

E-ISSN: 2340-9894 · EDITA: FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

Ars Pharmaceutica

Vol. 66 (Suppl 1) · Marzo 2025

XI Jornadas INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS “FEDERICO OLORIZ”

12 MARZO 2025
PARQUE DE LAS CIENCIAS DE GRANADA

E-ISSN 2340-9894

Ars Pharmaceutica es una revista científica multidisciplinar en el ámbito de las Ciencias Farmacéuticas, abarcando su sentido más amplio. Destaca por su enfoque en áreas como Atención Farmacéutica, Tecnología y Química Farmacéutica, Farmacología y Farmacovigilancia, siendo pionera en España en estas disciplinas. Desde su fundación en 1960, la revista ha sido editada de manera ininterrumpida por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada.

A lo largo de su trayectoria, Ars Pharmaceutica ha evolucionado para adaptarse a las tendencias editoriales de las revistas científicas, pasando de su publicación en formato impreso a convertirse en una revista electrónica de libre acceso. Esta transformación ha permitido una mayor accesibilidad para investigadores de todo el mundo, lo que se refleja en el incremento de visitas a su página web y en el creciente interés por publicar trabajos en ella. Además, la aceptación de manuscritos tanto en español como en inglés ha contribuido significativamente al aumento de originales recibidos durante la última década.

Ars Pharmaceutica está indexada actualmente en las siguientes bases de datos, directorios y repertorios: EMERGING SOURCE CITATION INDEX (ESCI), EBSCO, EMBASE, DIALNET, DOAJ, GOOGLE ACADÉMICO, LATINDEX, REDIB, SCIELO, IBECs y MIAR. Nuestra intención es seguir ampliando su presencia en otras bases de datos relevantes.

La revista cuenta con diversas categorías de trabajos publicables y utiliza el sistema Open Journal Systems (OJS), un programa de código abierto diseñado para gestionar y publicar revistas académicas en línea, lo que facilita y agiliza el envío de originales. Además, se han destinado recursos humanos y económicos para garantizar que la revista se ofrezca en formato electrónico y de manera gratuita a toda la comunidad científica y profesional interesada.

Ars Pharmaceutica se alinea con los principios de las revistas de acceso abierto (Open Access Journal) y, desde 2018, publica sus artículos bajo los términos de la licencia Creative Commons 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0). Asimismo, la revista no cobra tasas ni por el envío de manuscritos ni por la publicación de los artículos.

Desde 2012, esta revista ha sido el órgano de expresión de la “Cátedra María José Faus Dáder de Atención Farmacéutica”. En 2024, se incorporaron el Aula de Farmacovigilancia y el Aula de Promoción de la Salud y Educación Sanitaria, todas ellas con sede en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada.

En el año 2024, la revista ha recibido la renovación del Sello de Calidad Editorial otorgado por la FECYT, vigente por un período de tres años. Además, continúa figurando en el nuevo índice de impacto JCI (Journal Citation Indicator), lo que la sitúa entre las 357 revistas más destacadas del mundo en el campo de la Farmacología y la Farmacia incluidas en los JCR de la Web of Science.

Por todo ello, invitamos a los autores a enviar sus contribuciones a las distintas secciones de la revista, consolidando así su compromiso con la excelencia científica y académica

Contacto de la Redacción | Editorial Office Contact Info

Ars Pharmaceutica.
Facultad de Farmacia.
Campus de Cartuja s/n.
18071 - Granada. España
email: ars@ugr.es

Edita | Scientific Editor

Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada

Publica | Publisher

Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada
Campus de Cartuja s/n. - 18071 - Granada. España

Editada bajo licencia CC 4.0 BY-NC-SA.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Toda la información sobre la revista en
More info about the journal available on

<http://revistaseug.ugr.es/index.php/ars>

Equipo Editorial

Directores Honoríficos:

Dr. Jesús Cabo Torres. Facultad de Farmacia. Univ. Granada. Granada, España

Dra. María José Faus Dáder, Facultad de Farmacia. Univ. Granada. Granada, España

Dr. Fernando Martínez-Martínez, Facultad de Farmacia. Univ. Granada. Granada, España

Director

Dr. Manuel Sánchez Polo, Facultad de Farmacia. Univ. Granada. España

Editora

Dra. María Dolores Ruiz-López, Facultad de Farmacia. Univ. Granada. España

Coordinadores de área

Atención Farmacéutica

Dr. José Pedro García Corpas, Cátedra Atención Farmacéutica, Univ. Granada. España

Estudios clínicos

Dra. Carmina Wanden-Berghe, Hospital General de Alicante. España

Farmacia Clínica

Dr. Miguel Ángel Calleja, Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen de las Nieves. Granada. España

Fisiología y Fisiopatología experimental

Dra. Inmaculada López Aliaga. Facultad de Farmacia. Univ. Granada. España

Legislación y Gestión farmacéutica

Dra. María Dolores Cabezas López. Farmacia Asistencial, social y Legal. Univ. Granada. España

Microbiología Clínica

Dra. Belén Juárez Jiménez, Facultad de Farmacia. Univ. Granada. España

Química Farmacéutica

Dr. Joaquín María Campos Rosa, Química Farmacéutica y Orgánica. Univ. Granada, España

Radiofarmacia

Dr. Antonio Matilla, Química Inorgánica, Radiofarmacia. Univ. Granada. España

Salud

Dra. Reyes Artacho. Nutrición y Bromatología. Univ. Granada. España

Tecnología Farmacéutica

Dra. Beatriz Clares Naveros, Tecnología Farmacéutica. Univ. Granada. España

Consejo Asesor

Dr. Pedro Amariles. Farmacia Clínica. Universidad de Antioquia. Colombia

Dr. Shalom Isaac Benrimoj. Pharmacy Practice. Universidad Tecnología Sydney. Australia

Dr. Fernando Fernández-Llimós. Farmacia Social. Universidad de Lisboa. Portugal

Dr. Tomas de Haro. Análisis Clínico. Hospital Clínico San Cecilio. Granada. España

Dra. Marcela Raquel Longhi. Ciencias Farmacéuticas. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina

Dr. Eduardo Luis Mariño. Unidad Farmacia Clínica. Universidad de Barcelona. España

Dra. Ana Isabel del Moral García. Microbiología. Univ. Granada. España

Dra. Lucrecia Moreno. Farmacología. Universidad CEU Cardenal Herrera. Valencia. España

Dr. José Cristian Plaza-Plaza. Facultad de Química y de Farmacia. Pont. Univ. Católica de Chile. Chile.

Dr. José Luis Quiles. Fisiología. Univ. Granada. España

Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. México

Dr. Antonio Rabasco. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Sevilla. España

Dra. María del Carmen Ramírez Tortosa. Bioquímica y Biología Molecular. Univ. Granada. España

Dr. Alan Joel Ruiz Padilla. Farmacia Asistencial. Universidad de Guanajuato. México

Dr. Daniel Sabater. Pharmacy Practice. Universidad Tecnología Sydney. Australia

Dr. Javier Sanz Valero. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España

Dra. Ana Isabel Torres Suárez. Farmacia y Tecn. Farmacéutica. Univ. Complutense. Madrid. España

Sumario

Bienvenida a las jornadas	5
Comités	6
Programa	7
Conferencia Inaugural	9
Comunicaciones	10
Índice de autores de comunicaciones	41
Índice de comunicaciones	42



UNIVERSIDAD
DE GRANADA



Bienvenida a la jornadas

El cuerpo humano es un conjunto de órganos y sistemas que nos permiten vivir y habitar la Tierra. De todos los órganos, el cerebro es el más complejo y, al mismo tiempo, el más desconocido. Su estructura, la variedad de sus células y las múltiples funciones que desempeña lo colocan muy por encima del resto de componentes del cuerpo humano. Además, el cerebro coordina todos los órganos y es responsable de las funciones más complejas que somos capaces de realizar e imaginar. Por todo esto, comprender cómo es y cómo funciona el cerebro sigue siendo uno de los mayores retos de la ciencia actual.

Con el científico español Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) nace el área del conocimiento que hoy llamamos Neurociencia. Entre 1899 y 1904, Ramón y Cajal publicó en fascículos, en español, su obra magna titulada "Histología del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados"; un hito fundamental para la Neurociencia. Diez años después, entre 1909 y 1911, publicó una versión revisada y ampliada, en francés, que rápidamente alcanzó notoriedad internacional.

La Neurociencia es la disciplina que estudia el desarrollo, estructura, función, farmacología y patología del sistema nervioso. La Neurociencia nos aporta conocimiento sobre los componentes del sistema nervioso, células y circuitos, y cómo se desarrollan y actúan para poder explicar las capacidades del sistema nervioso y las conductas derivadas del mismo. Desde las más simples, como los actos reflejos, hasta las funciones más complejas como el sentir o el pensar.

En la Universidad de Granada, contamos con un grupo de destacados científicos dedicados al estudio del sistema nervioso, y en particular, del cerebro. Estos investigadores Trabajan en el Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz". Este Instituto, además de su labor investigadora, tiene como objetivo compartir sus hallazgos tanto con la comunidad científica como con la sociedad en general. Un ejemplo de ello son las Jornadas del Instituto de Neurociencias, un evento bianual organizado en colaboración con el Parque de las Ciencias de Granada, que generosamente ofrece sus instalaciones para este evento. Este año celebramos la undécima edición de las Jornadas.

Como se puede apreciar en esta publicación, las comunicaciones científicas en las Jornadas de 2025 cubren una amplia gama de temas neurocientíficos, que incluyen áreas como la biología molecular, la epigenética, la neuroanatomía, la neurohistología, la neurofisiología, la neuroimagen, el dolor, la percepción, la conducta, las adicciones y el envejecimiento, entre otros. También se abordan patologías como la neurodegeneración, los trastornos mentales y los procesos neoplásicos cerebrales. La variedad de temas presentados refleja la gran fortaleza del Instituto de Neurociencias: su enfoque multidisciplinario. Además, los jóvenes investigadores que participan en las Jornadas son la garantía del prometedor futuro que aguarda al Instituto de Neurociencias de Granada.

José Manuel Rodríguez Ferrer
Director del Instituto de
Neurociencia Federico Olóriz



Margarita Rivera Sánchez
Subirectora del Instituto de
Neurociencia Federico Olóriz



Fernando Gámiz Ruiz
Secretario del Instituto de
Neurociencia Federico Olóriz



Comités

Comité Organizador

D^a Alicia Bautista García.

Investigadora predoctoral. Dpto. Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada

D. Rafael González Cano.

Profesor Permanente Laboral. Dpto. Farmacología, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Comité Científico

D. Fernando Gámiz Ruiz.

Secretario del Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz"

D^a Gloria Perazzoli.

Profesora Permanente Laboral. Dpto. Anatomía y Embriología Humana.

D. José Manuel Entrena Fernández.

Titulado Superior Apoyo a la Docencia e investigación

D. José Manuel Rodríguez Ferrer.

Director del Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz"

D^a Margarita Rivera Sánchez.

Subdirectora del Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz"

D^a María del Carmen Ruíz Cantero.

Investigadora Posdoctoral.

D. Miguel Ángel Tejada.

Juan de la Cierva. Dpto. Farmacología

D. Mattia Bramini.

Ramón y Cajal. Dpto. Biología Celular

D. Veronika Neubrand.

Profesora Contratada Doctora. Dpto. Biología Celular

Colaboradores

Juan Miguel García Leiva.

Personal Administrativo y Técnico (TGM Apoyo a Docencia e Investigación)

Programa

Miércoles 12 marzo 2025

9:30h. ACREDITACIONES.

Todas las personas asistentes deberán pasar previamente por Seguridad para recoger su acreditación y poder tener acceso a la Sala Faraday

9:45h. INAUGURACIÓN Y PRESENTACIÓN DEL ACTO

- ▶ Prof. José Manuel Rodríguez Ferrer.
Director del Instituto de Neurociencias Federico Olóriz

10:00h. MESA REDONDA:

- ▶ María Caridad Peregrín González.
Presidenta de la Asociación Granadina de Esclerosis Múltiple

10:30h. Pausa café / Presentación de pósters

Las personas que presenten póster deberán traerlo impreso en formato estándar (90 largo x 75 ancho) y colocarlo en el espacio destinado a pósters que estará ubicado al lado de la Sala Faraday

11:30h. SESIÓN DE PRESENTACIONES ORALES (I): NEUROIMAGEN Y NUEVAS TECNOLOGÍAS APLICADAS A LA NEUROCIENCIA

- ▶ Balbino Yagüe Jiménez.
“IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA: APLICACIÓN EN NEUROCIENCIAS”
- ▶ Amanda Gloria Puerto Moya.
“ANÁLISIS MEDIANTE IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (MRI) DE UN MODELO DE ARTRITIS REUMATOIDE EN ROEDORES”
- ▶ Lidia Lizbeth Hernández Cubas.
“GRAFENO INDUCIDO POR LÁSER: FABRICACIÓN INNOVADORA Y CARACTERIZACIÓN AVANZADA PARA APLICACIONES BIOMÉDICAS”

12:30h. COMUNICACIÓN GANADORA DEL PREMIO DEL INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

- ▶ Dra. Irene Serra Hueto.
Ganadora del premio del Instituto de Neurociencias por su artículo “Ca²⁺-modulated photoactivatable imaging reveals neuron-astrocyte glutamatergic circuitries within the nucleus accumbens”

13:00h. Pausa Comida.

15:00h. SESIÓN DE PRESENTACIONES ORALES (II): NEUROINFLAMACIÓN, ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y AUTOINMUNIDAD

Patrocinado por SICAL y EQUILIBRIUM CONSULTING & INVESTMENTS S.L

► Ana Isabel Sánchez Castillo.

“CAMBIOS MORFOLÓGICOS Y CAPTACIÓN DE ANTICUERPOS POR LA MICROGLÍA EN ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS AUTOINMUNES”

► Alicia Bautista García.

“LA PROGRANULINA COMO NEXO COMÚN ENTRE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL Y EL PARKINSON”

► Teresa Aparicio-Mescua.

“CONSECUENCIAS DEL CONSUMO DE ALCOHOL TEMPRANO Y PRENATAL SOBRE EL CONSUMO ADOLESCENTE: BENEFICIOS DE UNA DIETA ANTIOXIDANTE ”

► Rocío Bonillo León.

“INGESTA DE FIBRA DIETÉTICA Y NEURODESARROLLO EN NIÑOS A LOS 18 MESES DE EDAD, E INFLUENCIA DEL IMC MATERNO PREGESTACIONAL”

► Francisco de Asís Membrive Jiménez.

“PAPEL DE LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES DE LA MICROGLÍA EN LA DETOXIFICACIÓN DE MANGANESO”

16:45h. SESIÓN DE PRESENTACIONES ORALES (III): ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y MODELOS EXPERIMENTALES EN NEUROCIENCIA

► Ana Robles Fernández.

“NANOPARTÍCULAS HÍBRIDAS BIOMIMÉTICAS: UNA ESTRATEGIA INNOVADORA PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME”

► Daniel Jiménez Boland.

“DESAFIANDO AL GLIOBLASTOMA CON NANOPARTÍCULAS BIOMIMÉTICAS PARA ATRAVESAR LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA”

► Miguel Ángel Huerta Martínez.

“EFECTO ANALGÉSICO SINÉRGICO DEL ANTAGONISMO DEL RECEPTOR SIGMA-1 Y LA INHIBICIÓN DE LA EPÓXIDO HIDROLASA SOLUBLE EN EL DOLOR ASOCIADO A ARTRITIS”

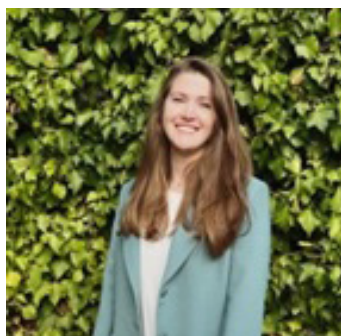
► María Robles Funes.

“ANTAGONISMO DEL RECEPTOR SIGMA-1 E INHIBICIÓN DE LA EPÓXIDO HIDROLASA SOLUBLE: EFECTO SINÉRGICO EN LA REDUCCIÓN DE LA ALODINIA TÁCTIL INDUCIDA POR CAPSAICINA Y POR UNA INCISIÓN QUIRÚRGICA”

► Paula Quero Pablos.

“OPTIMIZACIÓN DE UN MODELO MURINO EN ENDOMETRIOSIS PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR Y NUEVAS TERAPIAS ANALGÉSICAS”

17:45h. ENTREGA DE PREMIOS Y CLAUSURA



PONENCIA INAUGURAL

Ensembles de astrocitos en el núcleo accumbens

I. Serra, M. Navarrete.

Instituto Cajal, CSIC (Madrid, España).

Para llegar a entender cómo el cerebro procesa la información, necesitamos técnicas capaces de identificar y controlar con precisión la actividad de sus distintos tipos celulares. Se sabe que las neuronas son capaces de agruparse en diferentes subconjuntos o ensembles con los que codifican diferentes representaciones concretas de nuestro entorno. Sin embargo, los astrocitos han sido tradicionalmente considerados poblaciones homogéneas cuya función está dirigida a servir como soporte de las neuronas.

Lejos de esto, el siguiente trabajo presenta a los astrocitos como elementos que contribuyen de manera activa en el procesamiento de información, siendo necesarios para el completo funcionamiento de los circuitos cerebrales. Adaptando nuevas herramientas moleculares, identificamos subconjuntos específicos de astrocitos, definidos como ensembles de astrocitos, que muestran una actividad de calcio especializada dentro del núcleo accumbens (NAc), una región cerebral clave en el circuito de recompensa. Nuestros hallazgos muestran que estos ensembles astrocíticos responden de manera diferente a las principales vías aferentes del NAc, lo que revela su capacidad para recibir e integrar las señales provenientes de distintas fuentes de información del cerebro⁽¹⁾. Además, identificamos un ensemble relacionado con comportamiento y aprendizaje asociativo. Aumentando y disminuyendo la actividad de estas células en concreto, mediante experimentos de ganancia y pérdida de función, demostramos que el ensemble comportamental codifica y modula la asociación entre una señal en el entorno y la posibilidad de conseguir recompensa en concreto entre múltiples opciones⁽²⁾.

En conjunto, estos resultados revelan una organización funcional hasta ahora desconocida para los astrocitos y destacan el papel clave de ensembles específicos, en lugar de la población astrocítica en su conjunto, a la hora de regular el funcionamiento los circuitos cerebrales, y en última estancia, el comportamiento animal.

Palabras clave: astrocitos, núcleo accumbens, circuitos cerebrales, aprendizaje y recompensa, herramientas moleculares

Referencias

1. Serra I, Esparza J, Delgado L, Martín-Monteagudo C, Puigròs M, Podlesniy P, et al. Ca²⁺-modulated photoactivatable imaging reveals neuron-astrocyte glutamatergic circuitries within the nucleus accumbens. *Nat Commun* [Internet]. 2022;13(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-022-33020-6>
2. Serra I, Martín-Monteagudo C, Sánchez Romero J, Quintanilla JP, Ganchala D, Arevalo M-A, et al. Astrocyte ensembles manipulated with AstroLight tune cue-motivated behavior. *Nat Neurosci* [Internet]. 2025; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41593-025-01870-0>

The background is a complex, abstract composition of glowing elements. It features numerous thin, wavy lines in shades of light blue and cyan, some of which are thicker and more prominent. Interspersed among these lines are many small, bright orange and yellow particles, some of which appear to be moving or vibrating, creating a sense of dynamic energy. The overall effect is that of a digital or biological network, possibly representing data flow or neural activity. The lighting is soft and ethereal, with a slight gradient from top to bottom.

COMUNICACIONES

¿Qué relación existe entre LRRK2 y progranulina en la enfermedad de Parkinson?

L. Arnau Rodríguez², A. Bautista-García^{1,2}, M.I. Sierro Caletrió³, C. Ruz Illescas³, F. Vives Montero^{1,2,3}, F. Arrebola Vargas^{2,4}, R. Durán Ogalla^{1,2,3}

1. Dpto. Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España,
2. Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz", Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, España.
3. Instituto de Investigación Biosanitaria "IBS.GRANADA", España,
4. Dpto. Histología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España.

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente por detrás de la enfermedad de Alzheimer. Está causada por la muerte selectiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta, en las que se encuentran depósitos de α -sinucleína (α -sin). Recientemente se ha vinculado la disfunción lisosomal con el desarrollo de esta enfermedad, habiéndose identificado a ciertas variantes alélicas en genes que codifican para proteínas lisosomales, como determinantes clave en el riesgo de padecer EP. En concreto, mutaciones en el gen *GBA1*, que codifica la enzima β -glucocerebrosidasa (GCasa), y mutaciones en el gen *LRRK2*, que codifica una proteína quinasa rica en repeticiones de leucina, son las más estudiadas, constituyendo los principales factores de riesgo genético. Por otra parte, otras proteínas como la progranulina (PGRN), precursora de granulinas con múltiples funciones biológicas, están ganando mucho interés en la contribución de la EP, por su relación directa con la prosaposina (PSAP) y la GCasa dentro del lisosoma.

Estudios previos han comprobado que una actividad GCasa reducida y una actividad quinasa LRRK2 aumentada promueven la acumulación de glucosilceramida, inhibiendo la entrada y proteólisis de α -sin dentro del lisosoma, favoreciendo así su agregación y la muerte neuronal. A día de hoy aún no se conocen los mecanismos moleculares por los que LRRK2 y GCasa interactúan resultando en la disfunción lisosomal característica de la EP. Este hecho refuerza la necesidad de seguir estudiando las bases moleculares de la EP a fin de abordar un enfoque terapéutico más acertado.

En este trabajo, evaluamos la concentración y la actividad de un grupo de proteínas implicadas en la vía lisosomal, tales como LRRK2, GCasa, β -galactosidasa (β -Gal), catepsina D, (CatD), α -sin, PSAP, y PGRN, en un modelo celular de neuroblastoma humano. Para ello, las células se trataron con un inhibidor selectivo de LRRK2 (LRRK2-in-1), reduciendo su actividad quinasa, y un inhibidor irreversible de GCasa (condutiroil-beta-epóxido, CBE), durante 24 y 72 horas. Los resultados mostraron un aumento de la actividad y concentración de GCasa y catD tras el tratamiento con LRRK2-in-1, además de una disminución significativa en los niveles de α -sinucleína. Por otra parte, la concentración de otras proteínas como β -Gal se vio incrementada, lo que abre la puerta a una posible relación entre ambas proteínas, pudiendo estar mediada por otros intermediarios como PGRN y PSAP. No obstante, es necesario llevar a cabo estudios adicionales para esclarecer estas relaciones moleculares y el papel regulador de LRRK2 en la correcta función del lisosoma.

Palabras clave: Parkinson, vía lisosomal, LRRK2, progranulina, α -sinucleína

Consecuencias del consumo de alcohol temprano y prenatal sobre el consumo adolescente: beneficios de una dieta antioxidante

T. Aparicio-Mescua¹, L. Ruiz Leyva², I. Molero Beato², C. Lara Santana², O. López Guarnido³, R. Pautassi⁴, C.M. Cendán Martínez², I. Morón Henche¹.

1. Dpto. Psicobiología, Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento (CIMCYC), Universidad de Granada, España.
2. Instituto de Neurociencias, Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM), Dpto. Farmacología. Universidad de Granada, España.

3. Dpto Medicina Legal, Toxicología y Antropología Física. Facultad de Medicina. Universidad de Granada, España.
4. Instituto de Investigación Médica M&M Ferreyra, INIMEC, CONICET, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

La exposición temprana al alcohol, especialmente durante la gestación y la adolescencia, puede derivar en un consumo abusivo y alteraciones perjudiciales, no solo en la madre si no también en la descendencia. Estos patrones de consumo pueden alterar el metabolismo del estrés oxidativo y provocar visibles efectos conductuales, como ansiedad y alteraciones en la memoria. Estos efectos se han estudiado en modelos animales expuestos al alcohol durante la gestación o a un consumo excesivo episódico de alcohol (EEEA). En nuestra investigación, buscamos ampliar el conocimiento sobre el tratamiento con dietas enriquecidas en AF y Se en situaciones de exposición muy temprana al alcohol.

Para ello, las madres fueron expuestas a un consumo de alcohol forzado y en grandes cantidades el día 8 de la gestación, correspondiente al primer trimestre de embarazo en humanas, posteriormente se analizó su capacidad antioxidante. Las crías recibieron una dieta suplementada y se evaluó su consumo voluntario de alcohol en la adolescencia, su fenotipo ansioso/depresivo y su memoria de reconocimiento dependiente del hipocampo, así como también se analizó su capacidad antioxidante.

Los datos muestran que, con la administración de alcohol a la madre en el día gestacional 8, se observó un aumento significativo en el consumo de alcohol por parte de las crías. Además, administrando una dieta suplementada con AF-Se durante la adolescencia, se reducía notablemente el consumo de alcohol. Este diseño nos ha permitido analizar posibles efectos interactivos entre los diferentes tratamientos administrados a las madres gestantes y a los adolescentes.

Este enfoque es novedoso tanto por el diseño como por las variables a evaluar, ya que las consecuencias conductuales asociadas al tratamiento con dietas para restaurar la capacidad antioxidante alterada por la exposición temprana al alcohol permanecen en gran medida inexploradas.

Palabras clave: adicciones, ácido fólico, selenio, alcohol

Referencias

1. Marengo L, Fabio MC, Bernal IS, Salguero A, Molina JC, Morón I, et al. Folate administration ameliorates neurobehavioral effects of prenatal ethanol exposure. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2023;49(1):63-75.
2. Ojeda ML, Nogales F, Jotty K, Barrero MJ, Murillo ML, Carreras O. Dietary selenium plus folic acid as an antioxidant therapy for ethanol-exposed pups. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2009;86(6):490-5.
3. Pautassi RM, Fabio MC. A double-hit model reveals individual and synergic consequences of prenatal and adolescent postnatal ethanol exposure. 2022.

Potenciación de los efectos analgésicos de la pregabalina mediante el bloqueo del receptor sigma-1 sin aumentar los efectos secundarios

A. Artacho-Cordón^{1,2,3}, I. Bravo-Caparrós^{1,2}, L. Romero^{1,2}, B. De la Puente⁴, J.M. Baeyens^{1,2,3}, F.Ruiz Nieto^{1,2,3}

1. Dpto. Psicobiología, Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento (CIMCYC), Dpto. Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España.
2. Instituto de Neurociencias, Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Granada, España.
3. Instituto de Investigaciones Biosanitarias (IBS. GRANADA), España.
4. Welab, Barcelona, España.

El dolor crónico, como el dolor neuropático, es muy incapacitante y está muy extendido. La pregabalina modula las subunidades auxiliares $\alpha\delta$ de algunos canales de calcio activados por voltaje y es uno de los fármacos más utilizados para el dolor neuropático, pero, por desgracia, no es totalmente eficaz y produce muchos efectos secundarios⁽¹⁾.

Estudiamos la modulación de la analgesia inducida por pregabalina mediante la inhibición del receptor sigma-1 (σ_1 -R) con el fin de mejorar su rango terapéutico (sin aumentar los efectos secundarios) en dos modelos traslacionales de dolor preclínico.

Para ello, los experimentos se realizaron en ratones CD-1 hembra. Para inducir alodinia mecánica se utilizó capsaicina intraplantar (1 μ g); también se evaluó la alodinia mecánica y la hiperalgesia térmica en un modelo de dolor neuropático. La pregabalina (0,312-60 mg/kg) y el S1RA (5-120 mg/kg), un antagonista del σ_1 -R, se inyectaron solos o combinados por vía subcutánea (s.c.). Para comprobar la influencia de la inhibición del σ_1 -R, se administró el agonista σ_1 -R PRE-084 (5-40 mg/kg; s.c.). Para investigar si la asociación de S1RA y pregabalina potencia los efectos adversos de la pregabalina, se evaluó el efecto de estos fármacos sobre dos efectos adversos frecuentes producidos por la pregabalina: la incoordinación motora con la prueba del rotarod y el estreñimiento midiendo la inhibición del tránsito gastrointestinal.

Los resultados muestran que una asociación de dosis subanalgésicas de pregabalina y S1RA potenció marcadamente tanto la alodinia mecánica inducida por capsaicina como la neuropática, y produjo efectos aditivos sobre la hiperalgesia térmica inducida por neuropatía, sin alteración de la coordinación motora ni del tránsito gastrointestinal. La administración de PRE-084 junto con S1RA y pregabalina abolió por completo los efectos potenciadores sobre el dolor inducido por capsaicina y el dolor neuropático, sin afectar al de la pregabalina per se.

Además, se muestra que la asociación del antagonista σ_1 -R S1RA y pregabalina es muy ventajosa ya que aumenta el rango terapéutico de pregabalina, inhibiendo la hipersensibilidad dolorosa asociada a capsaicina y el dolor neuropático a dosis bajas, sin producir los típicos efectos adversos producidos por pregabalina a dosis más altas. La asociación de pregabalina y S1RA podría representar una nueva estrategia terapéutica en el dolor neuropático.

Palabras clave: dolor neuropático, potenciación, analgesia, pregabalina

Referencias

1. Meaadi J, Obara I, Eldabe S, Nazar H. The safety and efficacy of gabapentinoids in the management of neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pharm* 2023;45(3):556-565.

La progranulina como nexo entre la demencia frontotemporal y la enfermedad de Parkinson

A. Bautista-García^{1,2}, M.I. Sierro Caletrió³, L. Arnau Rodríguez², C. Ruz Illescas³, F. Vives Montero^{1,2,3}, F. Arrebola Vargas^{2,4}, R. Durán Ogalla^{1,2,3}

1. Dpto. Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España.
2. Instituto de Neurociencias "Federico Olóriz", Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, España.
3. Instituto de Investigación Biosanitaria "IBS.GRANADA", Granada, España.
4. Dpto. Histología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España.

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer, afectando al 1-2 % de la población mayor de 65 años. Su sintomatología se debe a la muerte de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta, lo que conlleva una disminución de dopamina. Se ha observado que hasta un 20 % de los pacientes con demencia frontotemporal (DFT) presentan síntomas parkinsonianos, lo que sugiere una relación patogénica entre ambas enfermedades. Si bien la edad sigue siendo el principal factor de riesgo en la EP esporádica, se han identificado mutaciones en genes como *LRK2* y *GBA1*, que codifican a una quinasa rica en repeticiones de leucina y a la β -glucocerebrosidasa (GCasa) respectivamente, que aumentan la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad. Paralelamente, numerosos genes implicados en la DFT afectan directamente a la vía lisosomal, como *GRN*, que codifica la progranulina (PGRN). La presencia de agregados proteicos como sello patológico

tanto en la EP como en DFT de α -sinucleína y TDP-43 sugieren una disfunción temprana de las vías de degradación lisosomal. Estudios recientes en modelos de ratón *knockout* para PGRN han revelado una reducción significativa en la actividad de la GCasa y de la catepsina D, una enzima clave en la degradación de la α -sinucleína. Sin embargo, las interacciones moleculares subyacentes siguen sin esclarecerse, lo que destaca la necesidad de profundizar en los mecanismos fisiopatológicos para desarrollar estrategias terapéuticas más precisas.

En este estudio, evaluamos la concentración y actividad de proteínas clave de la vía lisosomal, incluyendo LRRK2, GCasa, catepsina D, α -sinucleína, prosaposina y progranulina, en un modelo celular de neuroglioma humano tratado con un inhibidor selectivo de LRRK2 (LRRK2-in-1) y un inhibidor irreversible de GCasa (conduitrol- β -epóxido, CBE) durante 24 y 72 horas.

Los resultados muestran un aumento en la actividad y concentración de GCasa, catepsina D y progranulina tras la inhibición de LRRK2, junto con una reducción significativa en los niveles de α -sinucleína. Estos hallazgos sugieren un papel regulador de LRRK2 sobre GCasa/progranulina en la función proteolítica del lisosoma, posiblemente mediado por otras proteínas, como proteínas de la familia Rab. No obstante, son necesarios estudios adicionales para confirmar esta hipótesis y esclarecer su papel en la patogénesis de la EP y la DFT. La regulación de LRRK2, GCasa y progranulina podría representar una diana terapéutica prometedora, abriendo nuevas vías para el desarrollo de tratamientos más eficientes en las enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: demencia frontotemporal (DFT), enfermedad de Parkinson (EP), progranulina, vía lisosomal

Referencias

1. Wallings RL, Humble SW, Ward ME, Wade-Martins R. Lysosomal dysfunction at the centre of Parkinson's disease and frontotemporal dementia/amyotrophic lateral sclerosis. *Trends Neurosci* [Internet]. 2019;42(12):899–912. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2019.10.002>
2. Rodrigues PS, Kale PP. Mini review – The role of Glucocerebrosidase and Progranulin as possible targets in the treatment of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2021;177(9):1082–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2021.01.015>

Ingesta de fibra dietética y neurodesarrollo en niños a los 18 meses de edad, e influencia del IMC materno pregestacional

R. Bonillo-León^{1,2,3}, M. Escudero-Marín^{1,2,3}, H. Azaryah^{1,2,3}, E. Requena^{1,2,3}, L. Pérez-Rodero^{1,2}, A. Nieto-Ruiz^{3,4,5}, A. Jerez-Calero^{1,2,3}, C. Campoy^{1,2,3,6}

1. Dpto. Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada, España.
2. Centro de Excelencia en Investigación Pediátrica EURISTIKOS, Universidad de Granada, España.
3. Instituto Biosanitario de Granada (IBS-GRANADA), España,
4. Dpto. Metodología de las Ciencias del Comportamiento. Facultad de Psicología. Universidad de Granada, España.
5. Centro de Cerebro, Mente y Comportamiento (CIMCYC). Universidad de Granada, España.
6. CIBERESP - Instituto Carlos III (ISCIII). Nodo Granada, España

La fibra dietética (FD) es un nutriente esencial que juega un papel clave en la modulación de la microbiota intestinal y la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que van a influir en varias vías bioquímicas en numerosos órganos, incluido el cerebro. Existe evidencia limitada sobre el impacto de la FD durante el embarazo sobre el neurodesarrollo humano. Los primeros dos años de vida son críticos para la maduración cerebral. En la infancia, la fibra de la leche materna moldea significativamente el neurodesarrollo, tanto como nutriente esencial como por su influencia sobre el desarrollo de la microbiota intestinal del lactante. No obstante, tras la introducción de la alimentación complementaria, el efecto de la FD sobre el desarrollo neurológico del bebé no está claro.

El objetivo del presente estudio es evaluar el efecto de la ingesta de fibra dietética a los 18 meses de edad sobre el desarrollo cognitivo, motor y socioemocional de los niños, y la influencia de haber nacido de madres sanas normopeso (NP) o con sobrepeso/obesidad (SP/OB).

En el presente estudio se han incluido 225 niños evaluados a los 18 meses de edad, participantes en los Proyectos PREOBE (www.ClinicalTrials.gov, Identificador: NCT01634464) (n=197) y COGNIS ([www.ClinicalTrials](http://www.ClinicalTrials.gov) (Identificador: NCT02094547) (n= 141), nacidos de madres normopeso (n=119) o con sobrepeso/obesidad (n=106). La evaluación de la ingesta dietética se llevó a cabo mediante un cuestionario de recordatorio de 24h durante 3 días (R24h). La evaluación neuropsicológica se llevó a cabo mediante el test de Bayley-III y el test de ABAS-II. Análisis estadístico: paquete estadístico R versión 4.4.2.; tests de Kolmogorov-Smirnov, t de Student, Test de Wilcoxon (variables no paramétricas), y ANCOVA en los modelos ajustados. Análisis de correlación: r de Pearson o Rho de Spearman. Significancia: P<0,05. Los niños nacidos de madres con SP/OB tuvieron una ingesta dietética menor fibra soluble (FS) y fibra insoluble (FI) (p=0,007; p=0,036) que los nacidos de madres NP. Entre los niños de madres NP, la ingesta de FS se correlacionó positivamente con la puntuación cognitiva directa (DS), las puntuaciones escalares (SS) de comunicación receptiva + expresiva y la motricidad fina (DS), y negativamente con la motricidad gruesa (DS y SS). La ingesta de FI se correlacionó positivamente con la comunicación receptiva y expresiva (SS) y la motricidad fina (DS), pero negativamente con la motricidad gruesa (DS y SS). Entre los niños de madres SP/OB, la ingesta de FS se correlacionó positivamente con la autodirección (DS) y el autocuidado (SS), así como con las puntuaciones de comunicación (SS receptiva y expresiva). La ingesta de FI se correlacionó positivamente con las actividades de ocio, las habilidades sociales, el autocuidado, la autodirección y la comunicación (SS).

La ingesta de FD en los niños nacidos de madres SP/OB fue menor que en los nacidos de NP. La ingesta tanto de FS como de FI a los 18 meses tiene un impacto evidente en el neurodesarrollo de los niños. En hijos de madres NP, la ingesta de fibra se asocia con el desarrollo cognitivo, del lenguaje y motor. En cambio, entre los hijos de madres SP/OB, la ingesta de FD se asocia con el desarrollo del lenguaje, el socioemocional y las conductas adaptativas.

Financiación: Proyectos de Excelencia-Junta de Andalucía (PREOBE ExcellenceProject-P06-CTS-02341), DynaHEALTH H2020 EU Project, GA nº:633595 and SMARTFOODS (CIENProject-IDI-20141206-CDTI).

Palabras clave: neurodesarrollo, fibra, IMC

Referencias

1. Zalewski BM, Weiss GA, Campoy C, Decsi T, Di Profio E, Mestdagh R, Rakhshandehroo M, Szajewska H, Theis S, Vaughan EE, Verduci E, Chang CY. ILSI Europe Systematic Review: The Impact of Digestible and Nondigestible Carbohydrate Consumption for Toddlers (1-4 Years) in Relation to Health Outcomes. *Nutr Rev.* 2025 Feb 5:nuae212. doi: 10.1093/nutrit/nuae212. Epub ahead of print. PMID: 39907304.

Efecto analgésico sinérgico del antagonismo del receptor sigma-1 y la inhibición de la epóxido hidrolasa soluble en el dolor asociado a la artritis

M.Á. Huerta^{1,2,3}, M.C. Ruiz-Cantero⁴, E. Pujol^{4,5}, S. Vázquez^{4,5}, E.J. Cobos^{1,2,6}, F. Ruiz Nieto^{1,2,3}

1. Dpto. Farmacología, Universidad de Granada, España.
2. Instituto de Neurociencias, Universidad de Granada, España.
3. Instituto Investigación Biosanitaria (IBS, Granada), España.
4. Laboratorio de Química Farmacéutica, Universidad de Barcelona, España.
5. Instituto de Biomedicina de la Universidad de Barcelona (IBUB), España.
6. Teófilo Hernando Instituto para Descubrimiento de Fármacos, Madrid, España.

El dolor asociado con la artritis reumatoide (AR) es altamente prevalente y constituye la principal preocupación de los pacientes con esta enfermedad⁽¹⁾. Sin embargo, no existen fármacos específicos para su tratamiento, y se

utilizan analgésicos clásicos, principalmente los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Estos a menudo resultan ineficaces y presentan efectos adversos que limitan su uso⁽²⁾. Tanto el antagonismo del receptor sigma-1 (S1R) como la inhibición de la epóxido hidrolasa soluble (sEH) han demostrado una eficacia analgésica robusta en diferentes modelos, pero los efectos inducidos por su asociación no habían sido explorados previamente⁽³⁾.

Para ello utilizamos el modelo de artritis inducida por colágeno (CIA) en ratas Wistar hembras. La alodinia mecánica se evaluó mediante el test de von Frey y la alodinia al frío con el test de acetona. El antagonista del S1R (S1RA), el inhibidor de la sEH (EC-5026) y el compuesto dual (EPB-117) se administraron por vía subcutánea a diferentes dosis en los días 8 o 13 después de la inmunización. Las evaluaciones conductuales se realizaron 1, 2 y 3 horas después de la administración. También asociamos esos tratamientos con PRE-084, un agonista del receptor sigma-1, y con MS-PPOH, un inhibidor de las CYP450 microsomales, que evita el efecto beneficioso de la inhibición de la sEH.

En los resultados observados, tanto S1RA como EC-5026 redujeron la alodinia mecánica y al frío de manera dependiente de la dosis y del tiempo. La eficacia analgésica máxima fue moderada (50-60%) en todos los casos. Cuando se combinaron dosis ineficaces de S1RA (20 mg/kg) y EC-5026 (2.5 mg/kg), se observó un robusto efecto sinérgico en la alodinia mecánica y al frío. Este sinergismo fue confirmado mediante el uso del compuesto dual EPB-117, que también mostró un efecto dependiente de la dosis y del tiempo. Además, los efectos sinérgicos se revirtieron con la administración de PRE-084 o MS-PPOH, lo que confirmó que ambos objetivos son necesarios para la potenciación del efecto.

Por tanto, observamos un claro efecto analgésico sinérgico entre la antagonización del receptor sigma-1 y la inhibición de la epóxido hidrolasa soluble en un modelo de dolor asociado con la artritis reumatoide en ratas. El compuesto dual también mostró una robusta eficacia analgésica, lo que sugiere que podría ser útil para el tratamiento del dolor relacionado con la artritis reumatoide.

Palabras clave: dolor, artritis reumatoide, receptor-sigma-1, desarrollo de fármacos, comportamiento

Referencias

1. Hewlett S, Sanderson T, May J, et al. "I'm hurting, I want to kill myself": rheumatoid arthritis flare is more than a high joint count—an international patient perspective on flare where medical help is sought. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(1):69-76. doi:10.1093/rheumatology/keq455
2. Allen A, Carville S, McKenna F; Guideline Development Group. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2018;362:k3015. doi:10.1136/bmj.k3015
3. Vázquez Cruz S, Pujol Bech EA, Sánchez Sánchez-Corral J, Escriche Molina C, Cobos del Moral EJ, Entrena Fernández JM, Ruiz Cantero MC, Amata E, Dichiarà M. International application published with international search report. WO2024105234A1. WIPO (PCT)

Desafiando al glioblastoma con nanopartículas biomiméticas para atravesar la barrera hematoencefálica

D. Jiménez-Boland^{1,2}, A. Robles-Fernández^{1,2}, M.A. Cuadros¹, J.A Traverso¹, P. Sánchez-Moreno², M. Bramini¹

1 Dpto. Biología Celular, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, España, Dpto. Física Aplicada, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, España

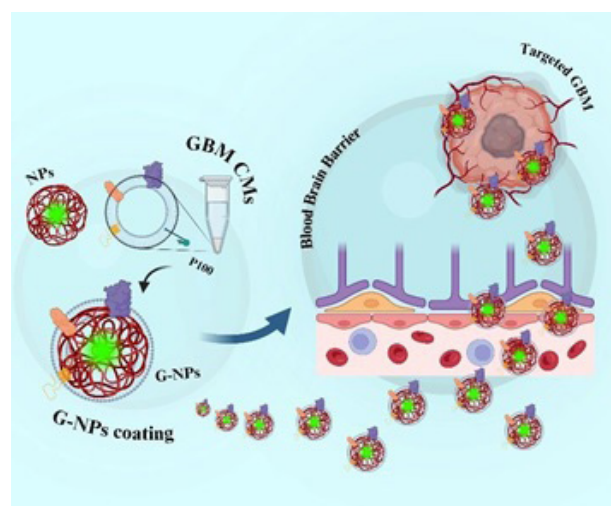
El Glioblastoma Multiforme (GBM) representa el máximo exponente de agresividad entre todos los tumores del sistema nervioso central (SNC). Desde que el Stupp protocol fue establecido en 2005, basado en cirugía seguida de quimio- y radio- terapia, el principal tratamiento frente al GBM no ha cambiado. Los esfuerzos empleados en investigación, únicamente han logrado retrasar la progresión tumoral, pero no así aumentar la tasa de supervivencia de los pacientes que, actualmente, es tan solo del 5%. La Barrera Hematoencefálica (BHE), una compleja estructura

celular, supone el principal impedimento para el tratamiento del GBM, impidiendo el paso de la gran mayoría de los fármacos al SNC. De hecho, únicamente el 20% de la temozolomida (TMZ) administrada, el principal quimioterápico utilizado frente al GBM, atraviesa la BHE desde el sistema sanguíneo al SNC ⁽¹⁾. En este sentido, las nanopartículas (NPs) surgen como novedosos vehículos transportadores de fármacos, pero su rápida eliminación por el sistema inmunitario y la incapacidad de su paso a través de la BHE, provocan su pobre acumulación en el SNC. Recientemente, las NPs recubiertas de membranas celulares (MCs) han demostrado una gran habilidad para evadir el sistema inmunitario y para atravesar barreras biológicas. Además, resultan especialmente interesantes en la terapia frente al cáncer, debido a su capacidad de realizar un direccionamiento tumoral específico a través del reconocimiento homólogo entre la superficie de las células tumorales y la superficie de las NPs heredada de las mismas ⁽²⁾.

Es por ello que, en este estudio, presentamos el recubrimiento de NPs con MCs de U87-MG (línea celular humana de GBM) (G-NPs) como potencial estrategia para el transporte de fármacos a través de la BHE frente al GBM. Adicionalmente, debido a la importancia de la correcta conservación de las proteínas de las MCs extraídas y a la inexistencia de un claro consenso científico, el protocolo de aislamiento de MCs fue optimizado mediante la comparación de tres técnicas de homogenizado celular, estableciendo el Heidolph Homogenizer como protocolo estándar de aislamiento de MCs debido a su potencial escalabilidad. A continuación, las G-NPs fueron caracterizadas por dispersión dinámica de la luz y su recubrimiento visualizado por TEM, demostrando la presencia de las MCs de GBM y una excelente estabilidad coloidal en sistemas biológicos. Además, las G-NPs demostraron un aumento masivo en su captación por parte de las células de GBM en comparación con las NPs desnudas. Por último, el paso de las G-NPs al SNC fue evaluado a través de un modelo in vitro de BHE humana, demostrando que el recubrimiento de las G-NPs con MCs de GBM aumentó la permeabilidad de la BHE frente a las mismas.

Los resultados de estudio muestran las G-NPs como un potencial tratamiento biomimético frente al GBM en el que la posible obtención y cultivo de las células de GBM del paciente evitaría la heterogeneidad tumoral entre pacientes. De esta manera, las G-NPs podrían llevar a cabo el transporte de fármacos quimioterápicos, evadiendo el sistema inmunitario y atravesando la BHE, para tratar el tumor más devastador del SNC.

Palabras clave: glioblastoma, nanopartículas, barrera hematoencefálica, biomimético, recubrimiento



Referencias

1. Narsinh KH, Perez E, Haddad AF, Young JS, Savastano L, Villanueva-Meyer JE, et al. Strategies to Improve Drug Delivery Across the Blood–Brain Barrier for Glioblastoma. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 1 de mayo de 2024;24(5):123-39.
2. Liu H, Su YY, Jiang XC, Gao JQ. Cell membrane-coated nanoparticles: a novel multifunctional biomimetic drug delivery system. *Drug Deliv Transl Res.* 1 de marzo de 2023;13(3):716-37

¿Cómo afecta el alcohol en periodos críticos del desarrollo? Explorando las correlaciones conducta-actividad enzimática-ingesta del alcohol en un modelo animal

C. Lara Santana^{1,2}, I. Molero Beato¹, T. Aparicio-Mescua¹, C.M. Cendán Martínez³, I. Morón Henche¹, O. López Guarnido⁴

1. Dpto. Psicobiología, Universidad de Granada, España.
2. Estudiante de Máster en Psicología General Sanitaria, Universidad de Granada, España.
3. Dpto. Farmacología, Universidad de Granada, España.
4. Dpto. Medicina Legal, Toxicología y Antropología Física, Universidad de Granada, España.

El alcohol etílico se trata de una sustancia de abuso que ha sido ampliamente relacionada con diversidad de patología neurológica, y estos efectos son especialmente nocivos en periodos críticos del desarrollo como la gestación y la pubertad.

Estas consecuencias negativas para el organismo han sido estudiadas en modelos roedores a diferentes niveles, como a través del comportamiento y la bioquímica. Sin embargo, las correlaciones que pueden existir entre las diferentes pruebas conductuales, las diferentes enzimas asociadas al estrés oxidativo, y su efecto en la ingesta voluntaria de alcohol no han sido aún exploradas.

El objetivo de este estudio es analizar las correlaciones que puedan existir entre los resultados mostrados en pruebas comportamentales que analizan el fenotipo conductual, la actividad de enzimas clave en el estrés oxidativo, en ratas Wistar expuestas a alcohol prenatal (equivalente al 1º trimestre de gestación) y a consumo voluntario tipo binge durante su adolescencia.

Los efectos comportamentales son evaluados mediante las pruebas de Open Field (OF), Light/Dark Box (LDB), y el Novel Object Recognition (NOR). Por su parte, las enzimas antioxidantes evaluadas son la paraoxonasa-1 (PON1) y glutatión peroxidasa (GPx).

Los resultados obtenidos a través de este diseño se centran en determinar la existencia de correlaciones significativas entre los niveles mostrados en estas enzimas, los resultados comportamentales evaluados (en preadolescencia y post-consumo binge) con los distintos tests, y la cantidad de ingesta voluntaria de alcohol.

Palabras clave: alcohol, conductas, actividad enzimática, dieta antioxidante, periodos críticos

Referencias

1. Marengo L, Fabio MC, Bernal IS, Salguero A, Molina JC, Morón I, et al. Folate administration ameliorates neurobehavioral effects of prenatal ethanol exposure. *Am J Drug Alcohol Abuse* [Internet]. 2023;49(1):63–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/00952990.2022.2159425>
2. Miranda-Morales RS, D'Aloisio G, Anunziata F, Abate P, Molina JC. Fetal alcohol programming of subsequent alcohol affinity: A review based on preclinical, clinical and epidemiological studies. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2020;14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00033>
3. Ojeda L, Nogales F, Murillo L, Carreras O. The role of folic acid and selenium against oxidative damage from ethanol in early life programming: a review. *Biochem Cell Biol* [Internet]. 2018;96(2):178–88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1139/bcb-2017-0069>

Grafeno inducido por láser: fabricación innovadora y caracterización avanzada para las aplicaciones biomédicas

L.L. Hernández Cubas^{1,4}, M.A. Fernández Rodríguez², N. Rodríguez Santiago³, C. Moraila Martínez^{3,4}, M. Bramini¹

1. Dpto. Biología Celular, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, España.
2. Dpto. Física Aplicada, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, España.

3. Dpto. Electrónica y Tecnología Computacional, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, España.
4. Facultad de Biología, Universidad Autónoma de Sinaloa, Sinaloa, México.

Los continuos avances científicos y tecnológicos han impulsado la creación de nuevos materiales para dar respuesta a diversas necesidades emergentes en biomedicina. El grafeno (G) destaca por sus notables propiedades, como su alta conductividad eléctrica, flexibilidad, transparencia, resistencia y ligereza. La técnica del grafeno inducido por láser (LIG) consiste en irradiar con láser materiales ricos en carbono, como las poliimidas (PI), que sirven de precursores para obtener láminas nanoestructuradas de grafeno ⁽¹⁾. Las investigaciones confirman el importante potencial de los materiales derivados del grafeno para interactuar con células de distintos tejidos, facilitando la reconexión de estructuras biológicas ^(2,3). Este enfoque subraya la importancia crucial de la técnica LIG en la aplicación biomédica.

En el presente estudio, se llevó a cabo la caracterización eléctrica, estructural y fisicoquímica (morfología y humectabilidad) de sustratos sintetizados mediante LIG. Posteriormente, se examinaron los resultados de ensayos biológicos iniciales para evaluar su biocompatibilidad *in vitro*. Nuestros resultados demuestran la capacidad de obtener diversos materiales con las propiedades deseadas en términos de conductividad, rugosidad y humectabilidad variando las configuraciones de potencia/velocidad del láser y el diseño del patrón. Esta flexibilidad proporciona una valiosa plataforma para la ingeniería de materiales con propiedades superficiales y estructurales controladas, destacando su inmenso potencial en aplicaciones biomédicas, especialmente en la promoción de las interacciones célula-sustrato. Los ensayos biológicos iniciales confirman la viabilidad de nuestros sustratos para el cultivo celular, donde se observa un crecimiento celular coherente siguiendo el diseño estructural en la superficie del material.

Palabras clave: grafeno inducido por láser, conductividad eléctrica, rugosidad, permeabilidad, biocompatibilidad

Referencias

1. Houeix Y, Romero FJ, Moraila CL, Rivadeneyra A, Rodríguez N, Morales DP, et al. Laser-synthesis of conductive carbon-based materials from two flexible commercial substrates: A comparison. *Appl Surf Sci* [Internet]. 2023;634(157629):157629. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsusc.2023.157629>
2. Lopes V, Moreira G, Bramini M, Capasso A. The potential of graphene coatings as neural interfaces. *Nanoscale Horiz* [Internet]. 2024;9(3):384–406. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1039/d3nh00461a>
3. Moschetta M, Lee J-Y, Rodrigues J, Podestà A, Varvicchio O, Son J, et al. Hydrogenated graphene improves neuronal network maturation and excitatory transmission. *Adv Biol (Weinh)* [Internet]. 2021;5(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/adbi.202000177>

Desarrollo de diferentes estrategias de terapia génica para el tratamiento de las encefalopatías mitocondriales

S. Martínez Souna¹, **P. Ruiz López**¹, **E. Barriocanal-Casado**^{1,2}, **P. González-García**^{1,2}, **C.J. Venegas Maldonado**^{1,2}, **S. López-Herrador**^{1,2}, **J. Corral-Sarasa**^{1,2}, **M.E. Díaz-Casado**^{1,2}, **L.C. López**^{1,2}, **L. Jiménez Sánchez**^{1,2}

1. Dpto. Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España.
2. Instituto de Investigación Biosanitaria (IBS.Granada) España.

En los últimos años, el uso de terapias génicas para el tratamiento de enfermedades raras monogénicas ha emergido como una prometedora herramienta terapéutica. Las deficiencias primarias de coenzima Q (CoQ), causadas por mutaciones en distintas proteínas implicadas en la síntesis endógena de este lípido, se caracterizan por la presencia de una sintomatología clínica heterogénea, siendo la afectación neurológica uno de los mayores desafíos terapéuticos. Esto se debe a que el tratamiento actual, la suplementación exógena con CoQ, tiene una limitada eficacia debido a su carácter lipofílico y su gran tamaño, lo que compromete su biodisponibilidad.

En el presente estudio empleamos el modelo murino *Coq9*^{R239X}, un modelo *knock-in* que presenta una mutación

homóloga humana en el gen *Coq9*, codificando una proteína truncada, que lleva a una disfunción de la proteína COQ9 y a una profunda disminución de los niveles de CoQ. Como consecuencia, estos ratones presentan alteraciones en la respiración mitocondrial y en la producción de ATP, así como en rutas metabólicas donde CoQ es esencial, como el metabolismo del azufre. Como consecuencia de estas alteraciones los animales desarrollan una encefalopatía esponjiforme en el tronco del encéfalo, con neuroinflamación y neurodegeneración severa, que lleva a la muerte prematura de los animales entre los 3 y 6 meses de edad.

El presente trabajo evalúa la eficacia de diferentes estrategias de terapia génica *in vivo*, utilizando distintos serotipos de vectores adenovirales (AAV). El serotipo AAV9 fue administrado de manera sistémica, y aunque mejoró los niveles de CoQ9 en algunos órganos, fue incapaz de corregir las alteraciones metabólicas en órganos esenciales en este modelo como el cerebro y en el riñón. Para solventar este problema, se administró este serotipo a través de la vena facial en estadio P0, momento en el que la barrera hematoencefálica aún no está desarrollada, lo que permitió corregir, al menos parcialmente, la expresión de CoQ9 en cerebro. Para intentar mejorar los efectos a nivel cerebral, se usó un vector adenoviral con tropismo a cerebro (AAV9P31), que tras la administración sistémica aumentó de manera significativa la síntesis de CoQ9 en cerebro, disminuyó la acumulación tóxica de DMQ9 y corrigió la expresión de otras proteínas implicadas en la ruta biosintética de este lípido. Esta mejora metabólica se acompaña de una mejora fenotípica, evaluada a través de distintas pruebas motoras como beam balance y pole test.

Estos resultados sientan las bases para el desarrollo de una terapia génica para el tratamiento de enfermedades mitocondriales que afectan mayoritariamente al sistema nervioso central.

Referencias

1. González-García P, Díaz-Casado ME, Hidalgo-Gutiérrez A, Jiménez-Sánchez L, Bakkali M, Barriocanal-Casado E, et al. The Q-junction and the inflammatory response are critical pathological and therapeutic factors in CoQ deficiency. *Redox Biol* [Internet]. 2022;55(102403):102403. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2022.102403>
2. Hidalgo-Gutiérrez A, Barriocanal-Casado E, Bakkali M, Díaz-Casado ME, Sánchez-Maldonado L, Romero M, et al. β -RA reduces DMQ/CoQ ratio and rescues the encephalopathic phenotype in Coq9 R239X mice. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2019;11(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15252/emmm.201809466>

Papel de las vesículas extracelulares de la microglía en la detoxificación de manganeso

F.A. Membrive-Jiménez¹, A. Cornet-Gómez², A.I. Sánchez-Castillo¹, M. Bramini¹, V.E. Neubrand¹, M.A. Cuadros¹, J.L. Marín-Teva^{1,3}, D. Martín-Oliva¹, A. Osuna², M.R. Sepúlveda^{1,3}

1. Dpto. Biología Celular, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, España.
2. Dpto. Parasitología, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, España.
3. Instituto de Neurociencias Federico Olóriz, Universidad de Granada, España.

Las células de la microglía juegan un papel esencial en la defensa y mantenimiento del sistema nervioso central, siendo capaces de responder a una gran variedad de estímulos mediante la liberación de moléculas involucradas en la comunicación intercelular. Recientemente, se ha mostrado que la microglía puede liberar vesículas extracelulares (VE), pero aún no se conocen en detalle los mecanismos implicados en su biogénesis ni los posibles efectos en células diana.

En este trabajo se ha analizado la producción de VE tras la sobreexposición de la microglía a manganeso, un elemento traza esencial como cofactor de muchas enzimas pero cuya toxicidad induce manganismo, una patología que comparte síntomas con la enfermedad de Parkinson. Para ello, cultivos *in vitro* de células microgliales se expusieron a una concentración tóxica de manganeso y se aislaron las VE de los sobrenadantes, usando como controles las VE aisladas de cultivos sin la exposición. Análisis mediante microscopía electrónica de transmisión y dispersión

dinámica de luz mostraron dos poblaciones de VE microgliales con diferentes tamaños cuya cantidad se incrementó con el estímulo de manganeso. Mediante microscopía electrónica de barrido y espectroscopia de rayos X, se observó un alto contenido de manganeso en las VE obtenidas tras la sobreexposición a manganeso respecto a las obtenidas de cultivos controles. Además, se estudió el efecto de estas VE en cultivos controles de microglía. Mientras que la incubación con las VE control no afectó a la viabilidad celular, las VE cargadas de manganeso mostraron un efecto citotóxico significativo en otras células microgliales. Estos datos sugieren el papel de las VE en la detoxificación de manganeso en la microglía y su posible participación en la propagación de la toxicidad en el tejido nervioso.

Palabras clave: microglía, cerebro, vesículas, manganeso

Interacciones biológicas de materiales basados en grafeno con células gliales

C. Mòdol Solé¹, A.I. Sánchez-Castillo¹, M. Ortega Martínez¹, N. Pérez Torres², M.R. Sepúlveda¹, E. Vázquez Fernández-Pacheco³, V.E. Neubrand¹, M. Bramini¹

1 Universidad de Granada, España.

2. Poundbury Cancer Institute, Dorchester, United Kingdom.

3. Universidad de Castilla La Mancha, España

La microglía, conocida por su importante versatilidad funcional y morfológica, sigue siendo en gran medida inexploradas en muchos aspectos del cerebro y el sistema nervioso central.

Este estudio se centra en la interacción de la microglía con el grafeno, un prometedor nanomaterial cuya biocompatibilidad con neuronas y astrocitos ya se ha establecido. Se expusieron células microgliales a óxido de grafeno (GO) y a grafeno de pocas capas (FLG).

Los resultados mostraron que la microglía internaliza el GO y que estos materiales son fagocitados principalmente por estas células, no por los astrocitos. Asimismo, la morfología celular con GO a diferentes concentraciones y FLG a baja concentración no cambia, mientras que con FLG a alta concentración aumenta la circularidad pero no el área celular. Estos hallazgos sugieren que los derivados del grafeno son prometedores para aplicaciones biomédicas, consolidando su uso en neurociencia y medicina regenerativa. Dado que el grafeno no induce una respuesta inflamatoria significativa en la microglía y es fagocitado eficientemente, es crucial optimizar su diseño y selección para aplicaciones biomédicas específicas.

Palabras clave: Grafeno, microglía, astrocitos, internalización, bionano-interacciones

Consecuencias bioquímicas de la exposición temprana a alcohol: influencia de la suplementación dietética con ácido fólico y selenio para revertir el balance oxidativo

I. Molero Beato^{1,3}, C. Lara Santana^{1,2}, T. Aparicio-Mescua², I. Morón Henche², C.M. Cendán Martínez⁴, O. López Guarnido³

1. Instituto de Neurociencias de la Universidad de Granada "Federico Olóriz", Granada, España.

2. Dpto. Psicobiología de la Universidad de Granada, Granada, España.

3 Dpto. Medicina Legal, Ciencias Forenses y Toxicología de la Universidad de Granada.

4. Dpto. Farmacología de la Universidad de Granada

La exposición temprana al alcohol (EPA) y el consumo excesivo episódico (EEAC) representan riesgos importantes, especialmente en la gestación y adolescencia, al alterar el metabolismo del estrés oxidativo. El alcohol actúa como prooxidante, promoviendo especies reactivas de oxígeno (ROS) y disminuyendo la capacidad de degradarlas, lo que incrementa el estrés oxidativo. Estas alteraciones están relacionadas con desnutrición debido a cambios en la

absorción de micronutrientes esenciales como el ácido fólico (FA) y el selenio (Se), clave para el equilibrio. La enzima paraoxonasa (PON1), vinculada a la defensa antioxidante, desempeña un papel crucial al degradar fosfolípidos oxidados. Sin embargo, su actividad disminuida se ha asociado con enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, pero su relación con EPA, EEAC y dietas suplementadas con FA y/o se sigue sin explorar.

Este estudio busca evaluar el impacto de estas suplementaciones en la actividad antioxidante (PON1, además de LAC, ARE, GR y GPx) en madres expuestas al alcohol y su descendencia. Se realiza un protocolo de consumo de alcohol en crías, diferenciando los grupos controles de los grupos cuya madre ha sido expuesta al tóxico el día 8 de gestación. Las crías son divididas en grupos con suplementación dietética FA, FA+Se y control. Se realizan procedimientos de extracción de sangre y el posterior análisis de actividad enzimática mediante espectrofotómetro. Los grupos de crías, cuyas dietas han sido suplementadas con FA+Se experimentan un reducido consumo de alcohol y una mayor actividad antioxidante de las enzimas implicadas y medidas en comparación con el grupo de dieta sin suplemento. La dieta antioxidante supone la merma de la conducta de consumo de alcohol y una reducción de consecuencias bioquímicas negativas como es el estrés oxidativo, mediado por la actividad de las enzimas implicadas.

Palabras clave: enzimas, comportamiento, alcohol, antioxidantes, paraoxonasa

Referencias

1. Ojeda L, Nogales F, Murillo L, Carreras O. The role of folic acid and selenium against oxidative damage from ethanol in early life programming: a review. *Biochemistry and Cell Biology* 2018;96(2):178–188.
2. Ruiz-Leyva L, Salguero A, Moron I, Portillo-Salido E, Miguel Cendan C, Marcos Pautassi R. Sigma-1 antagonism inhibits binge ethanol drinking at adolescence. *Drug Alcohol Depend* 2020;215:108214.
3. Marengo L, Fabio MC, Bernal IS, Salguero A, Molina JC, Moron I, et al. Folate administration ameliorates neurobehavioral effects of prenatal ethanol exposure. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2023;49(1):63–75.

Desregulación epigenética por alcohol en la adolescencia: alteraciones en la expresión de microARNs en el núcleo accumbens de ratas Wistar

A. Pérez-Estrade¹, F. Gámiz¹, M. Gallo¹, R. García-Rodríguez¹

1. Instituto de neurociencias Universidad de Granada, Granada, España

La adolescencia es un período tardío del desarrollo caracterizado por una profunda reorganización de las redes cerebrales, en la cual los mecanismos epigenéticos desempeñan un papel fundamental ^(1,2). Este proceso de remodelación cerebral se asocia con un comportamiento peculiar, marcado por la búsqueda de novedades y la participación en actividades de riesgo lo que conlleva una mayor susceptibilidad al estrés. Por ello, la adolescencia representa un período posnatal vulnerable, ya que los efectos perjudiciales de distintas conductas de riesgo, como el consumo de alcohol, constituyen un grave problema de salud pública a nivel mundial.

Se ha propuesto que la exposición al alcohol durante la adolescencia interfiere con los mecanismos epigenéticos mediados por microARNs no codificantes (miARNs) y que esta desregulación podría contribuir en la alteración de la maduración y actividad de distintas áreas cerebrales, tanto a corto como a largo plazo⁽³⁾.

Así, en el presente trabajo nos centramos en analizar, en ratas, el efecto de la administración de alcohol durante la adolescencia sobre la expresión de miARNs en el Núcleo Accumbens (NAcb), como punto clave del circuito de recompensa y por tanto esencial para comprender el origen de distintas conductas de riesgo. Llevamos a cabo un procedimiento de exposición a etanol o salino durante la adolescencia (grupos AIE y AIS respectivamente) en ratas Wistar macho. Una parte de los animales fueron sacrificados durante la adolescencia y otros fueron mantenidos hasta la adultez, así se evaluaron tanto los efectos a corto como a largo plazo del etanol administrado en la adolescencia. Para ello se realizó un análisis de los miARNs diferencialmente expresados en el NAcb. Se utilizaron las bases de datos

de miRDB, que proporciona predicciones sobre los genes diana regulados por estos miRNA, y la David Bioinformatics, que facilita el análisis funcional de genes, ofreciendo herramientas para enriquecer conjuntos de genes mediante análisis de ontología génica (GO) y vías de señalización. El análisis GO realizado clasifica los genes en tres categorías principales: Procesos Biológicos (BP), Componentes Celulares (CC) y Funciones Moleculares (MF). Se espera que los resultados de este estudio muestren cambios significativos en la expresión de miRNAs tras la administración de etanol durante la adolescencia, así estos hallazgos sugerirían que la exposición al etanol en la adolescencia puede alterar de forma persistente la regulación del NAc, impactando potencialmente en la función de los circuitos de recompensa en la adultez. Este enfoque nos permitirá comprender mejor ciertos procesos neurobiológicos con posibles implicaciones en la vulnerabilidad a trastornos relacionados con la recompensa y la adicción en la adultez.

Palabras clave: microRNA, núcleo accumbens, adolescentes, adultos, alcohol

Referencias

1. Vázquez-Ágredos A, Gámiz F, Gallo M. MicroRNA regulation of the environmental impact on adolescent neurobehavioral development: A systematic review. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2022;16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2022.956609>
2. Vázquez-Ágredos A, Rovira P, Gutiérrez B, Gámiz F, Gallo M. Identification of differentially expressed MicroRNAs in the rat hippocampus during adolescence through an epigenome-wide analysis. *Dev Neurosci* [Internet]. 2024;46(6):401–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000538168>
3. Vázquez-Ágredos A, Valero M, Aparicio-Mescua T, García-Rodríguez R, Gámiz F, Gallo M. Adolescent alcohol exposure modifies adult anxiety-like behavior and amygdala sensitivity to alcohol in rats: Increased c-Fos activity and sex-dependent microRNA-182 expression. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2024;238(173741):173741. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2024.173741>

Análisis mediante imagen por resonancia magnética nuclear (MRI) de un modelo de artritis reumatoide en roedores

A.G. Puerto-Moya¹, M.Á. Huerta^{1,2}, A. Rickert¹, B. Yagüe-Jimenez^{3,4}, A. Artacho-Cordón^{1,2}, E.J. Cobos^{1,2}, F. Ruiz Nieto^{1,2}

1. Dpto. Farmacología e Instituto de Neurociencias de la Universidad de Granada, España.
2. Instituto de Investigación Biosanitaria (IBS.Granada), España.
3. Dpto. Psicobiología de la Universidad de Granada, España.
4. Centro de instrumentación científica de la Universidad de Granada, España.

La artritis reumatoide (AR) es una patología autoinmune (etiología desconocida) que se vincula con inflamación articular crónica. Genera manifestaciones extraarticulares, dificultando el diagnóstico diferencial con respecto a otras patologías autoinmunes. Cursa con dolor incapacitante, similar al dolor neuropático, que puede darse antes de la inflamación (o mantenerse tras su control).

El tratamiento se basa en el uso crónico de Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAMEs) y el uso agudo de antiinflamatorios para el dolor. El FAME de primera línea es el metotrexato (MTX), análogo del ácido fólico sin un claro mecanismo de acción. Por ello, introducimos el MTX en nuestro estudio.

Empleamos un modelo de AR en ratas Wistar: artritis inducida por colágeno (CIA, siglas en inglés). Se induce con una inyección intradérmica en la base de la cola (solución de colágeno bovino tipo II y adyuvante completo de Freund). Mediante diversos test, corroboramos que es un buen modelo para esta patología; reproduce con bastante similitud la enfermedad humana: aparición de dolor, pérdida de funcionalidad articular e inflamación. Destacar que se da una temporalidad dolor-inflamación similar a la humana.

Dentro de los criterios diagnósticos en pacientes, una de las técnicas más importantes es la imagen por resonancia

magnética (MRI). Evaluamos la intensidad en mapas de T2 (milisegundos), que se ha mostrado capaz de detectar cambios relacionados con aumento de agua libre (edema), descenso de proteoglicanos y con fibras de colágeno desorganizadas. Por lo tanto, la intensidad de T2 es un buen parámetro para la evaluación de la degeneración del cartílago. Hemos analizado 3 planos de la región de interés correspondientes a palma, tobillo y dedos. Cuyos resultados expresados mediante la media (μ) y el error estándar de la media (SEM) son:

- Tobillo: SHAM ($\mu=25.53\text{ms}$; SEM=2.54), CIA-SALINO ($\mu=41\text{ms}$; SEM=0.72) y CIA-MTX ($\mu=30.59\text{ms}$; SEM=2.26). Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo SHAM y CIA-SALINO.
- Palma: SHAM ($\mu=27.7\text{ms}$; SEM=1.36), CIA-SALINO ($\mu=52.63\text{ms}$; SEM=1.3) y CIA-MTX ($\mu=24.29\text{ms}$; SEM=1.14). Diferencias significativas entre el grupo SHAM y CIA-SALINO y el grupo CIA-SALINO y CIA-MTX.
- Dedos: SHAM ($\mu=25.37\text{ms}$; SEM=0.87), CIA-SALINO ($\mu=48.88\text{ms}$; SEM=1.37) y CIA-MTX ($\mu=28.77\text{ms}$; SEM=2.76). Diferencias significativas entre el grupo SHAM y CIA-SALINO y el grupo CIA-SALINO y CIA-MTX.

Estos resultados se relacionan muy bien con los resultados de inflamación obtenidos por calibre, confirmando que el MTX es un tratamiento eficaz para inflamación. Sin embargo, los resultados del test de dolor de von Frey método Up and Down, muestran que el MTX sigue un desarrollo similar al CIA-SALINO y manifiesta una leve mejora no significativa en los últimos días de estudio. En cambio, al evaluar este fármaco con un test de funcionalidad (Burrowing) los resultados son más alentadores: el MTX es capaz de producir una mejora significativa.

Reafirmamos que las técnicas de MRI son una gran opción para la evaluación de la inflamación y el daño articular de forma no invasiva, además de permitir una comparativa entre fármacos. Es necesario investigar más sobre esta patología, ya que como se observa, el control de la inflamación no implica el control del dolor.

Palabras clave: artritis reumatoide, artritis inducida por colágeno, inflamación, imagen por resonancia magnética, dolor

Optimización de un modelo murino de endometriosis para la evaluación del dolor y nuevas terapias analgésicas

P. Quero^{1,2,3}, R. González-Cano^{1,2,3}, M.A. Tejada^{1,2,3}

1. Dpto. Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España.
2. Instituto de Neurociencias, Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Granada, España.
- 3 Instituto de Investigaciones Biosanitarias (IBS. GRANADA), España.

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a millones de mujeres en todo el mundo, caracterizada principalmente por dolor pélvico crónico. A pesar de su alta prevalencia, no existe un tratamiento curativo y las opciones actuales para el manejo del dolor son limitadas debido a su ineficacia o a los efectos secundarios significativos, lo que restringe su uso prolongado. Uno de los mayores desafíos para el desarrollo de nuevas terapias es la falta de modelos preclínicos que imiten con precisión la fisiopatología y los síntomas de dolor de la enfermedad.

Este estudio optimizó un modelo murino de endometriosis mediante la implantación intraperitoneal de tejido endometrial de ratonas donantes en receptoras no tratadas. Este enfoque busca replicar las alteraciones fisiológicas y conductuales observadas en mujeres con endometriosis, como el desarrollo de lesiones, cambios en la inervación y la manifestación de dolor crónico. Para mejorar la evaluación del dolor, se utilizaron pruebas conductuales tradicionales junto con metodologías innovadoras, incluido el análisis automatizado basado en inteligencia artificial. Además de las pruebas convencionales centradas en reflejos, se incluyeron estudios de cambios posturales, expresiones faciales y actividad locomotora espontánea. Esto permitió una evaluación más completa y traslacional del comportamiento relacionado con el dolor.

Un objetivo clave de este trabajo es evaluar el potencial analgésico de los antagonistas de sigma-1 en el dolor asociado con la endometriosis. Estos fármacos han mostrado eficacia en modelos de dolor neuropático y visceral sin los efectos adversos de los opioides, posicionándolos como una alternativa terapéutica prometedora. En este modelo murino, se estudia su capacidad para reducir el dolor y se explora su mecanismo de acción, incluidas las interacciones con el sistema inmunitario y las fibras sensoriales involucradas en la transmisión del dolor.

Se anticipa que este estudio contribuirá al desarrollo de modelos más representativos de endometriosis y ayudará a identificar nuevas estrategias terapéuticas para el manejo del dolor crónico asociado con la enfermedad. La validación de los antagonistas de sigma-1 como tratamiento analgésico efectivo podría suponer un avance significativo en la mejora de la calidad de vida de las pacientes y en la reducción de la carga socioeconómica de esta condición frecuentemente desatendida.

Palabras clave: endometriosis, dolor crónico, modelo murino, sigma-1, inteligencia artificial

Nanopartículas híbridas biomiméticas: una estrategia innovadora para la detección precoz del glioblastoma multiforme

A. Robles-Fernández^{1,2}, D. Jiménez-Boland^{1,2}, P. Sánchez-Moreno², M. Bramini¹

1. Dpto. Biología Celular, Universidad de Granada, España.

2. Dpto. Física Aplicada, Universidad de Granada, España.

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor glial maligno más frecuente, caracterizado por su alta prevalencia, invasividad y difícil detección precoz. El tratamiento estándar incluye la resección quirúrgica combinada con quimioterapia y radioterapia, aunque la extirpación completa del tumor rara vez es factible. La permeabilidad altamente selectiva de la barrera hematoencefálica (BHE) limita aún más la entrada de agentes terapéuticos en el Sistema Nervioso Central (SNC), reduciendo la eficacia del tratamiento. Cerca del GBM, la BBB adopta un fenotipo aberrante, creando la Barrera Hematoencefálica Tumoral (BBTB), con moléculas receptoras específicas reguladas al alza en las células endoteliales (1). En la última década, las nanopartículas (NPs) han surgido como una herramienta prometedora en biomedicina, en particular las NPs recubiertas de membrana (MC-NPs), que mejoran las interacciones celulares y la bioseguridad imitando entidades biológicas, adoptando la identidad de las membranas celulares incorporadas (2). Este estudio introduce un diseño híbrido de MC-NPs, utilizando membranas de microglía humana y de células de GBM como recubrimientos de NPs lipídicas sólidas (SLNs) que encapsulan temozolomida (TMZ), el principal fármaco quimioterapéutico para GBM. Este enfoque híbrido combina la «focalización homotípica» con ligandos de membrana microglial que interactúan con receptores sobreexpresados en células endoteliales BBTB, mejorando la administración del fármaco a las células GBM. Se optimizó la síntesis de NP utilizando un núcleo de ácido maslínico (AM) para la encapsulación de TMZ, consiguiendo una alta estabilidad coloidal y una carga eficaz del fármaco. Las membranas celulares se aislaron mediante centrifugación, se caracterizaron y se tiñeron con colorantes fluorescentes basados en lípidos. Se desarrollaron cuatro sistemas de NP: NPs desnudas, NPs recubiertas de GBM (G-NPs), NPs recubiertas de microglía (M-NPs) y NPs recubiertas de híbridos (GM-NPs). El éxito del recubrimiento se confirmó mediante técnicas espectrales y microscópicas. La evaluación biológica de los cuatro sistemas de nanopartículas *in vitro* reveló que las nanopartículas GM lograban una mayor captación en las células del GBM, una activación microglial limitada y una alta permeabilidad a través de la BBB y la BBTB, utilizando un innovador modelo de microfluidos *in vitro*, diseñado para reproducir fielmente el microentorno de la BBB. Los resultados mostraron que las GM-NP mantenían una alta estabilidad y una encapsulación eficaz del fármaco, lo que sugiere una mejor acumulación en las regiones tumorales al tiempo que minimiza la activación neuroinmune y la inflamación. Estos resultados ponen de relieve el potencial de las MC-NP híbridas como sistemas eficaces de administración de fármacos para el tratamiento del GBM, ya que ofrecen una mejor orientación, penetración en el SNC y eficacia terapéutica.

Palabras clave: glioblastoma, nanopartículas, membrana, recubrimiento

Referencias

1. Li S, Zhang J, Yu T, Song G, Ke J, Wang K, et al. Microglia membrane-mediated trans-blood-brain barrier prodrug micelles enhance phagocytosis for glioblastoma chemo-immunotherapy. *J Controlled Release*. 2025 Feb 10;378:932–48.
2. Graván P, Peña-Martín J, de Andrés JL, Pedrosa M, Villegas-Montoya M, Galisteo-González F, et al. Exploring the Impact of Nanoparticle Stealth Coatings in Cancer Models: From PEGylation to Cell Membrane-Coating Nanotechnology. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2024 Jan 17;16(2):2058–74.

Antagonismo del receptor sigma-1 e inhibición de la epóxido hidrolasa soluble: efecto sinérgico en la reducción de la alodinia táctil inducida por capsaicina y por una incisión quirúrgica

M. Robles-Funes^{1,2}, M.C. Ruiz-Cantero³, M. Santos-Caballero^{1,2}, E. Pujol³, J.M. Entrena^{1,2}, A. Artacho-Cordón^{1,2}, M.Á. Huerta^{1,2}, R. González-Cano^{1,2}, S. Vázquez³, E.J. Cobos^{1,2}

1. Dpto. Farmacología e Instituto de Neurociencias, Universidad de Granada, España.
2. Instituto de Investigación Biosanitaria (IBS.Granada), España.
3. Universidad de Barcelona, España.

La alodinia táctil forma parte de la hipersensibilidad sensorial, una faceta característica de diversas condiciones clínicamente relevantes, como el dolor postoperatorio. Tres cuartas partes de los pacientes postquirúrgicos sufren dolor moderado o intenso en el periodo postoperatorio inmediato, a pesar del tratamiento analgésico administrado. Tanto los antagonistas del receptor sigma-1 (S1R) como los inhibidores de la enzima epóxido hidrolasa soluble (sEH) son herramientas farmacológicas prometedoras para el tratamiento del dolor, aunque se desconocen los efectos de su asociación. El objetivo de esta investigación es estudiar los efectos de la inhibición simultánea del S1R y de la sEH.

Para ello se realizaron experimentos en ratones hembra CD-1. Se utilizaron dos modelos experimentales diferentes para inducir la alodinia táctil: la inyección intraplantar de capsaicina (un modelo de sensibilización central) y la laparotomía transversal para simular el dolor postoperatorio. La laparotomía consistió en una incisión horizontal de 1.5 cm, en la piel y en la capa muscular. Todos los fármacos se administraron por vía subcutánea.

Con los resultados, se observó que la asociación de dosis bajas (subterapéuticas) de varios antagonistas del S1R (BD-1063, S1RA y NE-100) con dosis bajas de inhibidores de la sEH (AS2586114, EC-5026 y UB-SCG-54) revirtió sinérgicamente la alodinia táctil inducida por una inyección de capsaicina. Posteriormente, se desarrolló un compuesto dual capaz de unirse en el rango nM a ambas dianas farmacológicas (S1R y sEH) denominado EPB-117. Se comprobó que este pudo abolir la alodinia táctil inducida por capsaicina. En base a estas observaciones, se decidió probar dicho compuesto en un modelo de dolor postoperatorio inducido por una laparotomía transversal, de relevante traslación clínica. Se encontró que el EPB-117 mostró el mismo efecto antialodínico que el observado para el modelo de capsaicina. Los efectos de las asociaciones farmacológicas o del compuesto dual fueron revertidos tanto por el agonista S1R, PRE-084, como por el MS-PPOH, un inhibidor del CYP450 capaz de impedir el efecto de los inhibidores de la sEH, lo que confirma que ambas dianas son necesarias para los efectos antialodínicos inducidos por estas estrategias farmacológicas.

Como conclusión del estudio deducimos que el antagonismo del S1R y la inhibición de la sEH pueden asociarse bien mediante fármacos separados, o bien en un compuesto dual como nueva estrategia para el tratamiento del dolor.

Agradecimientos: Proyectos PID2019-108691RB-I00 y PID2023-150747OB-I00 financiados por MCIN/AEI/10.13039/501100011033/ y por FEDER, Junta de Andalucía (grupo CTS-109) y Fundación La Caixa (CaixaResearch Consolidate 2022-CC22-10176).

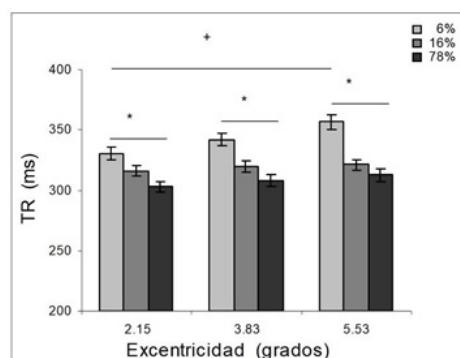
Palabras clave: receptor sigma-1, epóxido hidrolasa soluble, alodinia táctil, sinergia

El patrón de percepción visual de estímulos de diferente contraste y excentricidad no cambia con la edad

J.M. Rodríguez Ferrer¹, J.A. Sáez Moreno¹

1. Instituto de Neurociencias. Universidad de Granada, Granada, España.

La percepción visual de las figuras (estímulos) de nuestro entorno depende de varios factores. De ellos, el principal es el contraste de brillo respecto del fondo en el que están. A mayor contraste mejor son percibidos. No obstante, la posición y excentricidad de los estímulos también influye en la percepción visual de los estímulos que aparecen en el campo visual. La investigación sobre visión y envejecimiento es importante para identificar alteraciones visuales relacionadas con la edad que no son corregidas mediante corrección óptica, para conocer sus mecanismos fisiopatológicos y para el desarrollo de estrategias de intervención que aminoren su impacto en la vida cotidiana de los mayores. En este estudio se ha investigado cómo es el patrón de respuesta en sujetos de diferente edad ante estímulos presentados con diferente contraste frente al fondo, y diferente posición y excentricidad en el campo visual. El estudio se realizó en un grupo de 90 personas con visión normal, la mitad fueron hombres, con edad media de 42,6 años y un rango de edad entre los 19 y los 73 años. Todos fueron informados y dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio. En un monitor, situado 114.5 cm de distancia, se presentó una cruz en su centro. Se presentaron los estímulos (un círculo gris de 0.5 grados de diámetro) en cada una de las 24 posiciones utilizadas, distribuidas en 8 coordenadas polares (0, 45, 90, 135, 180, 225, 270 y 315 grados de campo visual) y en 3 excentricidades (2.15, 3.83 y 5.53 grados de campo visual). En cada posición, el estímulo se presentó durante 100 milisegundos, con contrastes del 6%, 16% y 78% sobre el fondo de pantalla. Los participantes, manteniendo la mirada fija en la cruz situada en el centro del monitor, debían responder apretando el botón de un mando lo más rápido posible a la presentación de los estímulos, midiéndose el tiempo de respuesta de cada estímulo en milisegundos. Como se muestra en la figura (* $P < 0.001$ vs 78% de contraste. + $P < 0.001$ vs 6% de contraste en la excentricidad de 5.53°), los participantes mostraron un patrón de percepción de los estímulos presentados caracterizado por tiempos de respuesta (TR) que se incrementan conforme aumenta la excentricidad y disminuye el contraste. Los estímulos presentados en la excentricidad de 5.53° y al 6% de contraste mostraron los tiempos de respuesta más elevados. Cuando los resultados de los participantes se analizaron agrupados por edad en rangos de 19-29 años, 30-59 y mayores de 60 años se observó el mismo patrón, a excepción de que los tiempos de respuesta aumentaron de manera general con la edad. Conclusiones. El patrón de detección de estímulos que varían en contraste, posición y excentricidad no se altera significativamente con la edad. Además, los resultados muestran que el sistema visual humano detecta y percibe mejor aquellos estímulos que tienen un contraste de brillo elevado frente al del entorno, siendo éste el factor más determinante de los tres estudiados.



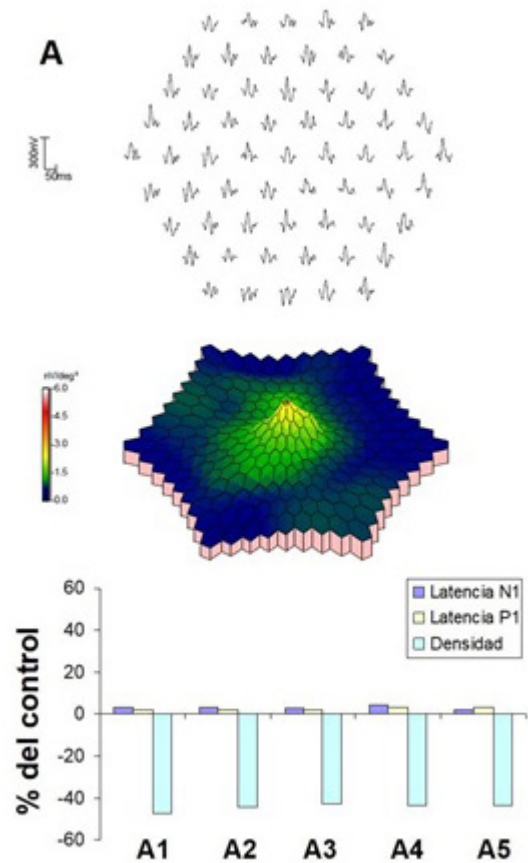
Palabras clave: percepción visual, contraste, excentricidad, edad

Alteraciones retinianas funcionales en pacientes con enfermedades sistémicas autoinmunes tratados con hidroxicloroquina

J.M. Rodríguez Ferrer¹, J.A. Sáez Moreno¹

1. Instituto de Neurociencias. Universidad de Granada, España.

La hidroxicloroquina (HCQ) ha demostrado ser útil para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas, sin embargo, en algunos casos su uso puede provocar una retinopatía por toxicidad y la consecuente pérdida de visión permanente. La toxicidad por HCQ se caracteriza por una maculopatía bilateral con escotomas paracentrales y que, en el examen fundoscópico, presenta un característico anillo de despigmentación del epitelio pigmentario de la retina parafoveal, rodeado por un halo de hiperpigmentación denominada “ojo de buey”. Los daños que se producen en una toxicidad por HCQ establecida son irreversibles, carecen de tratamiento, y pueden continuar empeorando aun cuando se interrumpa el tratamiento. El reconocimiento temprano del efecto tóxico de la HCQ, antes de que aparezca una alteración visible en el fondo de ojo, minimizará en gran medida su progresión y el riesgo de pérdida de la función visual. La electroretinografía multifocal (ERGmf) es especialmente útil para el estudio de la toxicidad por HCQ, ya que permite una evaluación objetiva de la función visual y puede detectar cambios funcionales tempranos en la retina. Determinar las alteraciones en el ERGmf de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas crónicas tratados con hidroxicloroquina. Se han estudiado mediante ERGmf las retinas de 51 pacientes (47 mujeres, edad media \pm error estándar de $48,1 \pm 2,1$ años) tratados con hidroxicloroquina por diversas enfermedades autoinmunes sistémicas como lupus eritematoso sistémico (n=28), síndrome de Sjögren (n=8), artritis reumatoide (n=5), lupus eritematoso discoide (n=4) y otras (n=6). De cada paciente se analizaron los valores de latencia N1 y P1 y de densidad P1 total así como la de los cinco anillos (A1-A5) que componen el registro. Los resultados se compararon con un grupo control de 17 retinas sanas de 11 sujetos (7 mujeres, edad media \pm error estándar de $45,3 \pm 2,7$ años). Todos los participantes dieron su consentimiento para la realización del presente estudio. Los valores de latencia N1 y P1 obtenidos en el grupo de pacientes fueron similares al grupo control. En cambio, la densidad eléctrica P1 fue significativamente inferior ($P < 0.001$) al grupo control, tanto la total como la de todos los anillos. Respecto del grupo control, la densidad total fue del 40,9 % y la de los anillos osciló entre el 43,7 % del anillo 1 y el 34,7 % en el anillo 5. Atendiendo a la distribución de estas disminuciones o pérdidas de la densidad eléctrica P1 por cada anillo y en cada retina, se identificaron 4 patrones de pérdida de densidad: generalizado (se muestra en la figura y consiste en una disminución similar de la amplitud de todas las ondas registradas y en todos los anillos A1-A5; 54,4 % de los casos), central (disminución mayor en el anillo 1; 20,8 %), parafoveal (disminución mayor en el anillo 2; 16,8 %) y pericentral (disminución mayor en el anillo 5; 7,9 %). Conclusiones. Los pacientes estudiados presentaron como característica común valores de densidad eléctrica disminuidos. En el conjunto de pacientes predominó un patrón de densidad disminuida en todos los anillos del ERGmf.



Palabras clave: electroretinograma multifocal, retina, hidroxicloroquina, onda P1, onda N1

Papel de los pericitos en la fisiología y en la patología del sistema nervioso central

A. Rodríguez Leal^{1,2}, I. Forte-Lago², G. Robledo Pérez², E. González-Rey²

1. Universidad de Granada, España. 2.
2. Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra -CSIC, Granada, España.

La barrera hematoencefálica, o Blood-Brain Barrier en inglés (BBB), es una barrera física que separa la circulación sanguínea sistémica de la circulación del sistema nervioso central (CNS por las siglas de Central Nervous System en inglés), siendo esencial para el mantenimiento de la homeostasis de este sistema. Presenta una baja permeabilidad debida a su alto grado de selectividad, así como uniones estrechas entre sus componentes. Forma parte de la unidad neurovascular o neurovascular unit en inglés (NVU) y se compone principalmente de vasos sanguíneos de bajo calibre, las células endoteliales que los conforman, astrocitos, pericitos y una matriz extracelular.

Los pericitos son células similares a las células musculares lisas y en la NVU se encargan de recubrir parcialmente los vasos que conforman la BBB. Presentan forma estrellada y capacidades pluripotentes, así como participan en la regulación del flujo sanguíneo que llega al CNS mediante la dilatación o la contracción de arteriolas, capilares y vénulas. Además, regulan respuestas inflamatorias y de reparación de la BBB, influyendo en su homeostasis. A pesar de ello, continúan siendo un tipo celular poco estudiado, con funciones y características poco descritas, lo que ha generado un amplio y activo debate en la comunidad científica.

Este trabajo busca sintetizar y contrastar la información actual sobre los pericitos, proporcionando un marco de referencia para posibles futuras investigaciones, y destacando principalmente su papel tanto en la fisiología del CNS como en el desarrollo de patologías en este sistema. Asimismo, pretende visibilizar su importancia no solo en la microvasculatura del CNS, sino en todo el organismo, subrayando la necesidad de un estudio más extenso en este campo.

Palabras clave: pericitos, SNC, BBB, neuroinflamación, NVU

Referencias

1. Li S, Zhang J, Yu T, Song G, Ke J, Wang K, et al. Microglia membrane-mediated trans-blood-brain barrier prodrug micelles enhance phagocytosis for glioblastoma chemo-immunotherapy. *J Controlled Release*. 2025 Feb 10;378:932–48.
2. Graván P, Peña-Martín J, de Andrés JL, Pedrosa M, Villegas-Montoya M, Galisteo-González F, et al. Exploring the Impact of Nanoparticle Stealth Coatings in Cancer Models: From PEGylation to Cell Membrane-Coating Nanotechnology. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2024 Jan 17;16(2):2058–74.

Evaluación del efecto terapéutico de la N-acetilglucosamina en la deficiencia primaria de CoQ

P. Ruiz López¹, S. Martínez Souna¹, P. González-García^{1,2}, C. J. Venegas Maldonado^{1,2}, S. López-Herrador^{1,2}, J. Corral-Sarasa^{1,2}, M.E. Díaz-Casado^{1,2}, L.C. López^{1,2}, L. Jiménez Sánchez^{1,2}

1. Dpto. Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España.
2. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. Granada, España.

La N-acetilglucosamina (NAG) es un aminoazúcar derivado de la glucosa que juega un papel crucial en la señalización celular, las interacciones célula-célula y la integridad de las membranas celulares. Además, participa en la N-glicosilación proteica, lo que resulta esencial para procesos como el plegamiento, la interacción molecular o la degradación proteica. Las alteraciones en los procesos de glicosilación se han relacionado con los procesos de neuroinflamación descritos en enfermedades como el Alzheimer, la Esclerosis Múltiple o el Parkinson.

En nuestro grupo de investigación, estudios previos de metabolómica han identificado una marcada disminución en los niveles de NAG en el cerebro de animales con deficiencias primarias en CoQ como consecuencia de una mutación en la proteína COQ9. Este modelo animal presenta alteraciones en la respiración mitocondrial y en la producción de ATP, desencadenando una encefalopatía espongiiforme en el tronco del encéfalo, acompañada por una astrogliosis y una microgliosis reactiva severa. Estas alteraciones hacen que sufran parálisis de las extremidades traseras y la muerte prematura de los animales entre los 3 y 6 meses de edad.

El presente estudio trata de describir el desarrollo temporal de los procesos de inflamación y desmielinización en el modelo Coq9R239X, con el objetivo de identificar el inicio de las alteraciones morfológicas y estructurales descritas en este. Además, evalúa el efecto terapéutico de la administración exógena de NAG (1mg/ml) sobre los procesos de mielinización y neuroinflamación.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el inicio de la neuroinflamación en el modelo murino Coq9R239X es anterior a las primeras alteraciones motoras. Además, de astrogliosis y microgliosis, se identificó un proceso de desmielinización severa, junto a un aumento en el número de precursores oligodendrocitarios (OPCs) para intentar compensar la falta de mielina. Sin embargo, este proceso compensatorio es insuficiente para compensar el daño metabólico, y a los tres meses de edad, la desmielinización es ya muy acusada. La administración de NAG, aunque fue insuficiente para producir una mejora en los procesos de mielinización, produjo un importante efecto antiinflamatorio disminuyendo distintas proteínas proinflamatorias. Estos efectos se acompañaron de una mejora en la actuación en los test de evaluación motora, pero fueron insuficientes para producir un aumento de la supervivencia de estos animales. De manera que, aunque la administración de NAG provocó un potente efecto antiinflamatorio en el tronco del encéfalo, éste fue insuficiente para mejorar la supervivencia de los animales con deficiencia primaria en CoQ.

Palabras clave: neuroinflamación, astrogliosis, microgliosis, antiinflamatorio

Referencias

1. Sy, M., Newton, B.L., Pawling, J. et al. N-acetylglucosamine inhibits inflammation and neurodegeneration markers in multiple sclerosis: a mechanistic trial. *J Neuroinflammation* (2023); 20, 209 . <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02893-9>.
2. I. Nagaoka, M. Igarashi, J. Hua, Y. Ju, S. Yomogida, K. Sakamoto, Recent aspects of the anti-inflammatory actions of glucosamine, *Carbohydrate Polymers*, (2011), Volume 84, Issue 2, Pages 825-830, ISSN 0144-8617, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.04.007>.

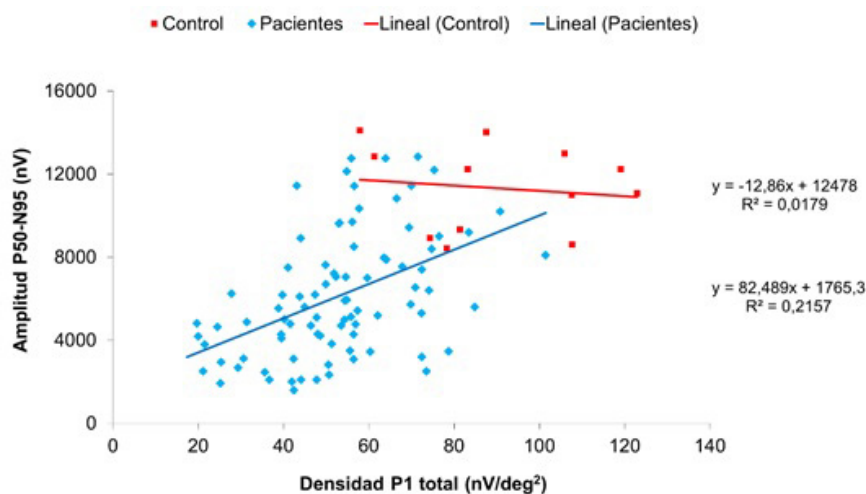
El electroretinograma patrón y multifocal evidencian las alteraciones retinianas en pacientes de enfermedades autoinmunes tratados con hidroxicloroquina

J.A. Sáez Moreno¹, J.M. Rodríguez Ferrer¹

¹ Instituto de Neurociencias. Universidad de Granada, España.

Las enfermedades autoinmunes del tejido conjuntivo, como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide, son tratadas habitualmente con hidroxicloroquina (HCQ). Tanto estas enfermedades como la HCQ pueden producir cambios en la actividad electrofisiológica de la retina. La retinopatía por HCQ es una patología que, aunque afecta a un número pequeño de las personas tratadas con este fármaco, tiene la importancia de que las alteraciones maculares que produce son permanentes. En la actualidad, la retinopatía por HCQ no tiene tratamiento y la única actividad terapéutica es la retirada del fármaco. Una vez instaurada la retinopatía, el cese de la administración de HCQ no conlleva mejoría y en algunos pacientes el deterioro visual puede seguir avanzando durante un año o más. Por ello, la detección precoz de la retinopatía por HCQ, cuando las alteraciones retinianas pueden ser reversibles, es fundamental y constituye un reto actual de la medicina. Estudiar las alteraciones funcionales electrofisiológicas de la retina externa e interna en pacientes tratados con HCQ. El estudio se realizó en un grupo de 11 sujetos normales (7 mujeres, edad media \pm error estándar de 45,3 \pm 2,7 años) y 51 pacientes (47 mujeres, edad media \pm error estándar

de 48,1±2,1 años). En todos ellos se realizó un electroretinograma patrón para el análisis de la retina interna y un electroretinograma multifocal para la retina externa. En el electroretinograma patrón se midió la latencia y amplitud del componente formado por las ondas P50 y N95. En cada electroretinograma multifocal se obtuvieron 61 respuestas agrupadas en 5 anillos concéntricos. Se analizaron las latencias de las ondas N1 y P1 y las densidades totales de la onda P1 y las de cada anillo. Todos los participantes dieron su consentimiento para la realización del presente estudio. En el electroretinograma patrón no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en los valores de latencia P50. En cambio, la amplitud P50-N95 del grupo de pacientes fue significativamente inferior ($p < 0,001$) al grupo control, siendo un 54,4 % del mismo. En el electroretinograma multifocal, los valores de latencia N1 y P1 fueron similares en ambos grupos. En cambio, la densidad total P1 de los pacientes fue significativamente inferior ($p < 0,001$) al grupo control, siendo un 59,1 % del mismo. Como se muestra en la figura, en el grupo control no se encontró correlación entre la amplitud P50-N95 y la densidad total P1 ($y = -12,86x + 12478$; $R^2 = 0,0179$). En cambio en el grupo de pacientes se encontró una correlación positiva ($y = 82,489x + 1765,3$; $R^2 = 0,2157$). Se obtuvieron correlaciones parecidas con todos los anillos del electroretinograma multifocal. Conclusión. Los resultados muestran que los pacientes estudiados presentan alteraciones electrofisiológicas correlacionadas tanto en el electroretinograma patrón como en el multifocal. Estos datos muestran la existencia de alteraciones funcionales en la retina externa e interna de dichos pacientes.



Palabras clave: electroretinograma, hidroxicloroquina, enfermedades autoinmunes, retina

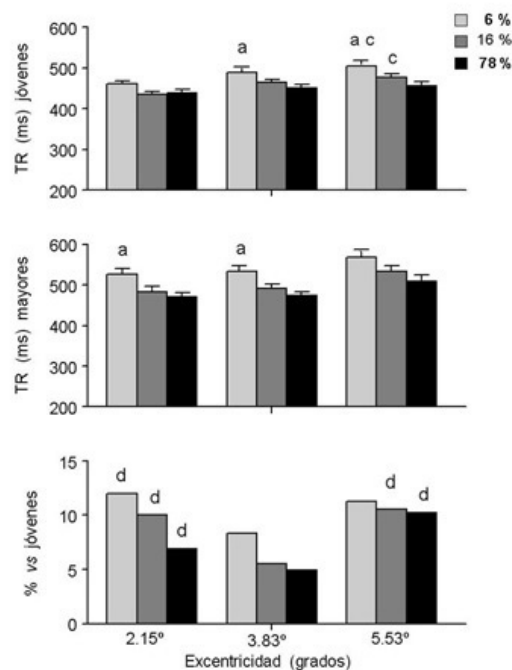
Percepción del contraste en el envejecimiento

J.A. Sáez Moreno¹, J.M. Rodríguez Ferrer¹

1. Instituto de Neurociencias. Universidad de Granada, España.

Las capacidades cognitivas humanas son el resultado de un proceso de desarrollo que ocurre principalmente en las primeras décadas de la vida y dependen de la maduración y refinamiento de circuitos cerebrales específicos. El envejecimiento normal altera la actividad de estos circuitos y determina el deterioro de los procesos cognitivos asociados. Este deterioro relacionado con la edad es especialmente significativo a partir de los 60 años, aun cuando para determinados procesos comienza ya en la tercera o cuarta década de la vida, como es el caso de la memoria. Los sistemas periféricos y centrales implicados en la percepción visual también son afectados por el envejecimiento, tanto en el número de neuronas que los componen como en los circuitos que éstas establecen. En el presente estudio se ha investigado cómo efectos el envejecimiento afecta a determinados aspectos de la percepción visual. El estudio se llevó a cabo en un grupo de 30 personas jóvenes con edad media de 20 años y en otro de 30 personas mayores con una edad media de 65 años. Todos fueron informados y dieron su consentimiento por escrito para participar

en el estudio. En un monitor, situado 114.5 cm de distancia, se presentaron los estímulos (círculos y cuadrados grises de 0.5 grados de diámetro o de lado) de forma secuencial para cada una de las 24 posiciones utilizadas, distribuidas en 8 coordenadas polares y 3 excentricidades. En cada posición, el estímulo se mostró durante 100 milisegundos, con 3 niveles de contraste comparado con el fondo de la pantalla (6%, 16% y 78%). Los sujetos debían responder, manteniendo la mirada fija en la cruz situada en el centro del monitor, apretando el botón de un mando lo más rápido posible a la aparición sólo de los cuadrados. Los movimientos oculares horizontales y verticales se detectaron mediante 4 electrodos de superficie, situados en los bordes orbitales. Como se muestra en la figura (aP < 0.001 vs 78% de contraste. bP < 0.001 vs 16% de contraste. cP < 0.001 vs 6% de contraste en la excentricidad de 2.15°. dP = 0.005 vs adultos jóvenes), en ambos grupos de edad, los tiempos de respuesta (TR) se incrementaron conforme aumentó la excentricidad y disminuyó el contraste. Los estímulos presentados a 5.53° de excentricidad y contraste del 6% mostraron los tiempos de respuesta más elevados. Con el menor contraste utilizado, los tiempos de respuesta aumentaron conforme aumentó la excentricidad en mayor grado que en los contrastes del 16% y 78%, donde las diferencias en las tres excentricidades fueron en la mayoría de los casos no significativas. En comparación con los jóvenes, las personas mayores mostraron tiempos de respuesta más elevados en todos los estímulos y especialmente en los de menor contraste (6%). Conclusiones. Los resultados muestran que el envejecimiento no altera significativamente el patrón general de respuesta de los estímulos utilizados. En cambio, las personas mayores muestran un aumento del tiempo de respuesta y una disminución de la percepción del contraste.



Palabras clave: electroretinograma, hidroxiclороquina, enfermedades autoinmunes, retina

Cambios morfológicos y captación de anticuerpos por la microglía en enfermedades neurológicas autoinmunes

A.I. Sánchez-Castillo¹, M. R. Sepúlveda¹, M. Alabdullah², A. Rueda García¹, M.A. Cuadros¹, D. Martín-Oliva¹, J.L. Marín-Teva¹, C. Infante Duarte², P. Friedemann², V.E. Neubrand¹

1. Dpto. Biología celular, Universidad de Granada, España,

2. Experimental and Clinical Research Center, Charité, Universitätsmedizin Berlin, German.

En enfermedades neurológicas autoinmunes como la esclerosis múltiple o la neuromielitis óptica (NMO), los autoanticuerpos pueden entrar en el parénquima cerebral a través de una barrera hematoencefálica comprometida, dirigiéndose a sus autoantígenos en el sistema nervioso central. Como la microglía es la primera línea de defensa y posee receptores Fc, es probable que elimine estos anticuerpos entrantes.

Para analizar esta capacidad, incubamos microglía murina primaria de ratones recién nacidos P0-P2 con IgGs de control y anticuerpos dirigidos al canal de agua acuaporina-4 (IgGs AQP-4), altamente expresado en astrocitos e identificado como autoantígeno de la NMO. En este estudio observamos que las IgGs de control, que carecen de antígenos en nuestro cultivo primario, fueron internalizadas a una tasa mayor que las IgGs AQP-4. En condiciones inflamatorias, inducidas por LPS, la captación de IgG aumentó aún más. También examinamos la forma de las células microgliales en estos diferentes entornos experimentales.

En conclusión, nuestro estudio reveló que las IgG no unidas en general pueden ser internalizadas por la microglía, lo que puede inducir cambios morfológicos.

Palabras clave: neuromielitis óptica (NMO), microglía, astrocitos, anticuerpos, Acuaporina-4 (AQP-4)

Neofobia gustativa, circuitos cerebrales y adolescencia

M. Santiago-Torrente¹, R. García-Rodríguez¹, M. Gallo¹, F. Gámiz¹

1. Universidad de Granada, Granada, España

La neofobia, definida como la cautela ante estímulos desconocidos, y su atenuación desempeña un papel fundamental en la adaptación evolutiva de los organismos al favorecer tanto la exploración como la protección frente a posibles riesgos. En el ámbito de los estímulos gustativos, este fenómeno adquiere particular relevancia debido a su influencia en la conducta alimentaria y en la conformación de preferencias nutricionales. Estas son moldeadas por la memoria gustativa que asocia sabores con experiencias previas, determinando así la aceptación o el rechazo de nuevos alimentos y bebidas, con implicaciones significativas para la salud y el desarrollo.

Estudios previos han identificado la participación en este proceso de regiones cerebrales que forman parte de los circuitos de recompensa y emocionales. Así, la actividad del núcleo accumbens (NAcb) parece estar inversamente relacionada con la de la amígdala basolateral (BLA) durante la atenuación de la neofobia⁽¹⁾. Asimismo, investigaciones recientes han demostrado que la actividad metabólica en BLA aumenta durante la familiarización con los sabores, lo que sugiere su papel en la consolidación de la memoria gustativa segura⁽²⁾. La interacción entre estos circuitos está modulada a su vez por la corteza prefrontal medial (mPFC) y cambia a lo largo del desarrollo debido a que su curso de maduración es diferente.

Durante la adolescencia, la respuesta frente a estímulos novedosos se caracteriza por una mayor predisposición a la exploración y la asunción de riesgos en comparación con otras etapas del desarrollo. Este comportamiento favorece la búsqueda de novedades y la adaptación a entornos cambiantes. Sin embargo, esta tendencia exploratoria coexiste con una sensibilidad aumentada a los estímulos aversivos, lo que puede llevar a respuestas más extremas de atracción o rechazo. En el contexto de la neofobia gustativa, los adolescentes pueden requerir más exposiciones a un sabor no palatable para reconocerlo como seguro, en comparación con los adultos, lo que sugiere una regulación diferencial en los mecanismos de memoria, emociones y recompensa.

El presente estudio propone un modelo experimental para analizar la atenuación de la neofobia gustativa ante estímulos novedosos no palatables, en ratas Wistar. Resultados previos indican que los individuos adultos presentan una mayor rapidez en este proceso en comparación con los adolescentes⁽³⁾. Para evaluar estas diferencias entre ratas adolescentes (PND28-42) y adultas (PND90), se empleará una solución de vinagre de manzana (3%) como estímulo novedoso. Se analizarán los patrones de ingesta, así como la actividad neuronal en NAcb, BLA y mPFC, mediante técnicas de inmunohistoquímica. En particular, se evaluará la expresión de la proteína c-Fos como marcador de actividad neuronal en respuesta a los estímulos gustativos.

Este modelo experimental constituye una herramienta valiosa para la investigación de la neofobia a lo largo del desarrollo, además de ofrecer aplicaciones potenciales en el diseño de estrategias nutricionales y educativas

adaptadas a diferentes etapas de la vida. En este sentido, los hallazgos podrían contribuir a nuevas perspectivas en el ámbito de la salud y el comportamiento alimentario.

Palabras clave: Neofobia, amígdala, núcleo accumbens, adolescencia

Referencias

1. Grau-Perales AB, Gallo M. The auditory context-dependent attenuation of taste neophobia depends on D1 dopamine receptor activity in mice. *Behav Brain Res* [Internet]. 2020;391(112687):112687. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112687>
2. Menchén-Márquez S, Banqueri M, Gómez-Chacón B, Arias JL, Gallo M. Increased basolateral amygdala metabolic activity during flavor familiarization: an experimental study. *Behav Brain Funct* [Internet]. 2023;19(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12993-023-00206-x>
3. Gámiz F, Expósito AN, Vázquez-Agredos A, Menchén S, Gallo M. Taste neophobia, latent inhibition of taste aversion and object recognition memory in adolescent rats. *Psicothema* [Internet]. 2023;35(4):423–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7334/psicothema2022.256>

Imagen por resonancia magnética en investigación preclínica: aplicación en neurociencia

B. Yagüe Jiménez^{1,2,3}, A. Fernández Ibáñez^{1,2,3}, D. García Burgos^{2,4}

1. Centro de Instrumentación Científica, Universidad de Granada, España.
2. Dpto. Psicobiología, Facultad de Psicología, Universidad de Granada, España.
3. Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, España.
4. Instituto de Neurociencias Federico Olóriz, Universidad de Granada, España.

La imagen por resonancia magnética (MRI) es una herramienta crucial en la investigación biomédica moderna, permitiendo el análisis detallado y no invasivo de estructuras anatómicas y procesos fisiológicos. Nuestro objetivo es ofrecer un servicio de excelencia para la comunidad científica de Granada, atrayendo recursos que consoliden esta unidad como un polo de referencia en imagen preclínica.

Con este objetivo, se ha adquirido un equipo de 7T con crio-sonda especializada para cerebro de ratón, financiado mediante fondos competitivos europeos por un valor de 1,2M€. A este equipo de alta tecnología se le suma la captación de profesionales capacitados en técnicas avanzadas de MRI (difusión, espectroscopía, relajatividad, entre otras) a través de fondos nacionales, configurando una unidad interdisciplinaria de calidad. Además, para futuras convocatorias, se prevé concurrir para expandir la cartera de servicios y configurar el equipo en técnicas de imagen multimodal.

En apenas 1 año de la nueva configuración de la unidad (tecnología de vanguardia y personal especializado), se han brindado servicios de imagen y/o espectroscopía a más de 10 grupos de investigación de diversas áreas, y empresas en investigación biomédica. Estos estudios se realizan en áreas de especial relevancia clínica, especialmente en el campo de la neuroimagen. La unidad ha logrado visibilidad a nivel nacional e internacional, con presentaciones en congresos especializados y el impulso de nuevas sinergias. Este trabajo ha favorecido el desarrollo y validación de forma no invasiva de innovadoras herramientas terapéuticas, siendo estas fácilmente trasladables al entorno clínico. Estos logros subrayan el compromiso de la unidad en ofrecer un servicio de excelencia y en aumentar el impacto en la comunidad.

Esta unidad de resonancia magnética preclínica representa una herramienta potencial clave para el futuro, con el objetivo de impulsar la investigación científica en Granada y facilitar el desarrollo de nuevas plataformas terapéuticas, beneficiando a una amplia comunidad de investigadores en diversas disciplinas.

Palabras clave: Resonancia magnética, neuroimagen, modelos murinos

Índice de comunicaciones

¿Cómo afecta el alcohol en periodos críticos del desarrollo? Explorando las correlaciones conducta-actividad enzimática-ingesta del alcohol en un modelo animal	18
¿Qué relación existe entre LRRK2 y progranulina en la enfermedad de Parkinson?	11
Alteraciones retinianas funcionales en pacientes con enfermedades sistémicas autoinmunes tratados con hidroxicloroquina	28
Análisis mediante imagen por resonancia magnética nuclear (MRI) de un modelo de artritis reumatoide en roedores	23
Antagonismo del receptor sigma-1 e inhibición de la epóxido hidrolasa soluble: efecto sinérgico en la reducción de la alodinia táctil inducida por capsaicina y por una incisión quirúrgica	26
Cambios morfológicos y captación de anticuerpos por la microglía en enfermedades neurológicas autoinmunes	32
Consecuencias bioquímicas de la exposición temprana a alcohol: influencia de la suplementación dietética con ácido fólico y selenio para revertir el balance oxidativo	21
Consecuencias del consumo de alcohol temprano y prenatal sobre el consumo adolescente: beneficios de una dieta antioxidante	11
Desafiando al glioblastoma con nanopartículas biomiméticas para atravesar la barrera hematoencefálica	16
Desarrollo de diferentes estrategias de terapia génica para el tratamiento de las encefalopatías mitocondriales	19
Desregulación epigenética por alcohol en la adolescencia: alteraciones en la expresión de microARNs en el núcleo accumbens de ratas Wister	22
Efecto analgésico sinérgico del antagonismo del receptor sigma-1 y la inhibición de la epóxido hidrolasa soluble en el dolor asociado a la artritis	15
El electroretinograma patrón y multifocal evidencian las alteraciones retinianas en pacientes de enfermedades autoinmunes tratados con hidroxicloroquina	30
El patrón de percepción visual de estímulos de diferente contraste y excentricidad no cambia con la edad	27
Ensembles de astrocitos en el núcleo accumbens	9
Evaluación del efecto terapéutico de la N-acetilglucosamina en la deficiencia primaria de CoQ	29
Grafeno inducido por láser: fabricación innovadora y caracterización avanzada para las aplicaciones biomédicas	18
Imagen por resonancia magnética en investigación preclínica: aplicación en neurociencia	34
Ingesta de fibra dietética y neurodesarrollo en niños a los 18 meses de edad, e influencia del IMC materno pregestacional	14
Interacciones biológicas de materiales basados en grafeno con células gliales	21
La progranulina como nexo entre la demencia frontotemporal y la enfermedad de Parkinson	13
Nanopartículas híbridas biomiméticas: una estrategia innovadora para la detección precoz del glioblastoma multiforme	25
Neofobia gustativa, circuitos cerebrales y adolescencia	33
Optimización de un modelo murino de endometriosis para la evaluación del dolor y nuevas terapias analgésicas ...	24
Papel de las vesículas extracelulares de la microglía en la detoxificación de manganeso	20
Papel de los pericitos en la fisiología y en la patología del sistema nervioso central	29
Percepción del contraste en el envejecimiento	31
Potenciación de los efectos analgésicos de la pregabalina mediante el bloqueo del receptor sigma-1 sin aumentar los efectos secundarios	12

Índice de autores

Alabdullah M.	32	López LC.	29
Aparicio-Mescua T.	11, 18, 21	Marín-Teva JL.	20, 32
Arnau Rodríguez L.	11, 13	Martínez Souna S.	19, 29
Arrebola Vargas F.	11, 13	Martín-Oliva D.	20, 32
Artacho-Cordón A.	12, 23, 26	Membrive-Jiménez FA.	20
Azaryah H.	14	Mòdol Solé C.	21
Baeyens JM.	14	Molero Beato I.	12, 18, 21
Barriocanal-Casado E.	19	Moraila Martínez C.	18
Bautista-García A.	11, 13	Morón Henche I.	11, 18, 21
Bonillo-León R.	14	Navarrete M.	9
Bramini M.	16, 18, 20, 21, 25	Neubrand VE.	20, 21, 32
Bravo-Caparrós I.	12	Ruiz Nieto F.	12, 15, 23
Campoy C.	14	Nieto-Ruiz A.	12, 14, 22
Cendán Martínez CM.	11, 18, 21	Ortega Martínez IA.	21
Cobos EJ.	15, 23, 26	Osuna A.	20
Cornet-Gómez A.	20	Pautassi R.	11
Corral-Sarasa J.	19, 29	Pérez-Estrade A.	22
Cuadros MA.	16, 20, 32	Pérez-Rodero L.	14
De la Puente B.	12	Pérez Torres N.	21
Díaz-Casado ME.	19, 29	Puerto-Moya AG.	23
Durán Ogalla R.	11, 13	Pujol E.	15, 26
Entrena JM.	26	Quero P.	24
Escudero-Marín M.	14	Requena E.	14
Fernández Ibáñez A.	34	Rickert A.	23
Fernández Rodríguez MA.	18	Robledo Pérez G.	29
Forte-Lago I.	29	Robles-Fernández A.	16, 25
Friedemann P.	32	Robles-Funes M.	26
Gallo M.	22, 33	Rodríguez Ferrer JM.	27, 28, 30, 31
Gámiz F.	22, 33	Rodríguez Leal A.	29
García Burgos D.	34	Rodríguez Santiago N.	18
García-Rodríguez R.	22, 23	Romero L.	12
González-Cano R.	24, 26	Rueda García A.	32
González-García P.	29	Ruiz Leyva L.	11
González-Rey E.	29	Ruiz López P.	19, 29
Hernández Cubas LL.	18	Ruiz Nieto F.	15
Huerta MA.	15, 23, 26	Ruiz-Cantero MC.	15, 26
Infante Duarte C.	32	Ruz Illescas C.	11, 13
Jerez-Calero A.	14	Sáez Moreno JA.	27, 28, 30, 31
Jiménez Sánchez L.	19, 29	Sánchez-Castillo AI.	20, 21, 32
Jiménez-Boland D.	16, 25	Sánchez-Moreno P.	16, 25
Lara Santana C.	11, 18, 21	Santiago-Torrente M.	33
López LC.	19, 29	Santos-Caballero M.	26
López Guarnido O.	11, 18, 21	Sepúlveda MR.	20, 21, 32
López-Herrador S.	19, 29	Serral.	9

Sierro Caletrió MI.	11, 13	Venegas Maldonado CJ.	19, 29
Tejada MA.	24	Vives Montero F.	11, 13
Vázquez S.	15, 26	Yagüe Jiménez B.	23, 34
Vázquez Fernández-Pacheco E.	21	Traverso JA.	16