es



ALTERACIONES EN EL PERFIL PROTEÓMICO PLAQUETARIO TRAS LA PÉRDIDA DE PESO ASOCIADA A LA CIRUGÍA BARIÁTRICA Y SU RELEVANCIA EN LA REACTIVIDAD PLAQUETARIA Y LA PROGRESIÓN DE LA OBESIDAD

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un importante factor de riesgo relacionado con la aparición y la progresión de las enfermedades cardiovasculares. Estudios previos de nuestro grupo demostraron la existencia de un estado de hiperactivación plaquetaria en pacientes con obesidad severa (IMC >40kg/m²) comparados con controles delgados emparejados por edad y sexo, lo que podría explicar el riesgo aterotrombótico aumentado en estos pacientes.

Objetivo: Evaluar el impacto de la pérdida significativa de peso en la reactividad plaquetaria y la posible reversión del estado protrombótico asociado a la obesidad.

METODOLOGÍA

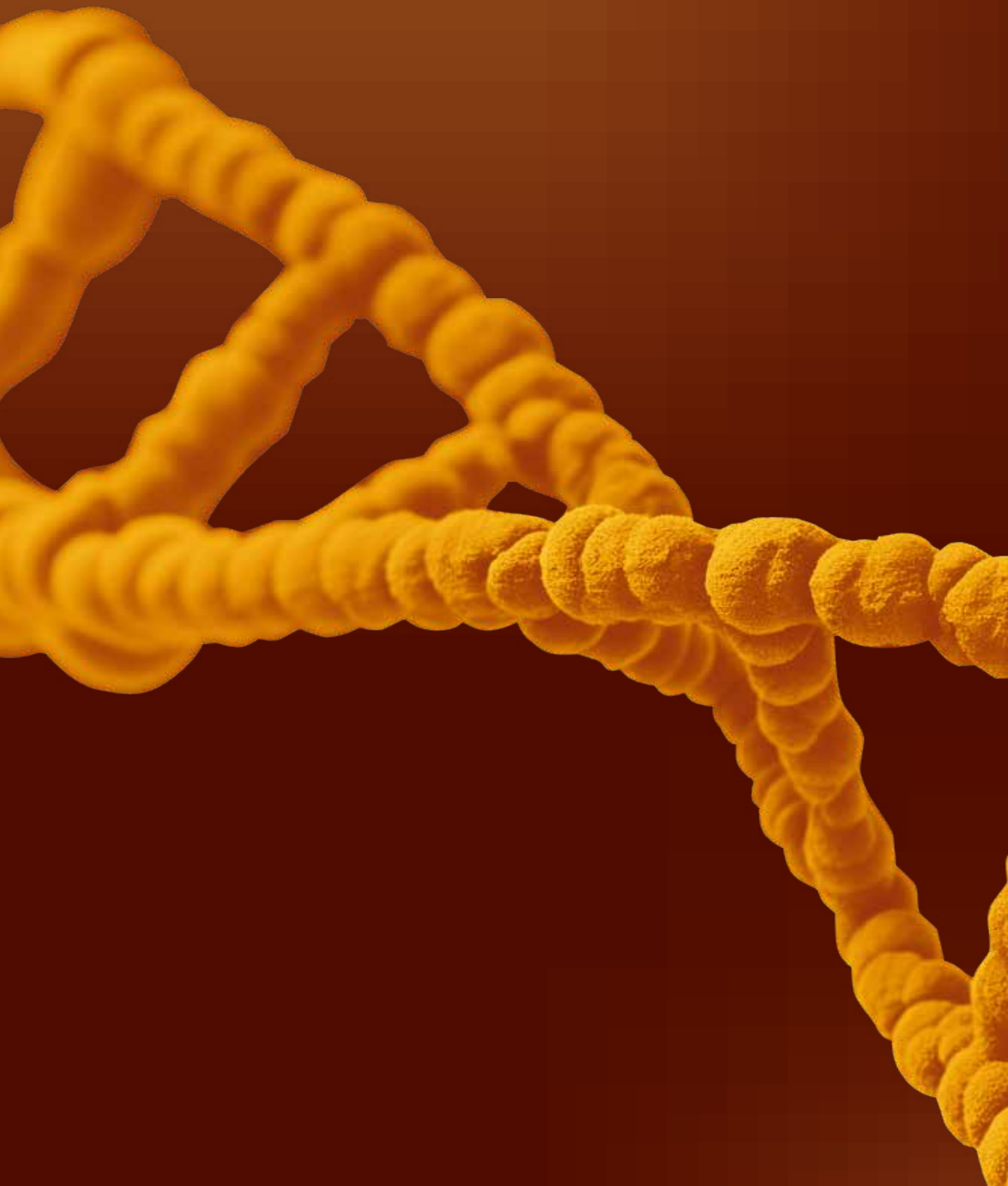
Se llevó a cabo un análisis fosfoproteómico comparativo por espectrometría de masas con plaquetas de pacientes con obesidad severa antes de someterse a cirugía bariátrica y un año después, tras haber perdido el máximo peso esperado. También se realizó una caracterización de los niveles de receptores de membrana mediante citometría de flujo y la cuantificación de marcadores inflamatorios en plasma.

RESULTADOS

Las plaquetas de los pacientes con obesidad severa demostraron niveles de expresión de membrana aumentados de los receptores CLEC-2 y P-selectina en comparación con 1 año tras la cirugía. Además, se encontraron niveles plasmáticos aumentados de citoquinas como MCP-1 e IP-10 previos a la cirugía. El estudio fosfoproteómico reveló que algunas proteínas relacionadas con procesos trombóticos o inflamatorios, como el caso de la proteína quinasa IRAK4, presentaban niveles aumentados de fosforilación en los pacientes con obesidad severa, comparados con el estadio post-operatorio.

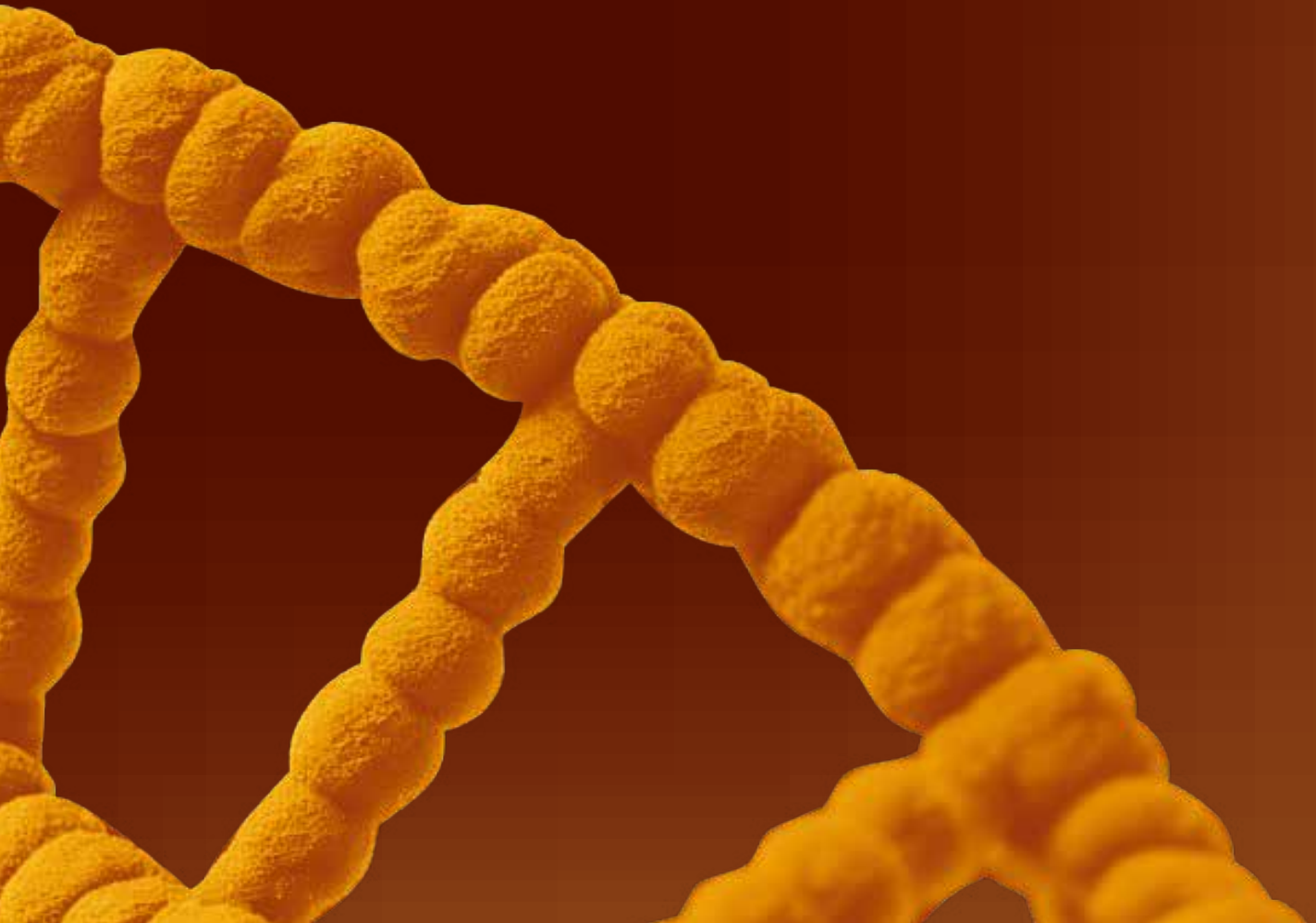
CONCLUSIONES

Estos resultados sugieren que la pérdida significativa de peso podría tener un impacto en el papel de las plaquetas en procesos tromboinflamatorios. Sin embargo, los pacientes no lograron alcanzar un IMC inferior a 25 kg/m² equiparable a los controles delgados, lo que podría explicar la ausencia de una reversión completa del estado pro-trombótico asociado a la obesidad.





Pósteres



Autoras/es

Zas Veiga, Lorena;
Ait Eldjoudi, Djedjiga;
Crueiras Sampedro, María;
Pazos Pérez, Andrés;
Guillán Fresco, María;
Alonso Pérez, Ana;
Jorge Mora, Alberto;
Gómez, Rodolfo

Palabras clave

Endotoxemia, microARN,
enfermedades reumáticas,
inflamación, inmunidade
innata

Presenta

Zas Veiga, Lorena

Contacto

lorena.zas@rai.usc.es

MIR-146A-5P CONTROLA A RESPOSTA INFLAMATORIA ASOCIADA Á ENDOTOXEMIA E REFORZA O EFECTO DOS CORTICOIDES NO TECIDO MUSCULOESQUELÉTICO

Factores sistémicos como a endotoxemia —caracterizada pola presenza de lipopolisacáridos (LPS) circulantes procedentes da microbiota intestinal— poden amplificar as respostas inflamatorias e alterar a homeostase dos tecidos, representando un posible modulador común da carga inflamatoria nas enfermidades reumáticas. As evidencias suxiren que os microARN (miARN) poden regular vías de sinalización da inmunidade innata implicadas na inflamación, influíndo así na homeostase tisular e na carga inflamatoria. Comprender como a inflamación relacionada coa endotoxemia interactúa coa regulación mediada por miARN pode ofrecer novas oportunidades para identificar biomarcadores e optimizar estratexias terapéuticas no ámbito destas enfermidades. O obxectivo deste estudo foi identificar, entre os miARN, novos enfoques terapéuticos para o control da inflamación nas enfermidades reumáticas e explorar estratexias combinadas empregando miARN e fármacos convencionais para regular estas respostas.

O perfil de expresión de miARN realizouse mediante secuenciación de miARN (miARN-seq) na liña celular de condrocitos ATDC5 tratada con LPS e en condrocitos primarios humanos. Empregouse LPS de *E. coli* O26:B6 para modelar a endotoxemia. A expresión e os efectos funcionais de miR-146a-5p avaliáronse en liñas celulares articulares e células primarias utilizando RT-qPCR e inmunoensaios baseados en electroforesis capilar. Ademais, analizáronse os efectos da modulación de miR-146a-5p tanto de forma illada como en combinación con dexametasona (DEX).

A miARN-seq revelou unha marcada sobreexpresión de miR-146a-5p en condrocitos tras a estimulación con LPS. Os estudos funcionais demostraron que a modulación de miR-146a-5p reduciu significativamente a expresión de xenes inflamatorios, de quimiotaxe e da matriz extracelular. Ademais, o tratamento combinado con miR-146a-5p e DEX potenciou as respostas antiinflamatorias en comparación coa DEX soa, mesmo a doses baixas do fármaco.

Autoras/es

Álvarez González, Jose Víctor;
Couce, María Luz

Palabras clave

Deficiencia de alfa-glucosidasa ácida; terapia de reemplazo enzimático; enfermedad de Pompe de inicio infantil; cribado neonatal; tetrasacárido de glucosa urinario

Presenta

Estévez Barcia, Rebeca

Contacto

Rebeca.Estevez.Barcia@sergas.es



AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE POMPE Y OPTIMIZACIÓN DE LOS BIOMARCADORES DE SEGUIMIENTO

La enfermedad de Pompe es una glucogenosis lisosomal grave causada por el déficit de alfa-glucosidasa ácida, lo que provoca la acumulación progresiva de glucógeno en tejidos clave como músculo, corazón y sistema nervioso. Sin tratamiento, presenta alta morbilidad y mortalidad, especialmente en formas infantiles, con gran impacto clínico y social. Actualmente, la terapia de reemplazo enzimático intravenosa es el estándar; sin embargo, presenta limitaciones relevantes, incluyendo una biodistribución subóptima, rápida eliminación sistémica, escasa penetración en determinados tejidos, necesidad de dosis elevadas y el desarrollo de respuestas inmunológicas que comprometen su eficacia a largo plazo.

Estas limitaciones evidencian la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas más eficaces y menos invasivas. En este contexto, esta propuesta plantea el desarrollo y validación de una estrategia terapéutica innovadora y traslacional basada en la encapsulación de alfa-glucosidasa ácida en nanopartículas lipídicas, con el objetivo de mejorar la estabilidad enzimática, optimizar su biodisponibilidad y favorecer su llegada a órganos diana. De forma diferencial, se explora la administración oral, una vía prácticamente inexplorada en enfermedades lisosomales, con potencial transformador. La formulación cuenta con validación preclínica, adecuada localización lisosomal y protección mediante patentes europeas y estadounidenses, lo que refuerza su potencial traslacional. Su eficacia se evaluará en un modelo murino knock-out de enfermedad de Pompe, comparando dos niveles de dosis administradas por vía oral frente a la terapia intravenosa estándar. Además, el proyecto integra un enfoque multidisciplinar con estudios in vitro, análisis ómicos (proteómica, metabolómica y lipidómica), técnicas avanzadas de imagen y estudios histológicos, para caracterizar la respuesta e identificar biomarcadores, incluyendo la validación del tetrasacárido Glc4 mediante espectrometría de masas.

Autoras/es

Ramos Pan, Lucía;
Touzani, Assia;
Paz Insua, Mónica;
Mosquera Mosquera, Jesús;
Criado Fernández, Alejandro;
Fernández Bertólez, Natalia;
Laffon Lage, Blanca;
Valdiglesias García, Vanessa

Palabras clave

gold nanoparticles,
central nervous system,
nanomedicine, neuronal
cells, biocompatibility

Presenta

Ramos Pan, Lucía

Contacto

lucia.ramosp@udc.es

GOLD NANOPARTICLES FOR APPLICATIONS IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS: PRECLINICAL SAFETY EVALUATION IN HUMAN NEURONAL CELLS

Central nervous system (CNS) disorders remain a major biomedical challenge due to the complexity of nervous tissue and the presence of the blood-brain barrier (BBB), which limits the effectiveness of many therapeutic approaches. Gold nanoparticles (AuNP) have emerged as promising nanomaterials for CNS-targeted applications because of their unique physicochemical properties, potential biocompatibility, and ability to cross biological barriers, including the BBB. These characteristics make them attractive candidates for drug delivery, diagnostic imaging, and treatment of neurological diseases. However, it is essential to ensure their safety and discard any possible adverse effects before clinical implementation.

On this basis, the main objective of this work was to discard potential adverse effects at the cellular and genetic levels of the three differently charged AuNP (i.e. anionic, cationic, and neutral) at biologically relevant concentrations in human neuronal cells (SH-SY5Y) exposed for 3 and 24 h as an *in vitro* preclinical model. Potential alterations in cell cycle progression as well as apoptosis induction were assessed by flow cytometry as indicators of cellular effects, whereas genetic damage was analysed by comet assay and γ H2AX analysis.

Results showed slight cell cycle alterations for all tested AuNP, whereas increased apoptosis was observed exclusively after 24 h exposure to neutral AuNP. Furthermore, no relevant primary DNA damage was detected in the comet assay, while low, although significant, increases in double-strand breaks were identified by γ H2AX analysis.

Overall, these findings provide a better understanding of AuNP biological behaviour and suggest a favourable compatibility profile of the tested AuNP in neuronal cells, supporting their possible use in CNS-targeted applications.

Autoras/es

Lado Filgueiras, Elena;
De Coo Diz, Alicia;
Diz de Almeida, Silvia;
Sanz Alonso, Mariano;
Herrera González, David;
Carracedo Álvarez, Ángel;
Blanco Carrión, Juan;
Cruz Guerrero, Raquel

Palabras clave

Periodontitis, Microbiome,
Genome-wide association
study, Single nucleotide
polymorphisms, Risk score

Presenta

Lado Filgueiras, Elena

Contacto

elena.lado.filgueiras@rai.usc.es



ESTUDIO DE LA BASE GENÉTICA DE LA PERIODONTITIS AVANZADA - INTEGRACIÓN GENÉTICA Y MICROBIOMA

PERIOGENII – Periodontitis is a common infectious gum disease driven by bacterial accumulation, influenced by factors such as smoking, diabetes and genetics. It is the leading cause of tooth loss in adults and is associated with reduced quality of life, systemic health risks (e.g. cardiovascular disease, poor diabetes control, and adverse pregnancy outcomes), and high healthcare costs. Around 11% of cases progress to advanced disease, potentially leading to edentulism and further impacts on quality of life and overall health. This project aims to identify novel susceptibility markers for advanced periodontitis (stages III-IV) and to develop a multi-omics risk index to improve diagnostic accuracy and efficiency. A cohort (PERIOGEN II) of patients with advanced periodontitis and periodontally healthy individuals will be established, collecting clinical data as well as saliva and subgingival microbiome samples.

Genome-wide genotyping will be performed, followed by a genome-wide association study (GWAS) to identify new genetic signals and validate previously reported ones. Results will be meta-analyzed with data from the previous PERIOGEN I study. In parallel, subgingival samples will be sequenced to characterize the microbiome, comparing cases and controls and identifying relevant taxa. The applicability of an existing polygenic risk score (PRS), derived from prior periodontitis meta-analyses, will also be evaluated.

Finally, clinical, genetic and microbiome data will be integrated into a multi-omics risk index to assess individual susceptibility to periodontitis.

In summary, this work presents the design and analytical pipeline of the PERIOGEN II project, along with a comparison to the previous PERIOGEN I study. The new model incorporates key methodological improvements, such as the use of its own controls, the inclusion of measurable covariates, and the integration of microbiome analysis, thereby enhancing the robustness, precision, and overall scientific impact of the research.

Autoras/es

Ansín Vallejo, Carmen;
Salsinha, Ana Sofia;
Pintado, Manuela;
Becerra Fernández, Manuel;
González Siso, María Isabel

Palabras clave

Prebiotics, Gut microbiota,
Human faecal fermentation,
Probiotics

Presenta

Ansín Vallejo, Carmen

Contacto

carmen.ansin@udc.es

THE POWER OF RED ALGAE XYLO-OLIGOSACCHARIDES A TOOL FOR GUT MICROBIOTA MODULATION

Gut microbiota works together with host cells to maintain metabolic homeostasis and to regulate the immune system. To this effect, an imbalance in the composition of its populations has been linked to different metabolic disorders (obesity, type II diabetes, etc...). Many studies show that restoring this balance can alleviate the symptomatology and support recovery from some of these diseases.

For this reason, approaches such as the use of prebiotics have gained significant attention in the last decade. Increasing evidence highlights the specificity of xylo-oligosaccharides (XOS) in modulating gut microbiota, supporting their use as potential prebiotics.

Enzymatically obtained terrestrial XOS have been widely characterized; however, algae derived XOS are gaining attention due to the variations in their structure. For these reasons, we evaluated the prebiotic potential of an enzymatically obtained *Palmaria palmata* XOS-rich extract using both single-strain assays and faecal fermentation with samples from healthy donors.

Results from single-strain growth assays confirm the specificity of XOS. Moreover, faecal fermentation assays demonstrated the production of short-chain fatty acids, lactic acid and free amino acids of interest.



Autoras/es

Ana Bugallo Casal;
Elena Muino;
Paula Villatoro González;
Laura Camacho Meño;
Paula Aracil Pastor;
Noelia Otero Rial;
Franco Appiani;
Valeria Alcántara;
Isabel Sala;
Israel Fernández Cadenas;
Susana B. Bravo;
Antonio Domínguez Mejjide;
Susana Arias Rivas;
José Luis Labandeira García;
Francisco Campos;
Ana I Rodríguez Pérez

Palabras clave

CADASIL, EVs,
Biomarcadores;
Disfunción neurovascular;
Proteómica

Presenta

Bugallo Casal, Ana

Contacto

ana.isabel.bugallo@sergas.es



POTENCIAL DE LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES CEREBRALES COMO BIOMARCADORES SANGUÍNEOS EN CADASIL

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) es la enfermedad hereditaria más frecuente de pequeños vasos cerebrales y actualmente carece de biomarcadores sanguíneos fiables para monitorizar su progresión. En este contexto, las vesículas extracelulares (EVs) representan una herramienta prometedora, ya que son nanopartículas liberadas por las células que circulan en sangre y pueden reflejar procesos patológicos del sistema nervioso central.

En este estudio se analizaron muestras de plasma de pacientes con CADASIL con diagnóstico genético confirmado y controles emparejados. Las EVs se aislaron mediante cromatografía de exclusión por tamaño y se caracterizaron utilizando técnicas estándar. Posteriormente, se enriquecieron subpoblaciones derivadas de neuronas, astrocitos y oligodendrocitos mediante inmunofluorescencia. Se cuantificaron biomarcadores relevantes como la cadena ligera de neurofilamento, la proteína ácida fibrilar glial y la proteína básica de mielina tanto en plasma como en EVs. Además, se realizó un análisis proteómico mediante LC-MS seguido de estudios de enriquecimiento funcional.

Los resultados mostraron un aumento en la concentración y tamaño de las EVs en pacientes. Asimismo, se observaron niveles significativamente elevados de los biomarcadores analizados, especialmente en las EVs específicas de cada tipo celular. El análisis proteómico reveló alteraciones en proteínas asociadas a la disfunción neurovascular, incluyendo procesos relacionados con la matriz extracelular, la respuesta inmune, el metabolismo lipídico y el estrés oxidativo.

En conjunto, estos hallazgos indican que las EVs derivadas de células cerebrales constituyen una plataforma sensible para detectar cambios moleculares asociados a CADASIL. Su perfil aporta información no detectable en plasma total y sugiere su potencial como biomarcadores, aunque son necesarios estudios longitudinales para validar su aplicación clínica.

Autoras/es

Rodríguez Costas, Nahir;
Lima Rodríguez, Olalla;
Pérez Castro, Sonia;
López Domínguez, Ana;
Daviña Núñez, Carlos;
Longueira Suárez, Rebeca;
Fontán Silva, Belén;
Pérez Rodríguez, María Teresa

Palabras clave

Microbiota intestinal,
Enterobacterias,
multiresistencia,
rutas metabólicas,
descolonización espontánea

Presenta

Rodríguez Costas, Nahir

Contacto

nahir.rodriguez@iisgaliciasur.es

RUTAS METABÓLICAS ENRIQUECIDAS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES CON DESCOLONIZACIÓN ESPONTÁNEA DE ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS.

La colonización intestinal por enterobacterias productoras de carbapenemasas (CPE) es un problema relevante de salud pública por su asociación con infecciones invasivas y limitación terapéutica. Mientras algunos pacientes presentan descolonización espontánea (DeCol), otros mantienen colonización persistente (Col), sin que los mecanismos microbianos implicados estén completamente definidos. En este estudio se analizaron las diferencias funcionales de la microbiota intestinal entre ambos perfiles. Se incluyeron 37 pacientes con colonización previa por CPE (14 Col y 23 DeCol), recogiendo variables clínicas, demográficas y antecedentes relevantes. Se realizó secuenciación metagenómica tipo shallow shotgun (Illumina NextSeq) a partir de ADN fecal, con análisis bioinformático mediante SqueezeMeta y análisis estadístico en R. Se evaluaron ortólogos y rutas metabólicas diferenciales (KEGG, DESeq2; p ajustado $< 0,05$ y $|\log_2FC| > 1,5$). Los pacientes Col mostraron sobrerrepresentación de genes de resistencia antibiótica (incluyendo beta-lactamasas OXA-48 y CTX-M), metilasas de rRNA, bombas de eflujo y genes relacionados con estrés oxidativo y metabolismo redox. Asimismo, presentaron enriquecimiento en rutas de catabolismo de aminoácidos, quorum sensing y formación de biofilm.

En contraste, los pacientes DeCol mostraron mayor abundancia de ortólogos implicados en metabolismo del carbono, producción de ácidos grasos de cadena corta, biosíntesis de polisacáridos, motilidad bacteriana y sistemas de defensa genómica, destacando metabolismo del propionato y regulación del biofilm. En conjunto, la descolonización se asocia a una microbiota orientada a eficiencia energética, cooperación y movilidad microbiana y estabilidad ecológica, mientras que la persistencia refleja adaptación a resistencia y protección comunitaria. Estos hallazgos refuerzan el papel de la microbiota intestinal y sugieren dianas potenciales para estrategias de descolonización basadas en su modulación funcional.



Autoras/es

Rodríguez Costas, Nahir;
Carpio López, Daniel;
Costas Imbernón, Daniel;
Rea Lores, Estrella;
Rodríguez Fernández,
María Dolores;
Fernández Salgado, Estela;
Pérez Castro, Sonia

Palabras clave

16S rRNA sequencing,
Inflammatory bowel disease,
Colon biopsies, Host DNA
interference, Microbiome
profiling

Presenta

Rodríguez Costas, Nahir

Contacto

nahir.rodriguez@iisgaliciasur.es



OPTIMIZACIÓN DE LA SECUENCIACIÓN DEL GEN ARNR 16S PARA BIOPSIAS DE COLON HUMANO EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: EVALUACIÓN COMPARATIVA DE LAS REGIONES V3-V4 Y V4

La caracterización de la microbiota asociada al tejido en biopsias de colon humano sigue siendo técnicamente compleja, especialmente en el contexto de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Estas muestras presentan una biomasa microbiana relativamente baja, ya que se obtienen tras la limpieza intestinal, por lo que la secuenciación se centra principalmente en bacterias adheridas al tejido. Además, el alto contenido de ADN del hospedador dificulta la detección microbiana y hace necesaria la optimización de los protocolos experimentales.

En este estudio, se optimizó un protocolo de secuenciación del gen 16S rRNA en biopsias de colon comparando las regiones hipervariables V3-V4 y V4. Las biopsias se recogieron en condiciones de asepsia y se almacenaron a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. La extracción de ADN se realizó con el kit Power Fecal Pro en la plataforma QIA Symphony. Se realizó una qPCR para determinar el número de ciclos de PCR. La amplificación se llevó a cabo con KAPA HiFi HotStart ReadyMix (38 ciclos), y las librerías se prepararon con índices Nextera XT (Illumina) y se secuenciaron en un sistema Illumina NextSeq (2x300 pb).

Se incluyeron ocho biopsias, diluciones seriadas de *Escherichia coli* (10^{-1} a 10^{-6}) y comunidades simuladas como controles de extracción y PCR. El análisis bioinformático se realizó con QIIME2 y DADA2. La qPCR mostró valores de Ct entre 22,38-35,28 (V4) y 21,70-35,77 (V3-V4), con controles negativos >40 , lo que apoyó el uso de 38 ciclos de amplificación.

La región V3-V4 mostró mayor profundidad de secuenciación, mayor diversidad alfa ($p < 0,01$) y diferencias significativas en diversidad beta ($R^2=0,052$; $p=0,001$). Además, presentó mayor sensibilidad en todas las diluciones, mayor concordancia en comunidades simuladas y mejor resolución taxonómica.

En conjunto, V3-V4 supera a V4 en biopsias de pacientes con EII, apoyando su uso como región diana preferente para el estudio del microbioma asociado al tejido.



Autoras/es

Rodríguez Costas, Nahir;
Fernández Pérez, Isaura;
Pérez Castro, Sonia;
Costas Imbernón, Daniel;
Lamas, María José;
Teijeira Bautista, Susana;
Liste Tizon, Lourdes María;
Castelao Fernández, Jose Esteban

Palabras clave

Breast cancer, Gut
microbiome, SCFA,
Butyricoccus,
Faecalibacterium longum

Presenta

Rodríguez Costas, Nahir

Contacto

nahir.rodriguez@iisgaliciasur.es

CAMBIOS LONGITUDINALES EN LA MICROBIOTA INTESTINAL TRAS EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN EL CÁNCER DE MAMA

El microbioma intestinal presenta disbiosis en pacientes con cáncer de mama, condición que puede agravarse por los tratamientos oncológicos. Este estudio tuvo como objetivo caracterizar la evolución taxonómica y funcional de la microbiota en pacientes con subtipos LB2, HER2+ y triple negativo durante y después del tratamiento. Se analizaron perfiles metagenómicos fecales ($n = 7$) en tres momentos: antes del tratamiento (T1), inmediatamente después (T2) y tres meses tras su finalización (T3). Las abundancias de especies metagenómicas (MSP) y ortólogos funcionales (KEGG) se cuantificaron mediante METEOR2 y el análisis estadístico se realizó con modelos de efectos mixtos, considerando significativos valores de $p < 0,05$.

Se observó una sucesión ecológica no lineal. En T1, la microbiota mostró un estado disbiótico basal, caracterizado por la presencia de *Lachnospira* sp. y el predominio de rutas de degradación de carbohidratos con baja síntesis de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). En T2, el tratamiento indujo una fase de perturbación aguda, con expansión transitoria de taxones oportunistas como *Sellimonas intestinalis* y *Clostridium_A leptum*, junto con rutas de adaptación al estrés quimioterápico.

En T3, se observó una restauración parcial hacia eubiosis, con aparición de taxones beneficiosos como *Faecalibacterium longum* y *Butyricoccus* sp., cuya abundancia aumentó significativamente respecto a T1 ($p = 0,0252$ y $p = 0,0084$). Este cambio se asoció a una mayor representación de ortólogos implicados en la biosíntesis de butirato y propionato (K08219 y K25263). El aumento de AGCC es relevante por su papel en la integridad de la barrera intestinal y su efecto antiinflamatorio.

En conjunto, la microbiota postratamiento evoluciona hacia una reorganización funcional. La recuperación de la síntesis de AGCC, impulsada por taxones como *Butyricoccus*, emerge como un marcador clave de restauración microbiana.

Autoras/es

Crueiras Sampedro, María;
Alonso Pérez, Ana;
Zas Veiga, Lorena;
Piñeiro Ramil, María;
Pazos Pérez, Andrés;
López López Verónica;
Jorge Mora, Alberto;
Gómez Vaamonde, Rodolfo

Palabras clave

Endotoxemia; disbiose
intestinal; lipopolisacáridos;
inmunidade innata;
inflamación articular

Presenta

Crueiras Sampedro, María

Contacto

maría.sampedro.sampedro@rai.usc.es



IMPACTO DA DISBIOSE INTESTINAL NO SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO: UNHA DOBRE VÍA NA PATOXÉNESE DA INFLAMACIÓN ARTICULAR

A inflamación articular é un proceso chave nas enfermidades musculoesqueléticas, onde a inmunidade innata sostén as respostas inflamatorias. Neste contexto, a endotoxemia asociada á disbiose intestinal, caracterizada pola presenza de lipopolisacáridos bacterianos circulantes (LPS), actúa como un modulador da inflamación. Os LPS inducen respostas inflamatorias a través do receptor tipo Toll 4, que recoñece patróns asociados a patóxenos e a dano. Ademais dos efectos directos, a evidencia apoia un mecanismo indirecto mediado pola comunicación entre tecidos, no que os tecidos activados liberan mediadores que modulan as respostas nas células articulares.

O obxectivo deste estudo foi avaliar o efecto dos LPS de especies bacterianas alteradas na microbiota de pacientes con artrite reumatoide, comparando a activación directa e indirecta e a resposta segundo o tipo celular.

Empregáronse modelos in vitro de condrocitos, macrófagos, sinoviocitos, células óseas e hepatocitos. No modelo directo, estimuláronse todos os tipos celulares con LPS de distinta orixe. No indirecto, os condrocitos e sinoviocitos expuxéronse a medios condicionados de cada tipo celular tratado con LPS. As respostas inflamatorias avaliáronse mediante RT-qPCR.

A estimulación directa induciu respostas específicas de cada tipo celular, e dependentes do LPS, cunha potencia proinflamatoria de LPS variable segundo o tipo celular. No modelo indirecto, os medios condicionados tamén induciron respostas inflamatorias, con patróns diferentes aos observados no directo. Cabe destacar que tecidos cunha resposta directa mínima aos LPS, como os hepatocitos, actuaron como mediadores na vía indirecta, inducendo respostas inflamatorias en condrocitos e sinoviocitos.

En conxunto, estes resultados demostran que a resposta aos LPS depende da súa orixe bacteriana, do tecido sensor e da célula diana, apoiando a existencia dun eixo intestino-fígado-articulación e dunha regulación complexa mediada pola comunicación entre tecidos.



Autoras/es

Uxia Fernández López;
Teresa García Rodríguez;
Raquel Vila Gomez;
Vanesa Balboa Barreiro;
Cristina Gonzalez Martin

Palabras clave

Trastornos de los pies,
Población rural, Personas
mayores, Calidad de vida
relacionada con la salud,
Epidemiología.

Presenta

Fernández López, Uxia

Contacto

m.uxia.fernandez.lopez@udc.es

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS DEL PIE Y SU RELACIÓN CON LA CALIDAD DE VIDA EN POBLACIÓN ADULTA DE ZONAS RURALES

OBJETIVO

Determinar la prevalencia de los trastornos de los pies y analizar su relación con la calidad de vida en adultos de municipios rurales de A Coruña (España).

MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio transversal de prevalencia en 196 adultos. Se recopilaron variables sociodemográficas, antropométricas, clínicas y podológicas, además de la calidad de vida, evaluada mediante el Cuestionario sobre el estado de salud del pie (FHSQ). Se realizaron análisis descriptivos y bivariados (CEIC 2019/079).

RESULTADOS

Los dedos en garra fueron el trastorno estructural más frecuente (67,3 %), seguidos del hallux valgus (36,2 %); ninguno de ellos se asoció con la edad, el sexo o la calidad de vida. Los trastornos ungueales más frecuentes fueron la onicogriposis (32,1 %) y la onicólisis (21,9 %). La hiperqueratosis fue la afección dérmica más frecuente (50,5 %), seguida del heloma (10,2 %). La onicólisis y el heloma se asociaron significativamente con el sexo femenino. La onicólisis, la onicogriposis, el heloma y la xerosis mostraron asociaciones significativas con la edad.

CONCLUSIONES

Los trastornos podológicos son frecuentes en adultos de zonas rurales, especialmente las deformidades estructurales y las patologías de las uñas. Las deformidades estructurales graves no se asociaron con una menor calidad de vida. Varias afecciones de las uñas y de la piel se relacionaron con la edad y el sexo. Estos hallazgos indican la necesidad de cribados podológicos específicos y aplicar estrategias preventivas en esta población.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

La elevada prevalencia de trastornos podológicos entre adultos de zonas rurales indica la necesidad de realizar exámenes podológicos rutinarios en los centros de salud. La detección y el tratamiento tempranos ayudaran a prevenir complicaciones y preservar la independencia funcional.

Autoras/es

Marta Grella Fariña;
Uxia Fernández López;
Teresa García Rodríguez;
Raquel Vila Gomez;
Vanessa Balboa Barreiro;
Cristina Gonzalez Martin

Palabras clave

Trastornos del pie, patología
podología, discapacidad
funcional, calidad de vida,
Marruecos.

Presenta

Gonzalez Martin, Cristina

Contacto

cristinagmartin09@gmail.com



IMPACTO DE LOS TRASTORNOS PODOLÓGICOS EN LA CALIDAD DE VIDA DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DISCAPACIDAD EN MARRUECOS

OBJETIVO

Determinar la prevalencia de los trastornos del pie en niños y adolescentes con discapacidad en Marruecos y su impacto en la calidad de vida.

MÉTODOS

Estudio transversal de prevalencia en el Complexe Régional des Personnes en Situation de Handicap de Azrou (Marruecos), en el que participaron 102 niños y adolescentes con discapacidades funcionales. La evaluación podológica analizó las alteraciones del primer dedo del pie, las deformidades de los dedos, las alteraciones del retropié, la postura del pie, las alteraciones estructurales, la huella plantar y la calidad de vida mediante el Cuestionario de Estado de Salud del Pie (FHSQ).

RESULTADOS

La edad media fue de 8,5 años (40,2 % de niñas), siendo los trastornos neurológicos los más frecuentes (53,1 %). El pie plano fue más frecuente en niños de 1 a 4 años (75 %). El hallux valgus (18,4 %) y los dedos en garra (15,8 %) fueron más frecuentes en adolescentes de 10 a 19 años. Las puntuaciones de calidad de vida fueron en general favorables en los ámbitos del dolor, la funcionalidad y el calzado, pero más bajas en la salud general del pie, sin diferencias significativas por edad o sexo.

CONCLUSIONES

El pie plano es más frecuente en los niños pequeños, el hallux valgus y los dedos en garra más habituales en adolescentes mayores y en mujeres. La salud general de los pies empeora en adolescentes mayores y en los hombres. Estos hallazgos ponen de relieve la importancia de una evaluación podológica temprana y de las estrategias preventivas para favorecer la salud de los pies y la calidad de vida de los niños y adolescentes con discapacidad.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

La detección precoz de los trastornos del pie en niños y adolescentes con discapacidad es fundamental para prevenir complicaciones y mejorar su calidad de vida. La evaluación podológica rutinaria debería integrarse en los programas de atención a los niños con discapacidad funcional.

Autoras/es

Vanessa Balboa Barreiro;
Sonia Pérttega Díaz;
Teresa García Rodríguez;
Cristina González Martín;
Rocio Seijo Bestilleiro;
Teresa Seoane Pillado

Palabras clave

Cáncer colorrectal, Recidiva,
Modelos multiestado,
Pronóstico, Supervivencia

Presenta

Balboa Barreiro, Vanesa

Contacto

vanesa.balboa.barreiro@sergas.es

IMPACTO DE LA RECIDIVA COMO EVENTO INTERMEDIO EN EL PRONÓSTICO DEL CÁNCER COLORRECTAL: ENFOQUE MEDIANTE MODELOS MULTIESTADO

OBJETIVO

Este estudio evaluó la utilidad de los MSM en el análisis de factores pronósticos de recidiva y mortalidad específica por CCR, así como el impacto de la recidiva como evento intermedio.

MÉTODOS

Estudio de cohorte observacional ambispectivo con 994 pacientes con CCR reclutados en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (2006–2013), sometidos a resección curativa y libres de enfermedad. Seguimiento hasta noviembre de 2019. Se definió un modelo multiestado de cuatro estados: vivo sin recidiva, vivo con recidiva, muerte por CCR y muerte no relacionada con CCR (evento competitivo). Las probabilidades de transición se estimaron mediante el estimador de Aalen–Johansen y se emplearon modelos de Cox específicos para cada transición, evaluando edad, sexo, estadio TNM, grado y localización tumoral, CEA y comorbilidad.

RESULTADOS

Tras un seguimiento medio de $85,5 \pm 36,5$ meses, 146 pacientes (14,7%) desarrollaron recidiva (tiempo mediano: 23,2 meses). Más del 60% de las recidivas se produjeron entre los 12 y 36 meses tras la cirugía. En total, 367 pacientes (36,9%) fallecieron; el 20,7% de las muertes fueron debidas al CCR, y el 82,9% de estos pacientes había presentado previamente recidiva. La mortalidad específica por CCR a cinco años aumentó del 3,8% en pacientes sin recidiva al año al 33,6% en aquellos con recidiva. Los estadios III–IV incrementaron significativamente el riesgo de recidiva (HR=1,53; $p=0,022$). Tras la recidiva, los estadios III–IV (HR=2,35; $p=0,004$) y una mayor comorbilidad (HR=1,54; $p=0,003$) aumentaron la mortalidad específica por CCR.

CONCLUSIONES

Los modelos multiestado proporcionan un enfoque detallado del pronóstico del CCR, destacando la recidiva como un evento intermedio clave y permitiendo la evaluación independiente de los factores pronósticos de recidiva y mortalidad, lo que mejora la estratificación del riesgo tras la cirugía con intención curativa.

Autoras/es

Raquel Vila Gomez;
Uxia Fernández López;
Teresa García Rodríguez;
Vanesa Balboa Barreiro;
Marta Grela Fariña;
Cristina González Martin

Palabras clave

Futsal, Lesiones podológicas,
Rendimiento deportivo,
Burnout deportivo,
Necesidades psicológicas
básicas

Presenta

González Martín, Cristina

Contacto

cristinagmartin09@gmail.com



IMPACTO DE LA PATOLOGÍA PODOLÓGICA EN EL BURNOUT Y EL BIENESTAR PSICOLÓGICO EN JUGADORAS DE FÚTBOL SALA

OBJETIVO

Analizar la relación entre la satisfacción de las necesidades psicológicas básicas y los niveles de burnout en jugadoras de fútbol sala, así como evaluar el impacto de la patología podológica sobre estos.

MÉTODOS

Estudio observacional transversal descriptivo en 94 jugadoras adultas de fútbol sala de primera y segunda división nacional. Se recogieron datos sociodemográficos y de historial lesional, y se administraron el Athlete Burnout Questionnaire (ABQ) y el Cuestionario de Características Psicológicas Relacionadas con el Rendimiento Deportivo (CNPd-15). Se incluyeron lesiones como esguinces de tobillo, fascitis plantar, tendinopatía aquilea, fracturas del quinto metatarsiano y roturas del ligamento cruzado anterior. El análisis fue descriptivo y correlacional.

RESULTADOS

La mayoría de las jugadoras (85%) presentó antecedentes lesionales, destacando los esguinces de tobillo (73,4%) y la fascitis plantar (35,1%). El CNPd-15 mostró alta activación y concentración, con confianza y motivación moderadas, asociándose mayor edad y experiencia con mejores niveles en estas dimensiones. El ABQ reflejó burnout moderado; más horas de entrenamiento se relacionaron con menor burnout en reducción del logro personal y devaluación deportiva. Las jugadoras con fascitis plantar presentaron mayor burnout, especialmente en reducción del logro personal ($p=0,036$).

CONCLUSIONES

Las jugadoras muestran buenas habilidades psicológicas y burnout moderado. La experiencia actuaría como factor protector, mientras que las lesiones crónicas del pie podrían incrementar el riesgo psicológico, subrayando la necesidad de integrar prevención y apoyo psicológico.

Autoras/es

Aybar Molina Maribel;
Abuín Redondo Carmen;
Palacios Ozores Patricia;
Rodríguez López Carmela;
Bravo López Susana Belén;
Pena Carmen;
López López Rafael;
Costa Nogueira Clotilde

Palabras clave

SOCS3; STAT3; CDK4/6
inhibitors; resistance
and CTCs

Presenta

Aybar Molina, Maribel

Contacto

beli.aybar99@gmail.com

SOCS3 AS A PREDICTIVE BIOMARKER OF RESISTANCE TO CDKI+ET IN HR+/HER2- METASTATIC BREAST CANCER

INTRODUCTION

About 30% of patients with luminal metastatic breast cancer (HR+/HER2-) do not respond to first-line treatment with CDK4/6 inhibitors (CDKi) combined with endocrine therapy (ET). Although no reliable predictive biomarkers are currently available, our previous findings showed elevated STAT3 expression in circulating tumor cells (CTCs) from non-responders. Using cellular models, we demonstrated that STAT3 activation reduced sensitivity to CDKi and ET, whereas its inhibition restored response. As STAT3 activity assessment typically relies on phosphorylation-based methods, we aim to identify alternative biomarkers to reflect IL6/JAK/STAT3 pathway activation for patient stratification.

METHODOLOGY

In vitro studies were first performed in luminal breast cancer models. Transcriptomic analyses were conducted using the Illumina platform and validated by RT-qPCR. SWATH-MS phosphoproteomic profiling was done in CTCs (TripleTOF 6600 LC-MS/MS). In parallel, baseline CTCs from 21 HR+/HER2- metastatic patients were isolated with RosetteSep™ and analyzed by RT-qPCR. Statistical analyses were performed in R 4.4.3.

RESULTS

STAT3-activated cellular models showed higher SOCS3, STAT3, MVP, and KITLG expression levels than STAT3-inhibited cellular models. STAT3, MVP, and SOCS3 expression levels were also significantly elevated in CTCs from non-responders versus responders to CDKi therapy (6 vs 15 patients). SOCS3 had the highest predictive performance (AUC = 1). Proteomic/phosphorylation patterns differed between responder and non-responder CTC samples, potentially involving the IL6/JAK/STAT signalling pathway.

CONCLUSIONS

STAT3 pathway activation may contribute to resistance to CDKi plus ET. SOCS3 status in CTCs is a potential resistance biomarker in HR+/HER2- advanced breast cancer patients.

Autoras/es

Domínguez Robles, Iria;
Domínguez González, Raquel;
Picáns Leis, Rosaura;
Durán Fernández Feijoo, Cristina;
Bermejo Barrera, Pilar;
Couce Pico, María Luz

Palabras clave

Trace elements;
Breast milk; Infant formula;
ICP-OES; ICP-MS

Presenta

Domínguez Robles, Iria

Contacto

Iria.Dominguez.Robles@sergas.es



STUDY OF FE, ZN, SE AND MG IN BREAST MILK AND INFANT FORMULA

Knowledge of trace elements in infant nutrition is essential, due to their role in neurological, immunological, and metabolic development. Iron (Fe), zinc (Zn), selenium (Se) and magnesium (Mg) are key components in vital processes, ranging from oxygen transport and enzymatic activity to the antioxidant response and brain development. Their imbalance during childhood can lead to irreversible development alterations.

Breast milk is the 'gold standard' of neonatal nutrition. It is a dynamic fluid that adapts to infant's needs. Although infant formula is an essential alternative when breastfeeding is not possible, the main challenge is ensuring its quality and nutritional safety. In this context, determining the total trace element content is crucial, for identifying excesses or deficiencies in infant nutrition products.

Effective sample preparation is essential for trace elements determination in complex matrices. Two sample treatment strategies were evaluated: acid digestion and alkaline treatment. Both approaches were assessed to promote analyte release, minimize matrix-related effects, and ensure compatibility with ICP-OES and ICP-MS analysis.

Inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES) enables multi-elemental analysis, making it particularly suitable for elements present in high concentrations, such as Mg. This technique offers a good precision (CV: 0.8%) with limit of detection (LOD) of 2 µg/L.

For Fe, Zn and Se, inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) was employed due to its higher sensitivity at trace levels. The LODs obtained were 0.3 µg/L for Fe, 0.4 µg/L for Zn and 0.6 µg/L for Se, while precision, expressed as CV, was 4.2%, 2.0% and 0.9%, respectively.

Accuracy was assessed using the Certified Reference Material, ERM®-BD151. Overall, the methods showed suitable accuracy, precision and LODs for determining trace elements in breast milk and infant formula, supporting their use in routine analytical and nutritional studies.

Autoras/es

Barreiro Álvarez, Carmen Daofang;
Fuentes Varela, Laura;
Dávila Ibáñez, Ana Belén

Palabras clave

Ovarian cancer,
photodynamic therapy,
nanoemulsions, targeted
drug delivery, nanomedicine

Presenta

Barreiro Álvarez, Carmen Daofang

Contacto

cdba2003@gmail.com

CHARACTERIZATION OF THE TARGETING AND CELLULAR ENTRY MECHANISMS OF NANOEMULSIONS FOR TARGETED THERAPY

Ovarian cancer is the most fatal gynecologic cancer and is often diagnosed at advanced stages because of its generally vague symptoms. Conventional treatment combines tumor debulking surgery and chemotherapy, but it is frequently associated with side effects and development of chemoresistance. To overcome these limitations, Photodynamic Therapy (PDT) has emerged as a promising alternative due to its minimal invasiveness, selectivity, and low systemic toxicity. In this work, miglyol-based oil-in-water nanoemulsions (NEs) were developed as delivery systems for the photosensitizers Chlorin e6 (Ce6) and Temoporfin (TP), which induce cancer cell death upon near-infrared (NIR) light exposure, and the chemotherapeutic agent Doxorubicin (Dox).

The Ce6, TP and Dox concentrations within the NEs were quantified by spectrophotometry to determine encapsulation efficiency. Physicochemical characterization was performed using Dynamic Light Scattering (DLS) to assess particle size, polydispersity index, surface charge, and the stability of the NEs. In vitro assays were performed using the SKOV-3 ovarian cancer cell line, focusing specifically on TP-loaded NEs. The study demonstrated cellular internalization and cytotoxic effects upon activation with NIR light, supporting the potential of TP-loaded NEs as an effective PDT strategy for ovarian cancer treatment.



Autoras/es

Rotea Salvo, Sandra;
Noriega Cobo, Diana;
Rego Pérez, Ignacio;
Oreiro Villar, Natividad;
Margusino Framiñán, Luis;
De Toro Santos, Francisco J;
Blanco García, Francisco J;
Ramudo Cela, Luis

Palabras clave

Rheumatoid Arthritis;
biologic treatment
persistence;
pharmacogenetics;
machine learning; survival
analysis

Presenta

Ramudo Cela, Luis

Contacto

luis.ramudo.cela@sergas.es



INTEGRATED GENETIC PROFILING PREDICTS LONG-TERM BIOLOGIC THERAPY PERSISTENCE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

BACKGROUND

In real-world settings, long-term persistence on biologic therapy in rheumatoid arthritis (RA) reflects a composite outcome integrating effectiveness, safety, and acceptability. Clinical predictors alone provide limited prognostic accuracy, while pharmacogenetic variability may explain part of the heterogeneity in treatment durability. Objectives: To develop and internally validate an integrated clinico-genomic survival model for predicting 5-year biologic treatment persistence in RA.

METHODS

Retrospective cohort study including 245 RA patients, with baseline clinical data and targeted pharmacogenetic profiling using next-generation sequencing. Treatment persistence was defined as the time from initiation to discontinuation due to inefficacy or adverse events (AEs). Two penalized Cox models were developed: clinical model (Elastic Net) and integrated model combining clinical and genomic variables (LASSO). Model performance was assessed using 1000-iteration bootstrap internal validation, evaluating Harrell's C-index, time-dependent AUC, calibration, and clinical utility via decision curve analysis.

RESULTS

Over 5 years, 41.2% of patients discontinued treatment due to inefficacy or AEs. The integrated model outperformed the clinical model, achieving a higher C-index (0.681 vs 0.610) and improved long-term discrimination (AUC at 5 years: 0.711 vs 0.636). While the clinical model retained only baseline DAS28-CRP, the integrated model identified a 13-SNP signature alongside DAS28-CRP. The strongest predictor was a genetic variable. Decision curve analysis demonstrated superior net benefit of the integrated model across clinically relevant thresholds.

CONCLUSIONS

Integration of pharmacogenetic data with clinical variables significantly improves long-term prediction of biologic persistence in RA. These findings support the development of clinically actionable precision medicine strategies to optimize biologic selection and enhance treatment durability.

Autoras/es

Montáns García, Raquel;
Balboa Barreiro, Vanesa;
Gómez Besteiro, Inmaculada

Palabras clave

Polifarmacia, Atención
Primaria de Salud,
Revisión de la Utilización
de Medicamentos

Presenta

Balboa Barreiro, Vanesa

Contacto

Vanesa.balboa.barreiro@sergas.es

MEDICAMENTOS A EVITAR EN ATENCIÓN PRIMARIA Y SU APLICACIÓN EN PACIENTES POLIMEDICADOS

INTRODUCCIÓN

La polimedicación y la prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados constituyen un importante problema de seguridad clínica en Atención Primaria (AP). El objetivo de este estudio fue elaborar un listado de medicamentos a evitar adaptado a AP y evaluar su frecuencia en pacientes polimedificados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo realizado en cinco centros de salud de AP. A partir del listado Prescrire 2019 se identificaron los medicamentos comercializados en España, excluyendo los de uso hospitalario exclusivo y los no financiados. Posteriormente, se revisaron los informes de prescripción de pacientes polimedificados (>10 fármacos) durante el año 2017. Se realizó análisis descriptivo y regresión logística para evaluar factores asociados.

RESULTADOS

Se analizaron 262 pacientes, con una prevalencia de polimedicación del 1,2%, edad media de $71,7 \pm 12,4$ años y una media de $12 \pm 1,7$ medicamentos prescritos. El listado adaptado incluyó 45 principios activos considerados medicamentos a evitar en AP. El 50,4% de los pacientes presentaban al menos un medicamento potencialmente evitable. Los principios activos más frecuentes fueron duloxetine (16%), sitagliptina (13%) y olmesartán (10%). Las áreas clínicas con mayor frecuencia de prescripción fueron psiquiatría (27,3%), cardiología (24,2%) y reumatología-dolor (24,2%). El sexo femenino se asoció de forma significativa con mayor probabilidad de recibir medicación a evitar (OR 1,8; IC95%: 1,3-3,0).

CONCLUSIONES

Más de la mitad de los pacientes polimedificados presentaban al menos un medicamento a evitar con alternativas terapéuticas disponibles. El listado adaptado de medicamentos a evitar en AP constituye una herramienta útil y sencilla para identificar prescripción potencialmente inapropiada y favorecer estrategias de adecuación terapéutica y deprescripción en Atención Primaria.

Autoras/es

Rodríguez Moar, Simón;
Bravo López, Susana Belén;
Neiro Rey, Carmen;
Vázquez Vázquez, Laura;
Rodríguez Suarez, Diana Lorena;
González Juanatey, José Ramón;
Agra Bermejo, Rosa;
Álvarez Castro, Ezequiel

Palabras clave

IAMCEST, proteómica,
AGE/RAGE, Galectina-3,
prognosis

Presenta

Rodríguez Moar, Simón

Contacto

simon.rodriguez0@rai.usc.es



PERFILADO DE PACIENTES DE IAMCEST CON BASE EN UN ANÁLISIS PROTEÓMICO

Las secuelas a las que deben enfrentarse los pacientes tras un infarto agudo de miocardio (IAM) tienen implicaciones clínicas que afectan a su calidad de vida. Para avanzar en su pronóstico y tratamiento pretendemos identificar biomarcadores proteómicos circulantes, con especial énfasis en los productos finales de glicación avanzada y su receptor (eje AGE/RAGE) y la galectina-3 (Gal3), con la intención de mejorar la caracterización del IAM.

Se reclutaron 108 pacientes consecutivos de IAMCEST y en fase aguda se les extrajo una muestra de sangre. Se clasificó a los pacientes según FEV_i, IMC, Clase Killip y sexo. Las proteínas plasmáticas se cuantificaron mediante espectrometría de masas SWATH. El análisis de los datos tuvo como objetivo identificar proteínas diferencialmente expresadas entre los grupos y las vías metabólicas implicadas utilizando software libre. Se midieron los niveles plasmáticos de sRAGE y la galectina-3 mediante inmunoensayo, lo que permitió estratificar a los pacientes en cuartiles.

Nuestros resultados proporcionaron una descripción molecular del paciente según el grupo. Los grupos con peor perfil clínico mostraron más activación en rutas relacionadas con inflamación y estrés oxidativo; y mayor cantidad de proteínas relacionadas con el eje AGE/RAGE, reflejado especialmente en las concentraciones plasmáticas de sRAGE, que aumentaron en paralelo con la clase Killip. Además, sRAGE y galectina-3 se correlacionaron con variables clínicas validadas: GRACE (Gal3: $r=0,288$, $p=0,017$; sRAGE: $r=0,354$, $p=0,004$), pico de troponina (Gal3: $r=0,295$, $p=0,008$; sRAGE: $r=0,239$, $p=0,036$) y NT-proBNP (Gal3: $r=0,282$, $p=0,012$; sRAGE: $r=0,237$, $p=0,039$).

Los hallazgos concuerdan con el conocimiento previo sobre el eje AGE/RAGE y Gal3 y su posible participación en la fisiopatología del post-IAMCEST, siendo claramente determinantes de una mayor severidad y sienta las bases para estudios más amplios dirigidos a validar su potencial como herramientas pronósticas y terapéuticas.

Autoras/es

Herrera Yela, Andrés;
Montalván Riera, Melissa;
Correa Prado, Karen;
Gutiérrez Bravo, María Fernanda;
Ramírez Iglesias, José Ruben;
Maldonado, Alexander;
Rivera Casal, Ana Liz;
Lamas Maceiras, Mónica

Palabras clave

K. pneumoniae; resistoma;
carbapenemasas; viruloma

Presenta

Lamas Maceiras, Mónica

Contacto

monica.lamas@udc.es

CARACTERIZACIÓN GENÓMICA DEL RESISTOMA Y VIRULOMA DE AISLAMIENTOS CLÍNICOS DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* OBTENIDOS DEL BIOBANCO UISEK

Klebsiella pneumoniae es un patógeno del grupo ESKAPE, de prioridad crítica por su capacidad para causar infecciones. Su impacto clínico aumenta cuando presenta multirresistencia o resistencia a carbapenémicos, debido a la alta mortalidad y a las limitadas opciones terapéuticas existentes. En este estudio se caracterizó el resistoma y el perfil genotípico de tres aislados clínicos provenientes del Biobanco de la Universidad Internacional SEK.

El ADN genómico se extrajo de cultivos microbiológicos con el kit GeneJET de Thermo Fisher Scientific y se secuenció el genoma completo utilizando la plataforma MinION de Oxford Nanopore Technologies. El análisis bioinformático incluyó el control de calidad de las lecturas de secuenciación con NanoPlot, el trimado con NanoFilt y Porechop, ensamblaje de novo con Flye, genotipificación en Pathogenwatch y anotación con ABRicate frente a las bases de datos de ResFinder, VFDB y PlasmidFinder, con un porcentaje mínimo de identidad del 95%. El resistoma identificó blaNDM-1 en dos aislamientos y blaKPC-2 en el tercero, junto con genes asociados a fluoroquinolonas, aminoglucósidos, trimetoprim, cloranfenicol y fosfomicina entre los más importantes. El viruloma mostró determinantes de adherencia, biofilm, adquisición de hierro y secreción tipo VI. El aislamiento blaKPC-2 positivo presentó yersiniabactina (ybt), un sideróforo asociado a supervivencia intrahuesped y mayor potencial invasivo. PlasmidFinder detectó los plásmidos IncA/C2 e IncFIB(K) en los aislamientos blaNDM-1 positivos, sugiriendo posible diseminación plasmídica.

Estos hallazgos preliminares respaldan un pipeline genómico para la identificación rápida y estandarizada de determinantes de resistencia y virulencia en aislados clínicos de *K. pneumoniae*, como base para estudios ampliados de vigilancia genómica de bacterias multirresistentes.

Autoras/es

Canteros López Natalia Soledad;
Fuentes Varela Laura;
Dávila Ibáñez Ana Belén

Palabras clave

Endometrial cancer;
nanoemulsions;
functionalization;
Verteporfin; Photodynamic
Therapy

Presenta

Canteros López, Natalia Soledad

Contacto

nscanterosl@gmail.com



DEVELOPMENT OF FUNCTIONALIZED NANOEMULSIONS AS A PLATFORM FOR THE ENCAPSULATION AND TARGETED RELEASE OF ANTITUMOR DRUGS

Endometrial cancer is among the most common gynecologic cancers, with rising incidence globally and generally improving survival. Standard treatment relies on surgery, with radiotherapy and chemotherapy tailored to stage and risk. Alternatively, nanoemulsions encapsulating photosensitizers for Photodynamic Therapy offer selective targeting of cancer cells. Nanoemulsions are oil-water droplets that carry drugs or imaging agents. We propose oil-in-water NEs formulated by spontaneous emulsification using verteporfin (Vp) as an NIR-activated photosensitizer, causing cell death. Functionalization refers to modifying particle surfaces with a recognition peptide to enhance targeting or uptake.

Here, unlike Miglyol nanoemulsions with Vp (VpNEs), we add a CH group linked to a PEG chain with an NHS ester to bind peptides via primary amines. The custom-designed pep10 peptide, which recognizes EpCAM, was incorporated. EpCAM is overexpressed in epithelial cancers, including advanced endometrial cancer. Both functionalized (Pep10Nes) and non-functionalized (VpNEs) nanoemulsions were used. Verteporfin concentration was monitored by spectrophotometry to determine encapsulation efficiency. Physicochemical characterization included nanoparticle tracking analysis (NTA), dynamic light scattering (DLS) for size, polydispersity index (PDI), and zeta potential, with stability tracked over 42 days. In vitro, formulation internalization was tested in HEC 1A endometrial carcinoma cells, with cytotoxicity assays under NIR light. Finally, specific internalization was evaluated in cell co-cultures.

Autoras/es

Vidal Nogueira, Lara;
Piorno Lagos, Vicente;
Fernández Ceballos, María
de los Ángeles;
Santana Muriel, Elena;
Ledo Matos, Estrella;
Miguel Alberte Woodward, Miguel;
Prieto González, José María;
Agís Balboa, Roberto Carlos

Palabras clave

biomarcadores,
enfermedades
neurodexenerativas,
SIMOA, líquido
cefalorraquídeo, soro.

Presenta

Vidal Nogueira, Lara

Contacto

lara.vidal.nogueira@sergas.es

AVALIACIÓN DO POTENCIAL DO SORO COMO ALTERNATIVA NON INVASIVA AO LCR PARA A MONITORIZACIÓN DE BIOMARCADORES EN ENFERMIDADES NEURODEXENERATIVAS

Os biomarcadores en enfermidades neurodexenerativas, como a esclerose múltiple (EM) ou as demencias, son cruciais no diagnóstico e seguimento clínico. Entre eles, a cadea lixeira de neurofilamentos (NfL), a proteína ácida fibrilar glial (GFAP) e os péptidos β -amiloide 40 e 42 demostraron utilidade para reflectir dano axonal, activación glial e procesos neurodexenerativos. Tradicionalmente, a súa determinación fíxose en líquido cefalorraquídeo (LCR) debido a súa proximidade ao SNC, que lle confire unha elevada especificidade diagnóstica, aínda que require dunha punción lumbar. O desenvolvemento de técnicas ultrasensíbeis, como Simoa, permite a cuantificación destes biomarcadores en soro, plasma, e outros fluídos biolóxicos con alta precisión, abrindo a posibilidade dun seguimento máis accesíbel, cómodo, e menos invasivo. Neste estudo evalúase a correlación de catro biomarcadores en LCR e soro mediante tecnoloxía SIMOA en 63 pacientes (29 con EM e 34 con demencia).

O obxectivo é valorar a utilidade do soro como alternativa complementaria para o seguimento clínico e biolóxico, asumindo que a punción lumbar seguirá sendo necesaria, especialmente no diagnóstico. Espérase observar correlación entre soro e LCR, especialmente para NfL e GFAP, o que apoiaría o potencial do soro como ferramenta complementaria ao LCR. Ademais, o estudo pretende explorar o comportamento de A β 40 e A β 42 en ámbalas patoloxías, pola crecente relevancia en procesos dexenerativos e no deterioro cognitivo asociado á EM. A demostración de correlación adecuada podería contribuír á redución de puncións lumbares repetidas, facilitando o seguimento das enfermidades. Ademais, reforzaría o papel da tecnoloxía Simoa® como ferramenta de alta sensibilidade para a monitorización de biomarcadores neurodexenerativos na práctica clínica, abrindo novas liñas de investigación.

Autoras/es

Nión, Paula;
Varela Eirín, Marta;
González Castellano, Inés;
Galindo Morales, Sara;
Bou, Germán;
Vallejo, Juan A.;
Poza, Margarita

Palabras clave

Colorectal cancer,
Fusobacterium animalis,
Bacteroides fragilis, RNA-
sequencing, inflammation

Presenta

Nión Cabeza, Paula

Contacto

paula.nion.cabeza@sergas.es



CRC-ASSOCIATED ANAEROBES DIFFERENTIALLY REPROGRAM INFLAMMATORY SIGNALING IN TUMOR AND NORMAL COLON EPITHELIAL CELLS

Colorectal cancer (CRC) is strongly influenced by host–microbe interactions; however, the distinct effects of CRC-associated bacteria on tumor epithelium compared with normal intestinal epithelium remain poorly understood.

We analyzed transcriptional responses in tumor (SW480) and normal colon (CCD 841 CoN) epithelial cells following infection with *Fusobacterium animalis* and *Bacteroides fragilis*, two anaerobic bacterial species enriched in CRC stool samples. RNA sequencing revealed extensive transcriptional remodeling in both cellular models. Tumor cells displayed a stronger pro-inflammatory response following infection with both bacteria, characterized by marked upregulation of chemokines such as CXCL1, CXCL2, CCL2, CCL7, and CCL20. In normal epithelial cells, *F. animalis* induced predominantly interferon-related responses, whereas *B. fragilis* preferentially activated tissue-remodeling programs.

Overall, these findings demonstrated that CRC-associated bacteria differentially modulate host transcriptional responses depending on epithelial context, providing insight into host–microbe interactions associated with tumor progression.



Autoras/es

Piorno Lagos, Vicente;
Vidal Nogueira, Lara;
Fernández Ceballos, Ángeles;
Martínez Coego, Cristina;
Alberte Woodward, Miguel;
Prieto González, José María;
Agís Balboa, Roberto Carlos

Palabras clave

esclerosis múltiple,
anti-CD20, biomarcadores,
suero, SIMOA

Presenta

Piorno Lagos, Vicente

Contacto

vicente.piorno.lagos@sergas.es

EVOLUCIÓN EN NIVELES SÉRICOS DE NFL Y GFAP EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE TRATADOS CON TERAPIAS ANTI-CD20

El sistema inmune tiene un rol importante en la esclerosis múltiple (EM). En las últimas décadas han aparecido diversas terapias modificadoras de la enfermedad dirigidas al sistema inmune, reduciendo los ataques de este al sistema nervioso central. Un ejemplo son las terapias que emplean anticuerpos monoclonales anti-CD20, que buscan la depleción de forma selectiva de las células B CD20+ y T CD20+. Estas terapias ralentizan el avance de la enfermedad previniendo recaídas, disminuyendo las lesiones cerebrales nuevas o activas y reduciendo la progresión de la discapacidad.

Recientemente se ha observado que estas variables, así como el seguimiento de la enfermedad, pueden monitorizarse a través del uso de biomarcadores. Dos de los biomarcadores usados en EM son la concentración de neurofilamentos de cadena ligera (NfL) y proteína glial fibrilar ácida (GFAP). El uso de biomarcadores séricos con respecto a su tradicional medición en líquido cefalorraquídeo facilita el seguimiento de pacientes, ya que se lleva a cabo mediante una técnica menos invasiva como es una extracción sanguínea, permitiendo realizar mediciones más concentradas en el tiempo para cada paciente.

Este estudio busca analizar los niveles séricos de NfL y GFAP, medidos mediante la tecnología ultrasensible "Single MOlecule Array" (SIMOA), en una cohorte longitudinal de pacientes con esclerosis múltiple tratados con rituximab, ocrelizumab, ofatumumab o ublituximab. Se compararán muestras entre extracciones, estudiando las diferencias entre las mismas. Una reducción en los niveles de ambos marcadores indicaría que los tratamientos actúan de forma eficaz.

Autoras/es

González Castellano, Inés;
Nión, Paula;
Bugallo, María;
Amoroso, Cheyenne;
López Cheda, Ana;
Jácome Pumar, María Amalia;
Bou, Germán;
Poza, Margarita

Palabras clave

microbiome, CRC,
anaerobic bacteria,
stool samples,
non-invasive screening

Presenta

González Castellano, Inés

Contacto

ines.gonzalez.castellano@sergas.es



QPCR-BASED SCREENING OF COLORECTAL CANCER USING BACTERIAL BIOMARKERS

Colorectal cancer (CRC) is one of the most prevalent cancers worldwide, making early screening essential to improve treatment outcomes and reduce mortality. Current CRC screening relies on faecal occult blood tests (FOBT), followed by colonoscopy in positive cases. However, FOBT lacks specificity, leading to unnecessary interventions and an increased burden on healthcare systems.

The detection of CRC-associated bacteria represents a promising non-invasive and more accurate approach that could complement FOBT-based screening. In previous work, we identified a set of anaerobic bacteria enriched in CRC patients, while other anaerobes were more abundant in healthy individuals. Building on these findings, here we developed qPCR assays targeting these bacterial taxa in stool samples. Custom bioinformatic pipelines were implemented to identify conserved, species-specific genomic regions for primer and probe design targeting these biomarkers. Cross-amplification in co-occurring bacterial species was ruled out using a panel of 51 species. The qPCR assays were then applied to a cohort of 222 stool samples from CRC patients and healthy controls recruited across all public Galician hospitals to assess the presence and abundance of the selected biomarkers.

Statistical analyses were performed to identify which bacterial taxa significantly differed between CRC and non-CRC samples and to create a sensitive predictive model for classifying individuals as healthy or high-risk, refining risk stratification for colonoscopy referral. Multiplex qPCR assays are currently being optimised to simultaneously detect the predictive biomarkers, providing a rapid, cost-effective, and non-invasive screening tool for CRC, with the potential to improve early diagnosis and reduce CRC-associated morbidity.

Autoras/es

Iglesias Baleato, María;
García Fernández, Jenifer;
Fontán Luis, Iria;
De la Fuente Freire, María

Palabras clave

“click” chemistry,
glycoengineering,
nanoemulsions,
breast cancer,
targeted therapy

Presenta

Iglesias Baleato, María

Contacto

maria.iglesias.baleato@rai.usc.es

BIOORTHOGONAL ‘CLICKABLE’ SPHINGOMYELIN NANOEMULSIONS FOR SELECTIVE PRETARGETING OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER

Breast cancer is the most common cancer and the second leading cause of cancer-related death in women worldwide. Triple-Negative Breast Cancer (TNBC), accounting for 15–20% of breast cancer cases, lacks specific therapeutic biomarkers, limiting the use of targeted therapies and highlighting the need for alternative treatment strategies.

Metabolic glycoengineering (MGE) enables the selective incorporation of bioorthogonal azide groups (N₃) into cell-surface glycans by exploiting the altered glycan metabolism of cancer cells. Azido sugars such as Ac4ManNAz allow cancer cell labelling and subsequent conjugation with cyclooctyne-functionalized nanoparticles through strain-promoted alkyne–azide cycloaddition (SPAAC) click chemistry.

This work proposes a receptor-independent pretargeting strategy for biomarker-agnostic tumours such as TNBC by combining MGE with clickable sphingomyelin nanoemulsions (SNs). TNBC cells were metabolically labelled with Ac4ManNAz to generate azide-bearing glycans, while SNs were functionalized with dibenzocyclooctyne (DBCO) and characterized in terms of size, polydispersity, surface charge, and colloidal stability.

Preliminary results showed SN-DBCO sizes below 100 nm, good colloidal stability, and preserved click reactivity under biological conditions. Functionalization and conjugation efficiencies reached 80–90%. In vitro studies in MDA-MB-231 cells demonstrated that azide labelling and SN-DBCO exposure did not affect cell viability. Furthermore, enhanced binding of clickable nanoemulsions was observed in azide-labelled cells compared with non-labelled controls by flow cytometry and confocal microscopy analyses.

Overall, this study provides a proof-of-concept for receptor-independent tumour pretargeting based on bioorthogonal chemistry and biomimetic nanoemulsions for future theranostic applications in TNBC.



Autoras/es

Rodríguez Varela, Gonzalo;
García Castelos, Martina;
Velo Vázquez, Anair;
Ponte Pose, Marta;
López Armada, María José;
Blanco García, Francisco J;
Vaamonde García, Carlos

Palabras clave

Macrophages, hydrogen sulfide, chondrocytes, osteoarthritis and CD163

Presenta

Rodríguez Varela, Gonzalo

Contacto

gonzalo.rodriguezv@udc.es



SOLUBLE CD163 AS A BIOMARKER OF MACROPHAGE ACTIVATION IN OSTEOARTHRITIS: ASSOCIATION WITH HYDROGEN SULFIDE LEVELS

Osteoarthritis (OA) frequently coexists with metabolic comorbidities such as type 2 diabetes (T2DM), defining a metabolic phenotype associated with worse progression and limited therapeutic response. Increasing evidence indicates that redox imbalance is a central mechanism linking OA and metabolic dysfunction. Hydrogen sulfide (H_2S) is produced in articular tissues, exerting anti-inflammatory and antioxidant effects. However, its levels are reduced in T2DM and OA, where this deficiency is associated with increased inflammation and macrophage polarization toward a pro-inflammatory phenotype. Conversely, enhancing H_2S levels through donor treatment protects against inflammatory damage, supporting its role in preventing the pro-inflammatory and pro-oxidative environment characteristic of metabolic OA. In this study, we evaluated serum levels of soluble CD163 (sCD163), a marker of macrophage activation, as a biomarker of knee OA (KOA) and its metabolic phenotype linked to T2DM, as well as its association with H_2S levels.

Results showed higher sCD163 levels in individuals with KOA ($n=188$) than in patients without OA ($n=55$) ($p<0.05$). sCD163 levels were higher in donors with T2DM-KOA ($n=76$) compared with non-T2DM-KOA ($n=112$) ($p<0.05$). In addition, sCD163 levels were lower in individuals with H_2S levels above the median ($p<0.05$), suggesting a negative association between both biomarkers ($n=57$ per group). In vitro, macrophages derived from THP-1 cells increased sCD163 release after stimulation with pro-inflammatory mediators or with conditioned medium from chondrocytes cultured under an in vitro OA model, an effect attenuated by pre-treatment with GYY-4137, a slow-releasing H_2S donor ($p<0.05$). Altogether, these findings suggest that H_2S dysregulation may influence macrophage activation and, in turn, circulating biomarkers associated with OA and T2DM.



Autoras/es

Bascoy, Miguel;
Pérez Lois, Raquel;
Muñoz Moreno, Diego;
Leis, Rosaura;
Bravo López, Susana;
Folgueira Cobos, Cíntia;
Quiñones, Mar;
Seoane Camino, María Luisa

Palabras clave

Obesidad, Lactancia,
Sistema del Complemento,
Inmunometabolismo, CFD

Presenta

Bascoy Otero, Miguel

Contacto

miguelbascoy@gmail.com

THE COMPLEMENT SYSTEM IS MODULATED BY DIET AND PROLONGED LACTATION

Childhood obesity is a growing public health problem, associated with immunometabolic dysregulation and an increased risk of chronic diseases in adulthood. Complement System (CS) has a dual role, in immunology and in the endocrine system. Some factors act as a mediator in the interaction between metabolism and the immune system and may have potential relevance as a biomarkers and therapeutic targets.

Most complement factors are synthesized in liver, some are in adipocytes, and then secreted into the bloodstream. The main role of CS is the defense against pathogens, but some factors or byproducts seem to have other roles. For instance, CFD in adipocytes promotes lipid accumulation and adipogenesis.

Elevated circulating levels of factors of the CS have been reported to be directly associated with obesity and a higher risk of developing diseases such as MAFLD, diabetes, etc.

Using a model of Sprague-Dawley Rats, prolonged breastfeeding has been shown to be a protective factor against diet-induced obesity (DIO). In this model, prolonged breastfeeding was observed to affect circulating levels of several factors, including CFD, CFI, C6, C9, etc.

In the prolonged lactation model, proteomic analyses revealed significant modulation of CS factors and regulators, confirmed by WB and ELISA in both animal and human samples, particularly for CFD. A high-fat diet increased circulating CFD levels, whereas prolonged lactation reduced them. Similarly, obesity in humans significantly increased circulating CFD, but these differences were attenuated and became non-significant with prolonged lactation.

Overall, diet-induced obesity and prolonged lactation modulate circulating CS factors in both Sprague-Dawley rats and humans. Elevated levels associated with obesity, lipid accumulation, and inflammation are reduced by prolonged lactation.

Autoras/es

Fontán Luis, Iria;
García Fernández, Jenifer;
Groba de Antas Soraya;
Rivadulla Costa Laura;
De la Fuente Freire, María

Palabras clave

Non-small cell lung cancer (NSCLC), deruxtecan(DXd), Aptamer, sphingomyelin nanoemulsions, TAS1R3

Presenta

Fontán Luis, Iria

Contacto

iria.fontan.luis@rai.usc.es



TARGETED APTAMER NANOEMULSIONS FOR PRECISION DELIVERY OF DERUXTECAN IN METASTATIC NSCLC

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a leading cause of cancer mortality. TAS1R3, a G protein-coupled receptor identified by our group, is overexpressed in metastatic NSCLC and associated with poor prognosis. In this context, nanostructured drug delivery systems offer significant advantages for selective tumor targeting, controlled drug release, and improved therapeutic index.

We developed biodegradable lipid nanoemulsions (SN) functionalized with a TAS1R3-specific aptamer (SN-5F), previously validated, to actively target TAS1R3-positive NSCLC cells. Nanoemulsions were optimized to encapsulate Deruxtecan (DXd), a clinically approved topoisomerase I inhibitor active against NSCLC and cancer stem cells. Physicochemical characterization included size, PDI, ζ -potential, encapsulation efficiency, and release kinetics. Targeting and antitumoral activity were evaluated in H460 WT/T+ cells using flow cytometry, cell viability, wound-healing, clonogenic and apoptosis assays.

SN-5F nanoemulsions exhibited high colloidal stability under storage and physiological conditions, narrow size distribution, and efficient DXd encapsulation. Release studies demonstrated sustained drug availability over time. Aptamer-functionalized nanosystems showed enhanced interaction with TAS1R3-positive cells and significantly increased antitumoral activity compared to non-targeted formulations, including reduced cell viability, impaired migratory capacity, decreased clonogenic potential, and induction of apoptosis. Importantly, DXd maintained its therapeutic activity after encapsulation, highlighting the suitability of these nanosystems for targeted drug delivery applications.

Our findings establish TAS1R3-targeted aptamer nanoemulsions as a promising precision nanomedicine strategy for metastatic NSCLC, supporting their potential for selective therapeutic intervention in aggressive lung cancer subtypes.



Autoras/es

Alvite Piñeiro, Tania;
Mariño Baca, Alba;
Ramallo Pita, Miriam;
Rodríguez Fernández, Marta;
Pías Peleteiro, Juan Manuel;
Sobrino Moreiras, Tomás;
Lema Gesto, M^a Isabel.

Palabras clave

Alzheimer's disease,
biomarker, diagnosis,
retina, vascular

Presenta

Alvite Piñeiro, Tania

Contacto

tania.alvite.pineiro@rai.usc.es

RETINAL STRUCTURAL AND VASCULAR ALTERATIONS IN ALZHEIMER'S DISEASE: A PRELIMINARY STUDY

Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia worldwide and is becoming one of most severe diseases of this century. Due to its increasing prevalence, there is a growing need to identify novel biomarkers for early diagnosis. In this context, the retina, as an extension of the central nervous system, has emerged as a promising source of biomarkers for AD detection.

In this preliminary study, 14 patients with AD and 14 age- and sex-matched healthy controls were included. Retinal nerve fiber layer (RNFL) and macular thickness were assessed using Cirrus HD-OCT (Zeiss, Jena, Germany), and retinal images were obtained with the Clarus 700 fundus camera (Zeiss, Jena, Germany). Retinal images were used to assess retinal vasculature, including central retinal vein equivalent (CRVE), central retinal artery equivalent (CRAE), and artery-to-vein ratio (AVR). CRVE and CRAE were calculated using the revised Parr and Hubbard formulas, and image processing was performed with ImageJ 1.54p (National Institutes of Health, USA). Statistical analyses were conducted with GraphPad Prism 8.0. Bivariate comparisons were carried out using T-Student or Mann-Whitney U test as appropriate ($p < 0.05$ statistically significant).

RNFL thickness showed no significant differences between groups, although a trend toward thinning was observed in AD patients (92.86 ± 9.55 vs. 88.14 ± 11.71 μm ; $p = 0.254$). In contrast, macular thickness was significantly reduced in AD patients (250.0 [21.7] vs. 275.5 [29.0] μm ; $p = 0.009$). Retinal vascular analysis revealed a significantly larger venous caliber in AD patients compared to control subjects (218.4 [31.7] vs. 205.7 [24.2] μm ; $p = 0.044$), whereas CRAE and AVR showed no significant differences.

These findings suggest that AD is associated with structural and vascular retinal alterations, supporting retinal imaging as a potential source of biomarkers for the disease. However, further studies with larger sample sizes are required to confirm these results.

Autoras/es

Ortega Espina, Sara;
Fernández Rodicio, Sabela;
Bazarra Barreiros, Marcos;
Abengoza Bello, María Teresa;
Amodeo Oblitas, Christian Mario;
García Acevedo, Pelayo;
Hervella, Pablo;
Iglesias Rey, Ramón

Palabras clave

DCE-MRI, Modelo de Tofts,
Ktrans, Roedor, MRI

Presenta

Ortega Espina, Sara

Contacto

31saraortega@gmail.com



ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO CUANTITATIVO MEDIANTE DCE-MRI EN MODELOS PRECLÍNICOS: IMPLEMENTACIÓN DEL MODELO DE TOFTS Y DERIVACIÓN DE UNA FUNCIÓN DE ENTRADA VASCULAR POBLACIONAL PARA RATA A 9.4T

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La DCE-MRI permite cuantificar parámetros farmacocinéticos como Ktrans, relacionados con la permeabilidad vascular y ampliamente utilizados en oncología preclínica. Su implementación en roedores presenta desafíos técnicos significativos, especialmente en la medición de la función de entrada vascular (VIF, concentración plasmática del contraste en función del tiempo, imprescindible para resolver el modelo farmacocinético). El objetivo fue implementar un pipeline en Python basado en el modelo de Tofts e independiente de software propietario, y derivar una VIF poblacional para rata a 9.4T cuando la AIF individual no es técnicamente viable.

METODOLOGÍA

Se analizaron ratones (n=15) con la VIF de Loveless et al. (MRM 2012) y ratas (n=30) con AIF medida individualmente. En rata, las limitaciones técnicas frecuentes (vasos de pequeño calibre, variabilidad de la inyección manual) motivaron derivar una VIF poblacional biexponencial a partir de los animales con AIF de buena calidad (n=11, $R^2 \geq 0.50$), siguiendo la metodología de Loveless. La validación comparó Ktrans individual versus poblacional mediante CCC y Bland-Altman.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

La VIF poblacional de rata ($A1=0.357$ mM, $m1=0.383$ min⁻¹, $A2=0.364$ mM, $m2=0.029$ min⁻¹, pico ≈ 0.73 mM) fue significativamente inferior a la del ratón (≈ 2.6 mM), reflejando diferencias farmacocinéticas inter-especie. En ratas con AIF viable (n=12), la VIF poblacional mostró concordancia moderada con la AIF individual (CCC=0.766, $r=0.845$, $p=0.0005$) sin sesgo sistemático (sesgo=0.002 min⁻¹, límites de acuerdo ± 0.023 min⁻¹). En ratas con AIF no viable, la VIF poblacional corrigió valores de Ktrans artificialmente elevados, obteniéndose valores dentro del rango fisiológico esperado. La VIF poblacional constituye una alternativa válida y práctica que aumenta el rendimiento experimental de la cohorte.

Autoras/es

Fernández Diz, Clara;
Ramudo Cela, Luis;
Margusino Framiñan, Luis

Palabras clave

DPYD; fluoropirimidinas;
farmacogenética;
toxicidad gastrointestinal;
oncología

Presenta

Fernández Diz, Clara

Contacto

clara.fernandez.diz@sergas.es

FENOTIPADO DPYD Y TOXICIDAD GASTROINTESTINAL POR FLUOROPIRIMIDINAS: EXPERIENCIA EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL

INTRODUCCIÓN

Las fluoropirimidinas son tratamientos clave en tumores sólidos gastrointestinales, aunque se asocian a toxicidad relevante. La deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es un factor de riesgo conocido. El genotipado de variantes en DPYD permite inferir el fenotipo metabólico y ajustar la dosis inicial, pero su relación con toxicidades específicas como la gastrointestinal (GI) sigue en debate en el escenario de vida real.

OBJETIVO

Evaluar la asociación entre el fenotipo metabólico DPYD derivado del genotipo y la incidencia de toxicidad gastrointestinal moderada-grave (grado ≥ 2) en pacientes oncológicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo observacional (n=67). Se analizaron las variantes DPYD *2A, *13, c.2846A>T y c.1129-5923C>G. Según la carga alélica, los pacientes se clasificaron como metabolizadores normales (NM) o intermedios (IM). Se cuantificó además uracilo sérico como biomarcador complementario. La asociación con toxicidad GI ≥ 2 se evaluó mediante chi-cuadrado de Pearson.

RESULTADOS

Se identificaron 62 pacientes NM (92,5%) y 5 IM (7,5%). La incidencia global de toxicidad GI ≥ 2 fue del 25,4% (n=17). La toxicidad ocurrió en el 20,0% de los IM frente al 25,8% de los NM, sin asociación estadísticamente significativa entre fenotipo metabólico y toxicidad GI relevante (χ^2 ; p=0,774).

CONCLUSIONES

En esta cohorte, el fenotipo DPYD no mostró valor predictivo para toxicidad GI ≥ 2 . La baja prevalencia de IM limita la potencia estadística. Aunque el genotipado sigue siendo clave para la seguridad hematológica, otros factores biológicos podrían influir en la toxicidad mucosa, lo que refuerza la necesidad de estudios multicéntricos para optimizar la dosificación.

Autoras/es

Franco Gacio, Anahir;
Rey Souto, Cora;
Pérez Martínez, José Manuel;
Barreiro Alonso, Aída;
Lamas Maceiras, Mónica;
Rodríguez Belmonte, Esther;
Cerdán, María Esperanza;
Vizoso Vázquez, Ángel.

Palabras clave

Epithelial ovarian cancer;
Tumour-infiltrating
lymphocytes; T cell
receptor; Adoptive cell
therapy; Single-cell
sequencing

Presenta

Franco Gacio, Anahir

Contacto

anahir.franco@udc.es



PRIORITIZING TUMOUR-REACTIVE ORPHAN T CELL RECEPTORS DERIVED FROM EPITHELIAL OVARIAN CANCER TUMOUR-INFILTRATING LYMPHOCYTES FOR ADOPTIVE T CELL RECEPTOR THERAPY

Epithelial ovarian cancer (EOC) remains a major cause of cancer-related death in women, with most patients diagnosed at advanced stages and relapse frequently associated with chemotherapy resistance. Although immune checkpoint blockade has improved outcomes in several solid tumours, its efficacy in EOC has been limited due to the low tumour mutational burden and immunosuppressive tumour microenvironment. This supports the exploration of T cell receptor (TCR)-based adoptive cell therapy as an alternative strategy. However, single-cell sequencing of tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) generates many orphan TCR clonotypes, making the identification of truly tumour-reactive receptors a key challenge.

This study aims to establish a functional workflow to validate orphan TCRs derived from CD8+ TILs of treatment-naïve EOC patients and prioritise tumour-reactive candidates for antigen deconvolution. Paired tumour and normal ovarian tissues were mechanically and enzymatically dissociated, and epithelial cells and CD8+ TILs isolated using REAlease Immunomagnetic Separation Technology and Fluorescence-Activated Cell Sorting (FACS). Bulk RNA sequencing enabled inference of patient-specific HLA-I genotypes, while Chromium Single Cell technology (10x Genomics) was used for single-cell transcriptomic and paired TCR α/β profiling. Candidate clonotypes were prioritised based on clonal expansion, cytotoxic/effector signatures, and computational predictions of tumour reactivity. Selected TCRs are being cloned into lentiviral vectors for stable expression in TCR α/β -knockout Jurkat reporter cells. Engineered reporters will be co-cultured with HLA-matched EOC cell lines to assess activation. This workflow provides a practical strategy to identify tumour-reactive TCRs with translational potential for TCR-based immunotherapies in EOC.

Autoras/es

Pérez Martínez, José Manuel;
Rey Souto, Cora;
Franco Gacio, Anahir;
López Calvo, Ismael;
Barreiro Alonso, Aida;
Lamas Maceiras, Mónica;
Cerdán, Esperanza;
Vizoso Vázquez, Ángel

Palabras clave

TCR, CD8, CDR3,
scRNAseq, scTCRseq

Presenta

Pérez Martínez, José Manuel

Contacto

jose.manuel.perez@udc.es

IDENTIFICATION OF TRANSCRIPTIONALLY RELEVANT TCRs WITH PUTATIVE SHARED ANTIGEN SPECIFICITY IN EPITHELIAL OVARIAN CANCER

Epithelial ovarian cancer (EOC) remains the most lethal gynaecological malignancy, largely due to its high relapse rate after standard surgery and chemotherapy. Although tumour-infiltrating CD8⁺ T cells are associated with improved clinical outcomes, responses to immune checkpoint blockade have been limited, partly in line with the low mutational burden of EOC. In this context, long non-coding RNAs (lncRNAs) are emerging as an underexplored source of tumour antigens, as their tumour-specific dysregulation and reported protein-coding potential may give rise to immunologically relevant lncRNA-derived peptides (lncPeps). Defining CD8⁺ T cell functional states and clonal TCR features associated with potentially tumour-reactive responses in treatment-naïve disease may therefore help prioritise candidate TCRs for lncPep-focused antigen deorphanisation.

To address this, CD8⁺ T cells are isolated by flow sorting from dissociated patient samples and profiled using paired single-cell gene expression and V(D)J sequencing. Transcriptomic data are used to define CD8⁺ transcriptional features and functional states, while CDR3 β similarity-based clustering is applied to the TCR repertoire to identify groups of TCRs with putative shared antigen specificity. Their distribution across transcriptionally relevant CD8⁺ functional states is then assessed.

Here, based on the premise that TCRs with closely related sequences may recognise similar antigens, we aim to generate a repertoire-level map of CDR3 β sequence similarity in CD8⁺ TILs associated with relevant transcriptional features from treatment-naïve EOC patients. This approach provides a framework to prioritise candidate TCRs for future lncPep-focused antigen deorphanisation.



Autoras/es

Carbajo García, Daniel;
López Álvarez, Miriam;
Pérez Davila, Sara;
Valcárcel, Jesús;
Vázquez, Jose Antonio;
González, Pío

Palabras clave

hidrogel, GelMA, óxido
de grafeno, rehabilitación
regenerativa, piel

Presenta

Carbajo García, Daniel

Contacto

danicarbajogarcia@gmail.com



DESARROLLO DE HIDROGELES DE GELMA CON ÓXIDO DE GRAFENO PARA APLICACIONES DÉRMICAS

En los últimos años, la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa han surgido como alternativas para el tratamiento de lesiones cutáneas complejas. En este contexto, los hidrogeles de gelatina metacrilada (GelMA) se presentan como una opción prometedora para promover la rehabilitación regenerativa por su biocompatibilidad y capacidad de hidratación y absorción, aspectos claves para la cicatrización. La incorporación de nanomateriales avanzados como óxido de grafeno (GO) confiere a los hidrogeles propiedades orientadas a terapias de hipertermia y electroestimulación, favoreciendo la regeneración tisular.

El objetivo de este trabajo es desarrollar y caracterizar un material bioimprimible de GelMA de origen marino reforzado con GO para potenciar su funcionalidad en aplicaciones dérmicas. Para ello, se caracterizaron hidrogeles de GelMA con cantidades crecientes de GO, en el rango 0,05-1% p/v, mediante FTIR, Raman, texturometría (módulo de Young), índice de hinchamiento, así como sus propiedades fototérmicas (NIR 785), electroconductoras e imprimibilidad. Los espectros obtenidos por FTIR y Raman confirmaron la composición deseada de los hidrogeles, con índices de hinchamiento superiores al 150% en todas las formulaciones tras 1 hora de inmersión en PBS, y valores en el rango de 300-400% tras 48 horas.

Estos resultados garantizan su idoneidad en lesiones cutáneas al absorber grandes cantidades de sangre y exudados, manteniendo un ambiente húmedo cicatrizante. A nivel mecánico, el módulo de Young aumentó con la concentración de GO hasta alcanzar un valor pico (271,53 kPa) al 0,1% p/v. Este comportamiento podría estar relacionado con una mayor dificultad para la reticulación al incorporar concentraciones de GO $\geq 0,5\%$ p/v. Se confirmaron las propiedades fototérmicas, alcanzando 60°C para GO $\geq 0,1\%$ p/v y electroconductoras, conductividad eléctrica en torno a 1,4 $\mu\text{S}/\text{cm}$. Por último, se validó la extrudibilidad con la bioimpresión de un prototipo de apósito 3D.

Autoras/es

Benito Huertas, Raúl;
Pérez Dávila, Sara;
López Álvarez, Miriam;
Otero Lorenzo, Ana;
Menéndez Rodríguez, Carolina;
Potel Alvarelos, Carmen;
Valcárcel, Jesús;
Vázquez, José Antonio

Palabras clave

hidrogel, GelMA,
gentamicina, liberación
de fármacos,
biocompatibilidad

Presenta

Benito Huertas, Raúl

Contacto

rbenitohuertas@gmail.com

DESARROLLO DE HIDROGELES DE GELMA DE ORIGEN MARINO CON GENTAMICINA PARA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS EN INGENIERÍA DE TEJIDOS

La bioimpresión emerge como una tecnología con potencial para obtener estructuras tisulares funcionales que permitan reemplazar tejidos dañados. Las biotintas utilizadas, en forma de hidrogeles, pueden encapsular células y generar la arquitectura deseada tras su bioimpresión y reticulación final. Este trabajo se enmarca en el desarrollo de una biotinta de gelatina a partir de descartes pesqueros que pueda alojar antibióticos y permitir su liberación controlada para dotarla de propiedades antibacterianas. Para ello, se caracterizaron hidrogeles de GelMA con cantidades crecientes de gentamicina, en el rango 0.17 - 1.17 % en peso, mediante FTIR, índice de hinchamiento, texturometría (módulo de Young) e imprimibilidad, así como su potencial citotoxicidad con fibroblastos NTC929 (MTS y tinción de vivas/muertas), y la actividad antibacteriana mediante el método de difusión disco-placa frente a *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 y *Escherichia coli* ATCC 25922.

Los espectros obtenidos por FTIR confirmaron la composición deseada, con índice de hinchamiento del hidrogel superior al 150 % tras 1 hora de inmersión en PBS, y valores entre 300-400% tras 48 horas. Estos resultados garantizan su idoneidad para su aplicación en liberación de fármacos. A nivel mecánico, el módulo de Young obtenido de 207.97 kPa se ajusta a los valores esperados para este hidrogel, y las pruebas de imprimibilidad confirman su idoneidad para obtener geometrías a medida de los hidrogeles orientadas a su aplicación en ingeniería de tejidos. Finalmente se confirmó la ausencia de citotoxicidad de los hidrogeles con % en peso de gentamicina < 1.17%, con mayor viabilidad celular al 0.17% (% de viabilidad superior al 90%), y las propiedades antibacterianas del hidrogel para todas las concentraciones de gentamicina dando lugar a un diámetro medio de inhibición tras 24 horas de incubación a 37°C de 34.8 ± 2.7 mm para *S. aureus* y 31.1 ± 2.7 mm para *E. coli*, validando su uso para liberación de fármacos.

Autoras/es

Putzolu, Aurora;
Volpi Camilla;
Sangiao Alvarellos, Susana;
García Rendueles, María ER;
Varela, Luis

Palabras clave

Obesity, Astrocyte,
mitochondria,
hypothalamus, feeding

Presenta

Varela Fernández, Luis

Contacto

luis.varelaf@udc.es



ASTROCYTIC LRP1 IN THE HYPOTHALAMUS: A KEY REGULATOR OF FEEDING AND METABOLIC HOMEOSTASIS

Hypothalamic astrocytes play pivotal roles in both nutrient sensing and the modulation of synaptic plasticity within neuronal circuits that control feeding behavior and systemic glucose and energy metabolism. Here, we demonstrate the relevance of astrocytic low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) in the cellular adaptations of hypothalamic astrocytes and neurons to changing metabolic conditions. LRP1, a multifunctional endocytic and signaling receptor, is strategically positioned to integrate lipid-derived and hormonal cues, thereby influencing astrocyte–neuron communication within key metabolic nuclei.

We observed that cell- and time-selective knockdown of astrocytic Lrp1 led to profound alterations in metabolic homeostasis, including increased susceptibility to diet-induced obesity and impaired regulation of glucose metabolism. Mechanistically, loss of LRP1 in astrocytes disrupted lipid handling and intracellular signaling pathways.

Overall, our findings uncover a novel role for astrocytic LRP1 in the central regulation of body weight and glucose homeostasis, highlighting its importance as a key mediator of astrocyte-dependent metabolic control and a potential therapeutic target in obesity and metabolic disease.

Autoras/es

Tajes Brea, Alba;
Zulaica Iglesias, Olivia;
Ferreira Charrasquié, Alba;
Rodríguez Martínez, Eduardo;
Rapetskaya Rapetski, Alena;
Iglesias, Alfonso;
Arias, Mercedes;
Veiga, César

Palabras clave

Sarcopenia, Lumbar MRI,
AI, Dataspace, Database

Presenta

Tajes Brea, Alba

Contacto

alba.tajes@iisgaliciasur.es

“BRILLIANT: OBSERVATORIO DE SARCOPENIA”. AI APPLIED TO ROUTINE MR FOR AUTOMATED SARCOPENIA DETECTION WITHIN THE ONEHEALTH DATASPACE

Sarcopenia is an age-related disease characterized by loss of muscle mass, strength and function, increasing the risk of disability, hospitalization and mortality. Due to its high prevalence and underdiagnosis, early detection remains a public health challenge. Lumbar Magnetic Resonance (MR) is a muscle mass characterization method used for sarcopenia detection [1].

In this context, dataspace allow secure and interoperable sharing of information, such as image studies, through authorized connectors and data-sharing policies [2].

The objective of BRILLIANT is to evaluate sarcopenia through automated lumbar Magnetic Resonance Imaging (MRI) studies produced by other clinical causes, and its analysis using Artificial Intelligence (AI) within the OneHealth dataspace.

A public lumbar MRI database [3] was curated to develop an AI model for automated image segmentation and sarcopenia score calculation. In parallel this information was integrated into the OneHealth dataspace to develop a use case simulating the sharing of MRI studies from PACS, their inclusion in the dataspace catalog and their secure exchange.

Results include successful data curation by specialists, deployment of hospital and AI-sarcopenia connectors, and automated calculation of sarcopenia scores from lumbar MRI studies.

This work demonstrates the feasibility of combining AI-based image analysis with health dataspace to support secure, interoperable data reuse and enable preventive, data-driven healthcare strategies.

Bisyri & Lambrou (2022). The assessment of sarcopenia using magnetic resonance imaging. *Journal of Research & Practice on the Musculoskeletal System (JRPMS)*, 6(4).

Singh et al. (2025). A security analysis of European data space architectures. *Data Science and Engineering*, 1-16. Sudirman & Al Kafri (2019). “Lumbar Spine MRI Dataset”, Mendeley Data, V1.



Autoras/es

Rodríguez Coello, Arianna;
Outeda García, Michelle;
Fraile Ribot, Pablo;
Oliver, Antonio;
Bou, Germán;
Arca Suárez, Jorge;
Vázquez Ucha, Juan Carlos;
Beceiro, Alejandro.

Palabras clave

ceftolozano/tazobactam,
cefiderocol, *Pseudomonas*
aeruginosa, resistencia,
 β -lactamasa cromosómica
AmpC (PDC).

Presenta

Rodríguez Coello, Arianna

Contacto

ariannarodriguezc@gmail.com



EFICACIA IN VIVO DE CEFIDEROCOL CONTRA AISLADOS DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA RESISTENTES A CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM Y CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM CON LA SUSTITUCIÓN E219K EN LA PDC.

P. aeruginosa es un patógeno oportunista responsable de graves infecciones. Su multi resistencia limita los tratamientos disponibles. Agentes clave para tratar estas infecciones (ceftolozano/tazobactam o ceftazidima/avibactam) a menudo fracasan, debido a la rápida aparición de resistencias mediante mutaciones en la β -lactamasa cromosómica AmpC (PDC). Cefiderocol surge como alternativa terapéutica debido a su potente actividad in vitro en cepas resistencia a otros tratamientos de primera línea.

Se evaluó la actividad de cefiderocol en un modelo murino de sepsis contra aislados de *P. aeruginosa* sensibles y resistentes. Estos últimos surgidos tras el tratamiento ceftolozano/tazobactam. El análisis genómico mostró la presencia de la mutación E219K en PDC. La eficacia del tratamiento con cefiderocol se determinó cuantificando la carga bacteriana en bazo, pulmón e hígado tras 24 horas. Siendo este modelo un paso intermedio entre ensayos in vitro de sensibilidad y la práctica la clínica.

La actividad de ceftolozano/tazobactam, ceftazidima/avibactam y cefiderocol en la pareja 101-E5 y 103-H8 pasó de 2, 4 y 0.25 mg/L a 32, 32 y 1 mg/L, respectivamente. En la segunda pareja 5A-HUSE y 5B-HUSE, las actividades pasaron de 2, 8 y 0.12 mg/L a 16, 32 y 0.5 mg/L.

El modelo in vivo mostró que el cefiderocol redujo la carga bacteriana en el aislado 101-E5 frente al control (suero salino) 1.67–2.93 log·UFC/g de órgano; y 0.88–1.11 para su pareja postratamiento 103-H8. Los aislados 5A-HUSE (pretratamiento) y 5B-HUSE (postratamiento), mostraron reducciones de 1.55–1.87 y 0.98–1.24 log·UFC/g, respectivamente.

La mutación E219K en PDC seleccionada durante el tratamiento de *P. aeruginosa* reduce la sensibilidad a cefiderocol y su eficacia en un modelo de sepsis murina, incluso en aislados sensibles a cefiderocol.



Autoras/es

Costas Imbernón, Daniel;
Sobral Fernández, Nicolás;
Cabrera Alvargonzález, Jorge Julio;
Gómez Calvo, Lorena;
Rodríguez Costas, Nahir;
Serra Lopes, João;
Veiga, César;
Pérez Castro, Sonia

Palabras clave

inteligencia artificial;
microbiota intestinal;
metagenómica;
aprendizaje automático;
disbiosis

Presenta

Costas Imbernón, Daniel

Contacto

daniel.costas@iisgaliciasur.es

DEL ANÁLISIS CONVENCIONAL DEL MICROBIOMA AL APRENDIZAJE AUTOMÁTICO: MEJORA DE LA DISCRIMINACIÓN DEL ESTADO DE SALUD MEDIANTE DATOS DE MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal humana está estrechamente relacionada con la salud y la enfermedad, aunque los análisis convencionales pueden no captar patrones sutiles asociados al estado patológico. En este trabajo comparamos enfoques clásicos del microbioma con un modelo interpretable de aprendizaje automático para discriminar individuos sanos y no sanos en tres enfermedades: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), diabetes tipo 2 (T2D) y cáncer colorrectal (CRC). Se analizaron 298 metagenomas fecales públicos procedentes de ENA: 132 controles sanos y 166 individuos con enfermedad (73 MASLD, 53 T2D y 40 CRC). Los FASTQ crudos se procesaron con METEOR2 para obtener perfiles taxonómicos. Los análisis convencionales incluyeron diversidad alfa, beta y abundancia diferencial basada en LinDA. En paralelo, se entrenó un clasificador de aprendizaje automático para distinguir muestras sanas y no sanas, con análisis sin ajustar y ajustados por edad, sexo e IMC.

Los métodos convencionales detectaron alteraciones moderadas de la microbiota asociadas a enfermedad. Los individuos enfermos mostraron menor diversidad de Shannon y riqueza observada, mientras que la diversidad beta reveló diferencias composicionales pequeñas pero significativas. El análisis de abundancia diferencial identificó varios taxones asociados a enfermedad, aunque la señal disminuyó tras ajustar por covariables. En contraste, el clasificador ajustado mostró elevada capacidad discriminante, con $AUC = 0,978$, exactitud = 0,927, sensibilidad = 0,938 y especificidad = 0,916. El análisis SHAP indicó que tanto las covariables del hospedador como las características microbianas contribuyeron a la clasificación. El enriquecimiento de *Parvimonas micra* y la disminución de *Roseburia yibonii* fueron respaldados por SHAP y por el análisis de abundancia diferencial. Estos resultados apoyan el uso de aprendizaje automático interpretable como complemento al análisis convencional del microbioma.



Autoras/es

Rodríguez Barrientos, Manuel;
Ferreiro Martínez, Estefanía;
Centeno Cortes, Alberto;
Álvarez Caballero, María Gloria;
Passero Herrero, Cristian

Palabras clave

Integración, hospitalaria,
regulatoria, 3D, calidad

Presenta

Rodríguez Barrientos, Manuel

Contacto

Manuel.Rodriguez.Barrientos@sergas.es



INTEGRACIÓN HOSPITALARIA DE UNA UNIDAD DE IMPRESIÓN 3D: ASPECTOS CLAVE

La impresión 3D ha pasado de ser una tecnología industrial a convertirse en una herramienta con impacto real en la asistencia sanitaria. En el entorno hospitalario permite planificar intervenciones complejas, reducir reintervenciones y fabricar biomodelos o guías quirúrgicas personalizadas. Sin embargo, integrarla requiere planificación, cumplimiento normativo, infraestructura adecuada y respaldo institucional.

SIMIM3D nació en 2009 de la colaboración entre la Unidad de Cirugía Experimental y el Centro de Formación Tecnológica del Área Sanitaria de A Coruña y Cee. Es el tercer hospital de España y el primero de Galicia en obtener la Licencia de Fabricante de Producto Sanitario a Medida, y el segundo en conseguir la certificación ISO 13485. Además, actúa como coordinador del hub de (bio)impresión 3D de la Plataforma ISCIII Biomodelos y Biobancos, red formada por 25 unidades nacionales.

Su proceso de trabajo está estructurado en siete fases: solicitud y aprobación, segmentación de imagen médica, diseño, impresión 3D, esterilización (cuando aplica), liberación con validación documental y vigilancia poscomercialización.

Para crear una unidad similar, son necesarios tres bloques:

MARCO REGULATORIO: Definir el alcance de la actividad (asistencial, docente o investigadora). Si se contempla la fabricación de productos sanitarios a medida para su uso en pacientes concretos, es necesario obtener la Licencia de Producto Sanitario a Medida, tal y como establece la normativa. Los productos fabricados bajo esta figura deben estar claramente justificados a partir de una indicación profesional, tener bien definido el proceso de fabricación y acreditar que cumplen los requisitos de seguridad aplicables.

CALIDAD E INFRAESTRUCTURA: Espacios diferenciados, equipamiento con marcado CE, personal cualificado con roles definidos y muy recomendable obtener la certificación ISO 13485 para disponer de una base sólida.

INTEGRACIÓN HOSPITALARIA: Grupo de trabajo multidisciplinar, apoyo de la dirección del centro, coordinación con los servicios de apoyo y un modelo de financiación mixta.

El éxito de una unidad de impresión 3D hospitalaria se sustenta en un marco regulatorio bien aplicado, un sistema de calidad robusto y un compromiso institucional real. SIMIM3D no solo es un ejemplo de lo que la impresión 3D puede aportar a la medicina moderna, sino también una demostración práctica de que, con la planificación y el compromiso adecuados, es posible integrar esta tecnología en el entorno hospitalario de manera segura, rigurosa y sostenible.



Autoras/es

Carracedo Videira, Laura;
Barra Carneiro, Jose;
Termenón, Uxía;
Alonso Álvarez, Irene;
Martínez Fernández, Mónica

Palabras clave

Carcinoma renal de
células claras (ccRCC),
Reprogramación
epigenética, Transición
Epitelio-Mesénquima
(ETM), Elementos
transponibles, Complejo
Polycomb

Presenta

Carracedo Videira, Laura

Contacto

lauracarracedovideira@gmail.com

ANÁLISIS DE CAMBIOS DE EXPRESIÓN GÉNICA INDUCIDOS POR REGULACIÓN EPIGENÉTICA EN EL CCRCC

A pesar de que la inmunoterapia ha revolucionado el abordaje del carcinoma renal de células claras (ccRCC), la capacidad de evasión inmunológica de las células tumorales sigue siendo un obstáculo a día de hoy (D. Loose et al., 2009). La agresividad y la inmunogenicidad del ccRCC están muy ligadas a la reprogramación epigenética, la cual regula procesos como la transición epitelio-mesénquima (EMT) (S. J. Serrano-Gomez et al., 2016), la expresión de elementos transponibles (A. Gebrie, 2023); y la actividad del complejo Polycomb (M. Bauer et al., 2016).

El presente estudio evalúa el efecto de los fármacos epigenéticos azacitidina (inhibidor de la ADN metiltransferasa) y panobinostat (inhibidor de la deacetilasa de histonas) (W. Bourgeois et al., 2026) en un modelo in vitro basado en dos líneas celulares derivadas de ccRCC: 786-O (fenotipo primario) y CAKI-1 (fenotipo metastásico). Para ello, empleamos Western Blot para cuantificar los niveles de expresión de las proteínas reguladoras epigenéticas DNMT1, acH3, EZH2 y HDAC1. También se utilizó PCR en tiempo real (qPCR) para evaluar cambios en la expresión de los genes VIM, ZEB1, ZEB2, SNAIL, EPCAM y CDH1 asociados a la EMT; BIM y EZH2 asociados al complejo Polycomb; y los elementos transponibles LINE-1 y HERV-NM.

Nuestros resultados demuestran que ambos tratamientos inducen una reprogramación del estado epigenético en ambas líneas, que se refleja los niveles proteicos de los reguladores epigenéticos DNMT1, acH3 y HDAC1, mientras que los niveles de EZH2 se mantienen en los tratamientos respecto a los controles. Asimismo, se detectan cambios en la expresión de los genes relacionados con la EMT y en la expresión de los elementos transponibles.

En conclusión, nuestros datos preliminares demuestran que tanto azacitidina como panobinostat inducen cambios de expresión en ambas líneas del ccRCC, respaldando el potencial de evaluar las terapias epigenéticas como una posible vía terapéutica para este tipo de cáncer.



Autoras/es

Pedrouzo Alarcón, Lucía;
Lucio Gallego, Sergio;
Rubio Pomareta, Paula;
Castro Pérez, Alexandre;
Cajaraville Martínez, Sabela;
Feal Panceiras, María José;
Naya Ríos, Lucía;
García Roca, Lucía;
Arufe, María C.;
Fafián Labora, Juan A.;
Castellanos Rodrigo, María del Mar

Palabras clave

Vesículas extracelulares;
sintenina-1; suero;
protocolo de aislamiento;
ictus isquémico

Presenta

Pedrouzo Alarcón, Lucía

Contacto

lucia.pedrouzo@udc.es



ESTANDARIZACIÓN DE UN PROTOCOLO PARA EL AISLAMIENTO Y CARACTERIZACIÓN DE VESÍCULAS EXTRACELULARES DE MUESTRAS DE SUERO DE PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO

El análisis de vesículas extracelulares (VEs) en suero humano requiere protocolos de aislamiento robustos y reproducibles debido a la elevada presencia de proteínas circulantes y otros componentes no vesiculares. En este trabajo se establece y valida un protocolo de aislamiento de VEs séricas basado en cromatografía de exclusión por tamaño (SEC), aplicable a muestras séricas de pacientes con ictus isquémico.

Del proceso de SEC se obtuvieron 13 fracciones aisladas que se caracterizaron mediante análisis del tráfico de nanopartículas (NTA) y microscopía electrónica de transmisión. La naturaleza vesicular de las fracciones obtenidas se confirmó mediante la expresión de sintenina-1 como marcador específico de VEs, evaluándose asimismo la ausencia de contaminantes celulares como calnexina.

Tras el fraccionamiento por SEC, de las fracciones obtenidas se seleccionaron aquellas que se correspondían con las VEs. Aplicando el nº de partículas, la expresión de sintenina-1 y del contaminante calnexina determinamos que las fracciones vesiculares se agrupaban en las fracciones 2-5. Este protocolo permitió la obtención de poblaciones vesiculares homogéneas, con un tamaño medio de 150–200 nm y un claro enriquecimiento en sintenina-1.

En conjunto, este estudio define un protocolo fiable para el aislamiento y caracterización de VEs séricas, proporcionando una base metodológica sólida para su uso en estudios traslacionales y en la exploración futura de biomarcadores circulantes en el ictus isquémico.



Autoras/es

Varela Pombo, Cristina;
López Viñas, Belén;
Quintana Tustain, Sara;
Guillán Maquieira, Cristina;
Mateos Martín, Jesús;
Probaos Rivadulla, Carlota;
Fañán Labora, Juan A.;
Arufe Gonda, María C.

Palabras clave

Endometriosis, Estudio
Proteómico, Modelo 3D,
Dianas Terapéuticas,
Biomarcadores

Presenta

Varela Pombo, Cristina

Contacto

cristina.varelap@udc.es

PROTEÓMICA Y MODELOS 3D COMO HERRAMIENTAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es una enfermedad ginecológica inflamatoria crónica que afecta a más de un 10% de la población femenina en todo el mundo. Se caracteriza por la acumulación de tejido endometrial funcional fuera de la cavidad uterina, denominadas lesiones endometriósicas. Esta enfermedad, de origen incierto y diagnóstico tardío presenta una gran heterogeneidad en cuanto a su sintomatología con opciones de tratamiento limitadas.

Por estos motivos, es necesario investigar nuevas dianas terapéuticas y nuevos métodos de diagnóstico no invasivos para su detección temprana. Analizamos el proteoma de muestras de tejido procedente de lesiones endometriósicas y de tejido endometrial sano. El estudio proteómico shotgun permitió la identificación de un total de 7039 proteínas contenidas en las muestras de tejido estudiado. Se obtuvieron un total de 134 proteínas que presentaron una expresión diferencial significativa en muestras de lesiones endometriósicas en comparación con muestras de endometrio sano.

Para la validación funcional de estas posibles dianas terapéuticas es necesario el desarrollo de un modelo in vitro de endometriosis robusto que reproduzca el genotipo de la enfermedad. Actualmente, estamos implementando un modelo 3D utilizando células madre mesenquimales y una línea de fibroblastos endometriales embebidas en un matrigel y cultivadas utilizando diferentes medios de expansión durante un periodo de 21 días. Transcurrido este tiempo, los organoides resultantes se recogen y sobre ellos se validan marcadores de endometriosis a nivel transcriptómico (RAD51, TIMELESS, NLK y BCL6).

Este modelo 3D de endometriosis reproduce las características moleculares de la enfermedad, sirviendo como una herramienta clave para validar nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas que permitan desarrollar diagnósticos no invasivos y tratamientos más eficaces.



Autoras/es

Fernández Sobral, Nicolás;
Cabrera Alvar González, Jorge Julio,
Gómez Calvo, Lorena;
Serra Lopes, João;
Costas Imbernon, Daniel;
Veiga, César;
Pérez Castro, Sonia

Palabras clave

Microbioma intestinal,
aprendizaje automático,
medicina de precisión,
metagenómica,
biomarcadores

Presenta

Fernández Sobral, Nicolás

Contacto

nicolas.sobral@iisgaliciasur.es



BIOME4HEALTH: UN ÍNDICE DE SALUD BASADO EN MICROBIOTA IMPULSADO POR IA

El microbioma intestinal es clave de la medicina debido a su papel en el metabolismo, la inmunidad y la fisiología del huésped. Los índices de salud basados en microbioma presentan limitaciones para su aplicación clínica, principalmente por la alta variabilidad interindividual y la falta de integración de factores del huésped-entorno. Biome4Health (B4H) es un índice de salud del microbioma intestinal desarrollado mediante técnicas de aprendizaje automático para identificar firmas microbianas asociadas a estados de salud y enfermedad.

El modelo fue entrenado con más de 1.600 muestras públicas de metagenómica, con aproximadamente un 58% de individuos sanos y un 42% con distintas patologías, incluyendo cáncer colorrectal, diabetes tipo 2, colitis ulcerosa, cáncer de mama, hígado graso no alcohólico, obesidad, cáncer de próstata y enfermedad de Crohn. Basándonos únicamente en perfiles de abundancia taxonómica, el modelo alcanza un ROC-AUC de ~0,85 y una exactitud del 78%. La incorporación de variables como edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) mejora significativamente el rendimiento, elevando el ROC-AUC a ~0,95 y la exactitud a ~88%, lo que demuestra la importancia de integrar factores individuales para reducir la variabilidad no explicada y mejorar la generalización del modelo. Además de la clasificación, B4H permite identificar taxones bacterianos relevantes mediante análisis de importancia de variables, aportando interpretabilidad biológica y validación, ya que muchos de estos microorganismos coinciden con biomarcadores conocidos de enfermedad.

Para optimizar su desempeño, se están implementando cuestionarios que recopilan datos de estilo de vida, dieta y antecedentes clínicos, los cuales se integrarán como variables adicionales. En conjunto, Biome4Health propone un enfoque basado en inteligencia artificial que combina datos del microbioma y variables del huésped para mejorar la predicción, la interpretabilidad y la utilidad clínica en salud de precisión.



Autoras/es

Fernández Rodicio, Sabela;
Sampedro Viana, Ana;
Castillo Sánchez, José;
Hervella Lorenzo, Pablo;
Alonso Alonso, María Luz;
Iglesias Rey, Ramón

Palabras clave

Blood–brain barrier;
Cerebral blood flow;
Gadolinium; Magnetic
resonance imaging;
Functional imaging

Presenta

Fernández Rodicio, Sabela

Contacto

sabela.fernandez.rodicio@rai.usc.es

LONGITUDINAL QUANTITATIVE MRI OF BLOOD-BRAIN BARRIER LEAKAGE IN CHRONIC CEREBRAL HYPOPERFUSION RAT MODEL

INTRODUCTION

Chronic cerebral hypoperfusion (CCH), is a key contributor to vascular cognitive impairment. The 2-vessel occlusion (2VO) model in rats, has shown to reproduce human CCH-induced white matter injuries. Although blood-brain barrier (BBB) dysfunction links hypoperfusion to neurodegeneration, its temporal and regional dynamics remain poorly characterized in vivo.

METHODS

A 12-week longitudinal study was conducted in Sprague-Dawley rats (n=12), divided into two groups (n=6): 1) Sham and 2) 2VO model. CCH induction was evaluated via Dynamic Susceptibility Contrast (DSC) MRI in a subset of 2VO animals (n=3), measuring cerebral blood flow (CBF) and volume (CBV). BBB permeability was assessed by contrast-enhanced T1-weighted (T1-w) MRI, measuring Gd-leakage in specific brain regions. Structural alterations were evaluated via T2-weighted (T2-w) MRI with histological validation. Circulating biomarkers (sTWEAK, MMP-9, cytokines) were also measured.

RESULTS

DSC-MRI confirmed a successful CCH induction, with a reduction in both CBF and CBV after 2VO. Contrast enhanced T1-w MRI showed progressive, region-specific BBB disruption. Whole-brain Gd-leakage increased in the 2VO group vs sham at weeks 3 and 12 (p<0.001). Regionally, significant differences were observed over time and between groups in the striatum at weeks 3 (p<0.001) and 6 (p<0.01), hippocampus at week 3 (p<0.01) and corpus callosum at week 12 (p<0.001), but not in the cortex. T2-w MRI revealed significant whole brain volume reduction between groups at weeks 6 (p<0.001) and 9 (p<0.05), and corpus callosum at week 9 (p<0.05), without significant T2-signal intensity differences. No significant differences were found in histological or biomarker analysis.

CONCLUSIONS

BBB dysfunction in CCH is dynamic and region-specific, detectable by MRI before structural damage shows. Imaging outperforms circulating biomarkers for early BBB assessment, supporting its use as a surrogate endpoint in preclinical studies.



Autoras/es

Calamia, Valentina;
Florez Fernández, Noelia;
Varela Liste, María Jose;
Quaranta, Patricia;
Lourido, Lucía;
Blanco, Francisco J;
Vaamonde García, Carlos

Palabras clave

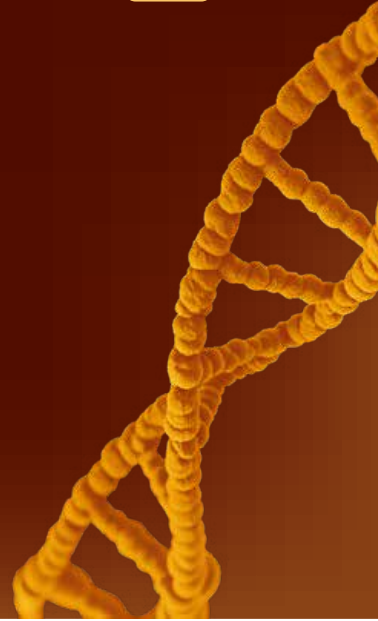
Artrosis, DPP4, fucoidanos,
quimioteca, metabolismo.

Presenta

Calamia, Valentina

Contacto

vcalami@gmail.com



BÚSQUEDA DE NUEVOS INHIBIDORES DE DPP4 PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTROSIS

La artrosis (OA) es una enfermedad reumática crónica altamente prevalente y discapacitante, con opciones terapéuticas limitadas, especialmente en pacientes con comorbilidades metabólicas asociadas como obesidad y diabetes tipo 2. La enzima DPP4 ha sido identificada como un posible mediador molecular y biomarcador de OA metabólica, detectándose niveles circulantes elevados en pacientes con esta patología. Estudios previos sugieren que la inhibición de DPP4 podría reducir la inflamación, la degradación del cartílago y la senescencia de los condrocitos, posicionando esta molécula como una potencial diana terapéutica en OA. El objetivo de este estudio fue identificar y validar nuevos inhibidores de DPP4 mediante el cribado de una quimioteca de 5000 compuestos y de extractos de fucoidanos obtenidos de algas pardas. Se aislaron y caracterizaron 35 extractos procedentes de cinco especies de algas pardas, evaluándose su composición fenólica, actividad antioxidante y grupos funcionales.

Posteriormente, se desarrolló un modelo de cribado de alto rendimiento para analizar la inhibición in vitro de DPP4 tanto de los compuestos sintéticos como de los extractos naturales. El cribado permitió identificar un inhibidor potente de DPP4, correspondiente a la saxagliptina, un inhibidor ya conocido, así como varios extractos de fucoidanos con diferente actividad inhibitoria, destacando aquellos obtenidos de las especies *Sargassum muticum*, *Ascophyllum nodosum* y *Fucus vesiculosus*. Posteriormente, se realizaron estudios para evaluar la citotóxicidad de dichos extractos así como la actividad enzimática en un modelo in vitro de artrosis en condrocitos humanos inmortalizados. En conjunto, los resultados apoyan el potencial de DPP4 como nueva diana terapéutica en OA y destacan a las algas pardas como una fuente prometedora de biomoléculas para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas frente a la OA asociada a alteraciones metabólicas.



Autoras/es

Fuentes Matos, Manuel Jacob;
Jove Filgueiras, Lía;
Pereira Blanco, María;
Figueroa Conde Valvís, Angélica

Palabras clave

Tumoral plasticity,
Epithelial-mesenchymal
transition, Colorectal
cancer, Patient-derived
organoids

Presenta

Fuentes Matos, Manuel Jacob

Contacto

manuel.jacob.fuentes.matos@sergas.es

ESTABLISHMENT OF A TGF-BETA-INDUCED EMT MODEL IN COLORECTAL CANCER PATIENT-DERIVED ORGANOIDs TO STUDY TUMOUR PLASTICITY

Tumoral plasticity enables cancer cells to dynamically transition between distinct molecular, phenotypic and functional states, significantly contributing to intratumoral heterogeneity. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) represents one of the main underlying mechanisms, inducing intermediate cellular states with high invasive and metastatic potential. Moreover, EMT promotes the acquisition and maintenance of cancer stem cell (CSC) properties, which are associated with therapeutic resistance and tumour relapse. Consequently, EMT emerges as a central driver of tumour progression, metastasis and treatment resistance, highlighting its relevance as a potential therapeutic target. Patient-derived organoids (PDOs) have emerged as valuable preclinical models capable of preserving humoral heterogeneity and CSC properties; as well as recapitulating the molecular and phenotypical features of the original tumours.

Therefore, this study aimed to establish and optimize a TGF- β -induced EMT model in colorectal cancer PDOs to investigate tumour plasticity and identify novel therapeutic targets. For this purpose, a CRC PDO cell line was derived from patient samples and experimental conditions for EMT induction were optimized. The results show that TGF- β treatment induces phenotypic changes consistent with EMT activation, including decreased E-Cadherin expression and reorganized actin cytoskeleton, along with morphological alterations indicative of a more mesenchymal phenotype. This system will enable the identification of plasticity-regulated factors potentially involved in tumour progression and facilitate the discovery of novel targets in CRC.

Autoras/es

Posada Soto, Blanca;
Fernández Manín, Generosa;
Hidalgo Morán, Natalia;
Zulaica Iglesias, Olivia;
Ferreira Charrasquiél, Alba;
Tajes Brea, Alba;
Rodríguez Martínez, Eduardo;
Veiga García, César

Palabras clave

Sparse autoencoders,
mechanistic interpretability,
Large Language Models,
healthcare AI, model
transparency

Presenta

Posada Soto, Blanca

Contacto

blanca.posada@iisgaliciasur.es



INSTRUMENTALIZING LARGE LANGUAGE AND FOUNDATION MODELS IN HEALTHCARE FOR IMPROVING INTERPRETABILITY

The use of Large Language Models (LLMs) and Foundation Models in healthcare has rapidly expanded due to their strong performance across clinical and biomedical tasks. However, their high complexity results in limited understanding of their internal decision-making processes, leading to a “black box” nature. This lack of interpretability raises concerns for their deployment in clinical and research contexts, where transparency is crucial for patient safety and trust in AI systems.

To address this limitation, interpretability research has proposed several approaches, with mechanistic interpretability emerging among the most promising. This paradigm aims to reverse-engineer model internal mechanisms into human-understandable algorithms, moving beyond post-hoc explanations of outputs toward a more causal understanding of model behavior.

In this work, we explore the use of Sparse Autoencoders (SAEs) as a framework to decompose LLM activations into a set of features, which are neural representations that may encode human-understandable concepts. SAEs are neural networks trained to produce sparse encodings of activations, encouraging a decomposition of high-dimensional latent spaces into more structured and interpretable components. These learned features can then be studied to identify semantically meaningful patterns, including those relevant to clinical reasoning and biomedical knowledge.

The goal of this research is to assess the extent to which SAEs can improve the understanding of LLM inner mechanisms in healthcare-related tasks. Although analyses are ongoing, this approach is expected to provide a structured view of model representations, offering insight into how LLMs process clinical information. If successful, this methodology could lead to more transparent and trustworthy AI models in healthcare by enabling a more mechanistic understanding of their decisions.



Autoras/es

Marty Lobo, Jaime;
Martínez Ramos, Sara;
Rafael Vidal, Carlos;
Malvar Fernández, Beatriz;
Argibay, Ana;
Mouriño, Coral;
Pego Reigosa, José María;
García Pérez, Samuel

Palabras clave

Sema4A, esclerosis
sistémica, fibrosis,
inflamación, diana
terapéutica

Presenta

Marty Lobo, Jaime

Contacto

jaime.marty@iisgaliciasur.es

LA NEUTRALIZACIÓN DE LA SEMAFORINA4A REDUCE LA FIBROSIS E INFLAMACIÓN EN UN MODELO DE RATÓN DE ESCLEROSIS SISTÉMICA Y EN UN MODELO 3D DE FIBROSIS

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad autoinmune caracterizada por inflamación, daño vascular y fibrosis excesiva en diferentes órganos. Estudios previos mostraron que la proteína Semaforina4A (Sema4A) está elevada en pacientes con SSc y promueve la inflamación y fibrosis in vitro.

OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es determinar el efecto de la neutralización de Sema4A en un modelo de ratón de SSc inducida por bleomicina y en un modelo celular 3D de fibrosis inmuno-mediada.

METODOLOGÍA

Para ello, los ratones del modelo de SSc fueron tratados con un anticuerpo neutralizante anti-Sema4A o su control de isotipo IgG de forma profiláctica (antes del inicio de la fibrosis) o terapéutica (tras el inicio de la fibrosis). El modelo de cultivo celular 3D, consistente en un hidrogel de colágeno, fibroblastos dérmicos y PBMCs de controles sanos o pacientes, se estimuló con suero de pacientes en presencia de un anticuerpo anti-Sema4A humano o su control de isotipo IgG. El contenido de colágeno se determinó mediante tinción tricrómica de Mason y ensayo de hidroxiprolina. La expresión a nivel de ARNm y proteína se determinó mediante RT-qPCR, inmunohistoquímica y Western Blot.

RESULTADOS

En el modelo de ratón de SSc, la administración profiláctica y terapéutica del anticuerpo anti-Sema4A redujo significativamente el contenido de colágeno en piel y pulmón, así como la expresión de distintos mediadores fibróticos e inflamatorios. En el modelo 3D, el efecto del suero o PBMCs de pacientes con SSc, induciendo la contracción del modelo 3D, se vio drásticamente suprimido tras el tratamiento anti-Sema4A, incluyendo una reducida expresión de distintos mediadores fibróticos.

CONCLUSIÓN

Nuestros hallazgos confirman el papel pro-fibrótico y pro-inflamatorio de la Sema4A en la SSc, postulando la neutralización de la Sema4A como un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento de esta devastadora enfermedad.



Autoras/es

Santamarina Fernández, Rebeca;
Moscoso Naya, Miriam;
Fuentes Valverde, Víctor;
García Fernández, Patricia;
Bou Arévalo, Germán

Palabras clave

Vacuna oral, Klebsiella,
inmunogenicidad,
adyuvante, colonización
gastrointestinal

Presenta

Santamarina Fernández, Rebeca

Contacto

rebeca.santamarina.fernandez@sergas.es



EVALUACIÓN DE UNA VACUNA ORAL VIVA ATENUADA FRENTE A KLEBSIELLA PNEUMONIAE: PERFIL DE INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA EN LA PREVENCIÓN DE LA COLONIZACIÓN GASTROINTESTINAL

Klebsiella pneumoniae (Kp) es un patógeno crítico según la OMS, especialmente por el aumento de cepas resistentes a carbapenémicos. Dado que la colonización intestinal asintomática por Kp es un reservorio endógeno de infecciones invasivas y actualmente no existen vacunas disponibles, en este estudio se evaluó un mutante auxótrofo para D-glutamato y D-alanina (MGH 78578 Δ murl Δ alr Δ dadX) como candidato a vacuna oral. El mutante se generó mediante el sistema λ -Red y se administró oralmente a ratones BALB/c en 2 o 3 dosis. Los niveles séricos de IgG e isotipos, la IgA mucosal y su reactividad frente a cepas clínicas se analizaron mediante ELISA. La eficacia protectora se determinó cuantificando la carga bacteriana intestinal una semana después de infectar a los animales por vía oral con la cepa KPPR1S. Además, se evaluó el efecto de la coadministración de los adyuvantes KRN7000 y LT(R192G/L211A). La inmunización indujo un incremento significativo de IgG e IgA respecto a los controles. KRN7000 no mejoró significativamente la respuesta inmune, mientras que LT(R192G/L211A) aumentó la IgG sérica. Los anticuerpos generados presentaron reactividad cruzada frente a cepas heterólogas hipervirulentas y multirresistentes. Tras el desafío experimental, los ratones vacunados mostraron una reducción de ≈ 2 logaritmos en la carga bacteriana intestinal. LT(R192G/L211A) mejoró notablemente la protección, mientras que KRN7000 no aportó beneficios adicionales.

En conjunto, la cepa MGH 78578 Δ murl Δ alr Δ dadX induce una respuesta humoral sistémica y mucosal robusta y amplia, con un perfil Th1/Th2 equilibrado y capacidad de conferir protección. Estos resultados posicionan a esta cepa como una prometedora vacuna oral para prevenir la colonización gastrointestinal por cepas Kp multirresistentes.



Autoras/es

Marty Lobo, Jaime;
Rafael Vidal, Carlos;
Martínez Ramos, Sara;
Malvar Fernández, Beatriz;
Ozabaci, Ayse Naz;
Mouriño, Coral;
Pego Reigosa, José María;
García Pérez, Samuel

Palabras clave

Sema4A, artritis
psoriásica, inflamación,
IL-17, diana terapéutica

Presenta

Marty Lobo, Jaime

Contacto

jaime.marty@iisgaliciasur.es

LA SEMAFORINA4A ESTÁ ELEVADA EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA Y PROMUEVE LA INFLAMACIÓN IN VITRO E IN VIVO

INTRODUCCIÓN

La artritis psoriásica (PsA) es una artropatía crónica e inmuno-mediada en la que las células Th17 y sus citoquinas producidas (IL-17, IL-21 e IL-22) desempeñan un papel clave. La proteína Semaforina4A (Sema4A) interviene en la activación y diferenciación de las células T, y está implicada en la patogénesis de diferentes enfermedades reumáticas.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo fue determinar la expresión de Sema4A en pacientes con PsA y analizar el efecto funcional de la activación de Sema4A tanto in vitro como in vivo.

MÉTODOS

Los niveles de Sema4A en plasma y líquido sinovial (SF) se determinaron mediante ELISA. La expresión de Sema4A y sus receptores se analizó mediante citometría de flujo en PBMC y SFMC. Los linfocitos T CD4+ y CD8+ se estimularon con anti-CD3/CD28 beads y Sema4A humana recombinante, o bien con SF de pacientes PsA y un anticuerpo anti-Sema4A humano. In vivo, utilizamos los modelos murino de Artritis Inducida por Colágeno (CIA) y R26Stat3Cstopfl/fl CD4Cre, que fueron tratados con el anti-Sema4A. Finalmente, se analizó la expresión de distintos mediadores inflamatorios mediante RT-qPCR, ELISA y citometría de flujo.

RESULTADOS

Se halló un aumento significativo de los niveles de Sema4A y de la frecuencia de monocitos y linfocitos T CD4+ y CD8+ que expresaban Sema4A o PlexinD1 en plasma o SF de pacientes con PsA. La Sema4A indujo la expresión de citoquinas tipo-Th17 en linfocitos T CD4+ y CD8+ de pacientes con PsA, tanto de sangre periférica como de SF. Además, la Sema4A presente en el SF de pacientes con PsA indujo la producción de IL-17. Finalmente, la administración del anticuerpo anti-Sema4A redujo la severidad de la artritis y la expresión de IL-17 en los modelos in vivo.

CONCLUSIONES

La señalización celular mediada por Sema4A, clave para la inflamación mediada por IL-17, está desregulada en pacientes con PsA. Sema4A podría constituir una diana terapéutica prometedora para PsA y otras enfermedades mediadas por IL-17.

Autoras/es

Alonso Pérez, Emma;
Barra Carneiro, Jose;
Fernández, Isaura;
Vázquez Tuñas, Lidia;
Pérez Martínez, Brais;
Alberte Lista, Lara;
Peteiro Cancelo, M Ángeles;
Martínez Fernández, Mónica

Palabras clave

Cervical cancer, HPV, liquid
biopsy, ctDNA, biomarker

Presenta

Alonso Pérez, Emma

Contacto

emma.alonso.perez1@gmail.com



“EVALUATION OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) DETECTION IN CLINICAL SAMPLES FROM CERVICAL CANCER PATIENTS”

Cervical cancer, the fourth most common cancer among women worldwide, is strongly associated with Human Papillomavirus (HPV), with 95% of cases due to persistent infection by high-risk genotypes, especially HPV16 and HPV18. Despite advances in prevention and treatment, 30–60% of patients with advanced-stage disease experience recurrence, highlighting the need for biomarkers to monitor disease and detect early progression during treatment.

In this context, liquid biopsy based on circulating tumor DNA (ctDNA) detection represents a promising strategy. The aim of this study is to optimize and evaluate HPV DNA detection in blood samples and explore circulating and infiltrating immune phenotypes in cervical cancer patients across different stages.

We collected samples from patients ranging from locally advanced to metastatic stages at different clinical time points (diagnosis, treatment and follow-up) at Álvaro Cunqueiro Hospital in Vigo (CEI 2025/103), along with clinical data for association analyses. We extracted circulating free DNA (cfDNA) from peripheral blood using the QIAamp MinElute ccfDNA Mini Kit to determine HPV genotype. We isolated peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) via Ficoll density gradient centrifugation to characterize circulating immune cell composition by flow cytometry. Additionally, when primary tumor tissue was available, we extracted DNA and RNA from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) samples using the AllPrep DNA/RNA FFPE Kit and evaluated immune infiltration by immunohistochemistry (H&E, CD3+/CD8+, CD4+). Preliminary analyses support the feasibility of detecting HPV-derived circulating DNA in plasma, while immune profiling approaches revealed heterogeneous circulating and tumor-infiltrating immune landscapes.

Altogether, this study supports the development of minimally invasive biomarker strategies integrating HPV ctDNA detection and immune profiling to improve monitoring and personalized management of cervical cancer patients.

Autoras/es

Martínez Ramos, Sara;
Marty Lobo, Jaime;
Rafael Vidal, Carlos;
Malvar Fernández, Beatriz;
Rodríguez Trillo, Ángela;
Conde, Carmen;
García Pérez, Samuel

Palabras clave

Sema3B, artritis
reumatoide, K/BxN, FLS,
diana terapéutica

Presenta

Marty Lobo, Jaime

Contacto

jaime.marty@iisgaliciasur.es

LA ADMINISTRACIÓN TERAPÉUTICA DE LA SEMAFORINA3B REDUCE LA GRAVEDAD DE LA ARTRITIS MURINA DE FORMA DEPENDIENTE DEL SEXO

INTRODUCCIÓN

La Semaforina3B (Sema3B) es una proteína secretada implicada en el desarrollo neuronal. Estudios previos demostraron que su expresión está reducida en el tejido sinovial y el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide (RA). Asimismo, ratones K/BxN deficientes en Sema3B mostraron una mayor severidad clínica, sugiriendo un papel protector de esta proteína.

OBJETIVO

Determinar el papel de la administración terapéutica de Sema3B en un modelo murino de artritis espontánea.

MÉTODOS

Se administró Sema3B recombinante de ratón o su control de isotipo IgG a ratones K/BxN de 4 semanas de edad con artritis espontánea. Se evaluó la progresión clínica de la artritis, analizándose a nivel histológico. Asimismo, se estimularon sinoviocitos tipo fibroblasto (FLS) de mujeres con RA mediante concentraciones crecientes de estradiol y progesterona, durante 4 y 24h. La expresión de ARNm en las articulaciones de los ratones y en los FLS de pacientes con RA se determinó mediante RT-qPCR.

RESULTADOS

La administración de Sema3B redujo la severidad clínica de la artritis, pero únicamente en las hembras. Los análisis histológicos de las articulaciones de este grupo mostraron una reducción significativa de la inflamación sinovial, el daño del cartilago y la erosión ósea. Este efecto se asoció con una menor expresión de mediadores inflamatorios. Finalmente, se observó en FLS de pacientes con RA que el estradiol, pero no la progesterona, inducía la expresión de ARNm de PlexinaA1, PlexinaA2 y Neuropilina-1 (NRP1), receptores de la Sema3B.

CONCLUSIONES

La administración terapéutica de Sema3B muestra un efecto protector dependiente del sexo en un modelo espontáneo de artritis. Dicho efecto, probablemente inducido por estrógenos, estaría mediado por una mayor activación de la señalización de Sema3B en FLS de pacientes con RA. Así, restaurar los niveles fisiológicos de Sema3B podría representar un enfoque terapéutico para el tratamiento de la RA en mujeres.



Autoras/es

Isabel Diez Grandío;
Miguel Abal;
Luís León Mateos;
Lucía Ferreiro;
Jorge García;
Beatriz Bernardes

Palabras clave

NSCLC, Microambiente
tumoral, Derrame pleural
maligno, Organoides
derivados de pacientes,
Modelos preclínicos

Presenta

Diez Grandío, Isabel

Contacto

isabeldiezgrandio@gmail.com



ORGANOIDES DERIVADOS DE PACIENTES A PARTIR DE DERRAME PLEURAL MALIGNO COMO UNA HERRAMIENTA CLÍNICA

Las neoplasias torácicas representan una causa importante de morbilidad y mortalidad por cáncer. Entre ellas, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) representa aproximadamente el 85 % de todos los casos, siendo el adenocarcinoma pulmonar (ADC) su subtipo más frecuente. A pesar de los avances en terapias dirigidas e inmunoterapias, muchos de los pacientes no presentan alteraciones tratables o desarrollan resistencia al tratamiento.

En este contexto, la identificación de biomarcadores funcionales y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas resultan prioritarios. Estas neoplasias suelen cursar con derrame pleural maligno en fases avanzadas, así que, el análisis del componente inmunitario mediante el inmunofenotipado de las células presentes en el derrame pleural puede aportar información clave para caracterizar el microambiente tumoral.

Se obtuvieron 45 muestras de derrame pleural que abarcan distintos subtipos histológicos, a partir de las cuales se generaron organoides derivados de pacientes con una tasa de éxito del 70–75%. Las muestras de origen presentaron una notable heterogeneidad molecular, incluyendo alteraciones frecuentes en TP53, EGFR, KRAS, BRAF, reordenamientos de ALK y mutaciones en PIK3CA.

Los organoides derivados de pacientes recapitularon características fenotípicas e inmunohistoquímicas del tumor original, así como respuestas a fármacos observadas en distintos cribados, mostrando perfiles de dosis–respuesta concordantes con el comportamiento clínico. En conjunto, estos resultados demuestran la viabilidad de su establecimiento y destacan el valor de estos modelos como herramientas para el estudio de la enfermedad y con un gran potencial traslacional.



Autoras/es

Ramil Gómez, Olalla;
López Pardo, Mirian;
Rodríguez Varela, Gonzalo;
Blanco Pardo, Marta;
Rodríguez Magariños, Catuxa;
Rodríguez Carmona, Ana;
Pérez Fontán, Miguel;
López Armada, María José

Palabras clave

Peritoneal dialysis,
mitochondrial
dysfunction,
inflammation,
mitoDAMPs,
nicotinamide riboside

Presenta

Ramil Gómez, Olalla

Contacto

olalla.ramil@udc.es

MITODAMP-INDUCED INFLAMMATION IS ATTENUATED BY NICOTINAMIDE RIBOSIDE IN AN IN VITRO MODEL OF PERITONEAL DIALYSIS

Chronic inflammation is a key driver of peritoneal membrane damage during peritoneal dialysis (PD). Growing evidence supports a central role of mitochondrial dysfunction in PD-associated peritoneal injury, including the release of mitochondrial-derived damage-associated molecular patterns (mitoDAMPs). Previous studies from our group demonstrated that mitochondrial alterations contribute to mesothelial inflammation and peritoneal fibrosis, and that extracellular mitochondrial DNA correlates with peritoneal transport characteristics. However, the inflammatory potential of mitoDAMPs remains unexplored. This study aimed to evaluate the capacity of mitoDAMPs to induce and modulate inflammatory responses relevant to PD and to explore the effect of nicotinamide riboside (NR). Mitochondria were isolated from HK2 epithelial cell line and disrupted to generate mitoDAMPs. Cells were stimulated with increasing mitoDAMP concentrations (8-250 $\mu\text{g}/\text{mL}$) in the presence or absence of TNF- α (1 ng/mL).

The effect of NR (1 mM) was also evaluated. Inflammatory response was assessed by ELISA. MitoDAMPs induced a dose-dependent inflammatory response increasing IL-8 (30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $p < 0,01$) and IL-6 (15 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $p < 0,05$) release after 24 h. MitoDAMPs (30 $\mu\text{g}/\text{mL}$) enhanced TNF- α -induced IL-8 secretion ($p < 0,01$), suggesting sensitization to inflammatory stimuli. Besides, NR attenuated mitoDAMP-induced IL-8 released under basal conditions ($p < 0,01$) and in combination with TNF- α ($p < 0,05$), supporting a role for mitochondrial metabolic modulation in controlling mitoDAMP-driven inflammation. A similar trend was observed for IL-6. These preliminary findings identify mitoDAMPs as active mediators of inflammation capable of promoting inflammatory response in epithelial cells, potentially contributing to PD-associated tissue injury. The protective effect of NR suggests that mitochondrial-targeted therapies may represent a promising strategy to reduce inflammation and preserve peritoneal membrane function during PD.



Autoras/es

Campanioni Morfi, Silvia;
Busto Castiñeira, Laura;
Tilves Santiago, Darío;
Docío Fernández, Laura;
García Mateo, Carmen;
Fernández Ceballos, María
de los Ángeles;
Agis Balboa, Roberto Carlos;
Veiga García, César

Palabras clave

deterioro cognitivo; análisis
multimodal; biomarcadores
del habla; aprendizaje
automático explicable;
población hispanohablante

Presenta

Campanioni Morfi, Silvia

Contacto

silvia.campanioni@iisgaliciasur.es



INTEGRACIÓN MULTIMODAL ACÚSTICO-LINGÜÍSTICA CON APRENDIZAJE AUTOMÁTICO EXPLICABLE PARA LA DETECCIÓN DE DETERIORO COGNITIVO EN POBLACIÓN HISPANOHABLANTE

La detección temprana del deterioro cognitivo (DC) es esencial para facilitar intervenciones oportunas. Sin embargo, los métodos diagnósticos actuales dependen en gran medida de evaluaciones neuropsicológicas y de neuroimagen que, aunque eficaces, requieren muchos recursos y presentan limitaciones para su aplicación a gran escala. En este contexto, el análisis del habla surge como un biomarcador prometedor, capaz de detectar cambios sutiles en la articulación, la prosodia y la selección léxica que pueden aparecer antes de síntomas cognitivos más avanzados. No obstante, la mayoría de los estudios se han centrado en población angloparlante, dejando una brecha relevante en personas hispanohablantes.

Este trabajo propone un enfoque automatizado basado en inteligencia artificial para la detección del DC mediante un marco multimodal que integra características acústicas y lingüísticas extraídas de una tarea de lectura estandarizada en español. Se utilizó el primer párrafo de Don Quijote de la Mancha, lo que permite reducir la variabilidad léxica y centrar el análisis en desviaciones asociadas al deterioro cognitivo. La metodología incluyó la extracción de descriptores acústicos de bajo nivel, coeficientes MFCC y métricas lingüísticas alineadas con transcripciones automáticas.

Para la clasificación se empleó XGBoost, optimizado mediante búsqueda bayesiana, comparando modelos unimodales con un modelo multimodal. Los resultados muestran que el enfoque multimodal obtuvo el mejor rendimiento, con un AUC-ROC de 0.83, frente al 0.77 del modelo acústico y el 0.70 del lingüístico. Además, mediante técnicas de explicabilidad SHAP, se identificaron la tasa de habla y los patrones espectrales como los marcadores más influyentes. Estos hallazgos apoyan el potencial del análisis del habla como herramienta escalable para el cribado cognitivo y como complemento de las evaluaciones diagnósticas tradicionales.



Autoras/es

Quiroga, Macarena;
Escuder Rodríguez, Juan José;
Iannucci, Andrea;
Suarez, Victoria;
Monteleone, Ivan;
Figueroa, Angélica

Palabras clave

m6A methylation;
antitumoral immunity;
CBLL1; Hakai; colorectal
cancer

Presenta

Escuder Rodríguez, Juan José

Contacto

juan.jose.escuder.rodriguez@sergas.es

HAKAI LINKS EPITRANSCRIPTOMIC M6A REGULATION TO IMMUNE MODULATION IN COLORECTAL CANCER

Hakai protein has been recently identified as part of the N6-methyladenosine (m6A) writer complex, the most common epigenetic modification in mRNA. However, its function within this complex, its relationship with cancer and particularly with colorectal cancer (CRC), as well as its roles in the immune response against the tumour, all remain unknown. In the present work, we studied CRC cell line models with knockdown of Hakai, finding changes in the transcriptomic profile (using RNA-seq) and the methylation patterns (through immunoprecipitated methylated RNA sequencing, MeRIP-seq) of several genes, with an enrichment in genes related to the immune response. Moreover, Hakai knockdown lead to a significant decrease in the overall levels of m6A methylation of CRC cells. These results were further validated by in vitro experiments (including protein expression assessment by Western-blot, flow cytometry and ELISA and gene expression by RT-qPCR).

Mechanistically, we found that Hakai interacted with the m6A writer complex-associated protein VIRMA (from co-immunoprecipitation experiments) and the subcellular location of the catalytic unit of the complex, the methyltransferase METTL3 (assessed by cellular fractionation). To investigate Hakai role on the immune response, we performed a conditioned medium assay, treating patient-derived immune cells with media collected from CRC cells with and without Hakai knockdown. We observed increased expression of proinflammatory cytokines and cytotoxic proteins, suggesting an activation of the antitumoral immune response. In conclusion, this study poses Hakai as a relevant protein in the epigenetic modulation of several immune transcripts and a potential target for CRC immunotherapy.

Autoras/es

Bao Camacho, Inés;
Al-Qatarneh, Thamer;
Rey Souto, Cora;
Martín Revuelta, Samuel;
Lamas Maceiras, Mónica;
Cerdán, Esperanza;
Barreiro Alonso, Aida;
Vizoso Vázquez, Ángel

Palabras clave

Ovarian cancer; HMGB;
proteogenomics;
noncanonical proteome

Presenta

Bao Camacho, Inés

Contacto

ines.bao.camacho@udc.es



PROTEOMIC ANALYSIS OF AN EXPANDED PROTEOME ASSOCIATED WITH HMGB1/2 MODULATION IN OVARIAN CANCER

High Mobility Group B (HMGB) proteins are chromatin-associated regulators involved in DNA architecture and transcriptional control. Although their role in transcriptional regulation is well established, their impact on translation-related processes remains poorly explored. In ovarian cancer (OC), HMGB1/2 overexpression correlates with poor prognosis, chemoresistance and aggressive phenotypes. We evaluate how HMGB1/2 modulation reshapes the canonical and noncanonical proteome of OC cells using a proteogenomic approach. HMGB1/2 knockout OC cells were analysed by bottom-up nanoUHPLC-MS/MS proteomics in DIA mode. To explore the noncanonical proteome, a customized database was generated from public SKOV-3 RNA-seq data, incorporating variants, isoforms, alternative ORFs and unannotated sequences, and searched with MSFragger. Canonical analyses were performed against UniProtKB/SwissProt and using DIA-NN in library-free mode. Proteins with ≥ 2 proteotypic peptides were annotated using DAVID, PANTHER and Reactome. Protein-protein interaction (PPI) networks were built with STRING/Cytoscape. Differential analyses were statistically controlled (FDR < 0.05).

Proteogenomic integration enabled detection of HMGB1/2-associated peptides and proteins. The canonical proteome showed enrichment of proteins related to energy metabolism, cytoskeleton remodelling, extracellular matrix organization, adhesion, invasion and metastasis, supporting a role for HMGB1/2 in aggressive OC phenotypes. PPI network analysis linked metabolic reprogramming with invasion-associated signalling. Moreover, noncanonical peptides expanded the detectable translational landscape, suggesting that chromatin regulators may influence products from annotated and unannotated regions.

This study establishes a proteogenomic framework to analyse HMGB1/2-associated proteome remodelling in OC. The results reveal changes in metabolic and invasive pathways and support the relevance of the noncanonical proteome in cancer biology

Autoras/es

Outeda García, Michelle;
Vázquez Ucha, Juan Carlos;
Guijarro Sánchez, Paula;
García Pose, Andrea;
Bou, Germán;
Beceiro, Alejandro;
Peixe, Luísa;
Novais, Ángela

Palabras clave

Enterobacterales,
piperacilina/tazobactam,
BLEEs, SHV, porinas

Presenta

Outeda García, Michelle

Contacto

michelle.outeda.garcia@sergas.es

RESISTENCIA A PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN ENTEROBACTEREALES NO PRODUCTORES DE BLEES: DESAFÍO DIAGNÓSTICO Y CONVERGENCIA EVOLUTIVA

La resistencia a la combinación piperacilina/tazobactam (PIP/TAZ) en Enterobacterales no productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEEs) es un fenómeno emergente a nivel global. Este estudio analizó 82 aislados clínicos de Enterobacterales no productoras de BLEEs de 2 hospitales de Portugal entre 2022-2023 (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Klebsiella variicola*) que presentaban resistencia previa a amoxicilina/ácido clavulánico (AMX/CLA) y PIP/TAZ detectada mediante difusión de disco y/o E-test. Tras la validación mediante microdilución en caldo, solo 29 de los 82 aislados confirmaron su perfil de resistencia, revelando una discordancia del 65% entre los métodos de difusión y la microdilución (el estándar de referencia), lo que subraya la complejidad del diagnóstico fenotípico en estas cepas.

El análisis de secuenciación de genoma completo (WGS) reveló un contexto genético altamente heterogéneo, con una amplia diversidad de secuencias tipo (ST). Los mecanismos de resistencia identificados incluyeron: (1) hiperexpresión de β -lactamasas de clase A (SHV o TEM) mediada por promotores fuertes o un alto número de copias génicas, (2) β -lactamasas resistentes a inhibidores (IRT) y (3) alteraciones en genes reguladores como RamR, vinculados a bombas de expulsión.

Análisis transcriptómicos demostraron una respuesta adaptativa caracterizada por el aumento en la expresión de SHV y bombas de expulsión, junto con la represión de porinas bajo exposición a PIP/TAZ. Estos resultados evidencian que la resistencia a PIP/TAZ es un proceso multifactorial y adaptativo, independiente de la producción de BLEEs, lo que desafía las estrategias terapéuticas convencionales.



Autoras/es

Aguado Barrera Miguel E;
Claudio Fiorino;
David Gibon;
Sara Gutiérrez Enriquez;
Eva Onjukka;
Paolo Zunino;
Tiziana Rancati;
Ana Vega

Palabras clave

Cáncer de mama,
radioterapia, firma
transcriptómica, riesgo
respiratorio, gemelos
digitales.

Presenta

Aguado Barrera, Miguel Elías

Contacto

miguelelias.aguado@usc.es



INTEGRACIÓN DE FIRMAS TRANSCRIPTÓMICAS PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOPULMONAR EN RADIOTERAPIA DE MAMA. PROYECTO TETRIS

La radioterapia (RT) constituye uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del cáncer de mama; sin embargo, la irradiación incidental de órganos sanos como corazón y pulmones puede favorecer la aparición de efectos adversos tardíos, incluyendo complicaciones cardiopulmonares. En este contexto, el proyecto europeo TETRIS tiene como objetivo desarrollar modelos personalizados de evaluación del riesgo mediante la integración de información clínica, dosimétrica y multi-ómica, avanzando hacia estrategias de medicina de precisión en radioterapia.

Dentro de este marco, el grupo Genética del Cáncer y Enfermedades Raras del IDIS y la FPGMX participan en el Work Package 5 (WP5), centrado en el desarrollo de firmas transcriptómicas capaces de reflejar el estado biológico basal del paciente antes del tratamiento. Estas firmas permiten identificar susceptibilidades moleculares preexistentes que podrían condicionar la respuesta individual a la RT.

Para ello, se implementaron Transcriptomic Risk Scores (TRS) derivados de modelos publicados basados en RNA-seq para enfermedades respiratorias como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los modelos, que incorporan pesos génicos validados, fueron aplicados a la cohorte retrospectiva REQUITE-mama (n=138), permitiendo calcular puntuaciones transcriptómicas individuales y estratificar a los pacientes según diferentes niveles de riesgo.

Los análisis preliminares muestran la capacidad de los TRS para identificar subgrupos con mayor susceptibilidad a complicaciones respiratorias, aportando una dimensión funcional complementaria a la genética y la dosimetría. Estas firmas transcriptómicas se integrarán en modelos predictivos y en gemelos digitales (digital twins) desarrollados dentro de TETRIS, permitiendo simular la evolución clínica de forma personalizada. Este enfoque representa un avance hacia una evaluación más precisa del riesgo asociado a la radioterapia y hacia una mejor toma de decisiones clínicas individualizadas.

Biointegrasaúde 2026



Toda la información de la jornada [aquí](#)

