



COMUNICACIONES
RESEARCH DAY 24

Research Day 2024

**II Jornada de Investigación para
Estudiantes de Grado, Doctorado,
Máster y Especialistas en Formación**

**Facultad de Medicina
Universidad de Sevilla
27 de noviembre de 2024**

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Estudios realizados durante doctorado/máster;”

D1

Título: “Tiempo de recuperación de la función ventricular izquierda y resultados a largo plazo en el síndrome de Takotsubo.”

Autores y filiación

Manuel Almendro-Delia (a), Luis López-Flores (a), Aitor Uribarri (b), Oscar Vedia (c), Emilia Blanco (d), María del Carmen López-Flores (a), Antonio P Rivas-García (a), Clara Fernández-Cordón (e), Alessandro Sionis (f), Agustín Martín (g), Ravi Vazirani (c), Miguel Corbí-Pascual (h), Jorge Salamanca (i), Alberto Pérez-Castellanos (j), Manuel Martínez Sellés (k), Víctor Manuel Becerra (l), David Aritza-Conty (m), Javier Lopez-País (n), Marta Guillén-Marzo (o), Carmen Lluch-Requerey (p), Juan C. García-Rubira (a), and Núñez-Gil Iván J (c) (q).

a Servicio de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. b Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. c Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, España. d Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lérida, España. e Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Valladolid. Valladolid, España. f Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos. Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, España. g Servicio de

Cardiología. Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España. h Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Albacete, Albacete, España. i Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España. j Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Son Espases, Palma, España. k Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. l Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Málaga, Málaga, España. m Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. n Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Alvaro Cunqueiro, Vigo, España. o Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España. p Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España. q Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, Spain.

Abstract

Objetivos: El objetivo fue evaluar los factores predictivos y el impacto pronóstico del momento de la recuperación del ventrículo izquierdo (VI) en pacientes con síndrome de Takotsubo (STT).

Métodos: Se revisaron exhaustivamente los datos prospectivos de imágenes cardíacas del Registro Nacional de Síndrome de TAKOsubo (RETAKO) para evaluar el momento de la recuperación del VI. Se utilizó la regresión logística multivariable para evaluar los factores asociados con la recuperación tardía (≥ 10 días) frente a la temprana (< 10 días). Se comparó el riesgo a largo plazo de mortalidad por todas las causas entre los grupos de recuperación tardía y precoz mediante modelos de Cox ajustados, y mediante modelos paramétricos flexibles de supervivencia con el tiempo de recuperación introducido como variable continua.

Resultados: De los 1.463 pacientes incluidos (mediana de edad 73 años, 13,5% hombres), 373 (25%) tuvieron una recuperación tardía y 1.090 (75%) mostraron una recuperación precoz. La edad avanzada, los antecedentes de enfermedades neurológicas, la enfermedad coronaria, el cáncer activo, los desencadenantes físicos, los biomarcadores inflamatorios elevados, el shock cardiogénico y una fracción de eyección del VI más baja en el momento del ingreso surgieron como predictores independientes de recuperación tardía. A los 12 años de seguimiento, el riesgo ajustado de muerte fue significativamente mayor en los pacientes con recuperación tardía en comparación con los pacientes con recuperación temprana (20,6% frente a 10,5%, HR ajustado 1,52; IC del 95%: 1,37-1,69), y este riesgo aumentó en un 10% por cada 10 días adicionales de retraso en el tiempo hasta la recuperación del VI (HR ajustado 1,10; IC del 95%: 1,03-1,17).

Conclusiones: En este Registro Nacional prospectivo, la recuperación funcional tardía tras un STT predijo un peor resultado intrahospitalario y una peor supervivencia a largo plazo. En los pacientes con STT sin recuperación precoz, podría plantearse un seguimiento clínico más estrecho.



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Estudios realizados durante doctorado/máster;”

D2:

Título: “Exploring Ketotifen’s Impact on Age-Related Neuroinflammation.”

Autores y filiación

Barrella L. 1, Flores J.A. 2, Vázquez-Román V. 3, Maldonado M.D. 2, San Millán-Huang M. 1, Ramírez-Ponce P. 1, Alés E. 1

1) Departamento de Fisiología Médica y Biofísica. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla; 2) Departamento de Bioquímica Médica y Biología Molecular e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla; 3) Citología e Histología Normal y Patológica. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.

Abstract

Introduction: Microglia are innate immune system cells, residing in the central nervous system, similar to peripheral macrophages. They participate in phagocytic and autophagic clearance of cellular waste and debris, and of toxic protein aggregates, relying on optimal lysosomal acidification and function. Defective microglial lysosomal acidification leads to impaired phagocytic and autophagic functions, contributing to aging-related neuroinflammation. Ketotifen has previously been described as a microglial stabilizer affecting acidification levels of microglial acidic compartments.

Objective: The aim of this study is to address the possible anti-aging properties of ketotifen in the context of underlying neuroinflammation, as it may be observed in the elderly population.

Material and methods: Quinacrine-loaded SIM-A9 cell line was used to measure the acidification levels in microglial acidic compartments following ketotifen treatment, compared to control cells. The SIM-A9 microglia was also assessed for cytokine production using ELISA assay. Furthermore, adult (2-month-old) and aged (16-month-old) C57BL/6J mice, with or without of ketotifen treatment, underwent behavioural and histological evaluations, as well as western blot analysis of synaptic proteins.

Results: Ketotifen treatment modified the acidification level of microglial acidic compartments as measured by quinacrine fluorescence. Additionally, it appeared to modulate cytokine release. Prolonged ketotifen treatment in aged mice yielded positive behavioural results, along with morphologic changes in microglia and altered expression levels of synaptic proteins. These changes partially reversed the age-induced variations, resembling those observed in younger mice.

Conclusions: Based on our findings, ketotifen may hold promise as an anti-aging drug due to its ability to counteract age-related processes.



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Estudios realizados durante doctorado/máster;”

D3

Título: “El VEGF, pero no el BDNF, previene la regulación a la baja del KCC2 inducida por axotomía en las motoneuronas extraoculares.”

Autores y filiación

Jaime Capilla-López 1, Rosendo G. Hernández 1, Génova Carrero-Rojas 2, Paula M. Calvo 1,3, Francisco J. Alvarez 3, Rosa R. de la Cruz 1, y Angel M. Pastor 1

1 Departamento de Fisiología, Facultad de Biología, Universidad de Sevilla, Sevilla 41012, Spain. 2 Center of Anatomy and Cell Biology, Division of Anatomy, Medical University Vienna, Vienna 1090, Austria. 3 Department of Cell Biology, Emory University, Atlanta, GA 30322, USA.

Abstract

El cotransportador de potasio-cloruro KCC2 es una proteína que se expresa exclusivamente en las neuronas y es el principal encargado de mover el cloruro desde el medio intracelular al extracelular. Desempeña un papel clave en la actividad de los neurotransmisores inhibitorios (GABA y glicina), ya que niveles reducidos de KCC2 alteran la polaridad y la amplitud de los potenciales postsinápticos inhibitorios. Esta disminución de la proteína en la membrana de las neuronas provoca hiperexcitabilidad, característica de trastornos neurológicos tales como la epilepsia, el dolor neuropático y la espasticidad.

La regulación a la baja del KCC2 se produce, por ejemplo, tras la axotomía de las neuronas y, en caso de reinervación, se revierte la situación. Así pues, hemos puesto a prueba la hipótesis de que los factores neurotróficos podrían desempeñar un papel importante en la regulación de los niveles de KCC2 administrando VEGF, por su papel neuroprotector, o BDNF, cuya función se ha estudiado es dependiente de la edad y estado de las neuronas. Para ello, lesionamos las motoneuronas extraoculares (núcleos oculomotor, troclear y abducens) mediante enucleación unilateral de ratas adultas, eliminando los músculos extraoculares diana de estas neuronas. Para comprobar el papel de los factores neurotróficos VEGF y BDNF, implantamos una esponja Gelfoam empapada en un medio vehículo (PBS + 0.1% BSA), VEGF (1 µg/20 µl) o BDNF (5 µg/20 µl) en la órbita del lado enucleado y suturamos los párpados. Los animales recibieron 1 o 2 dosis de tratamiento para 7 o 15 días de supervivencia desde el día de la operación, respectivamente. A continuación, se perfundió los animales por vía intracardiaca y se les cortó el tronco del encéfalo en secciones coronales de 30 µm de grosor. Se realizó doble inmunofluorescencia de ChAT (para identificar las motoneuronas) y KCC2, y se visualizó con un microscopio confocal de barrido láser (Zeiss LSM 7 DUO) con objetivos x40 y x63 para obtener imágenes del neuropilo (región sin somas donde

se realiza la mayoría de contactos sinápticos, mayormente conformado por dendritas) y soma, respectivamente.

El análisis de las imágenes mostró la presencia de KCC2 en las motoneuronas extraoculares y la caída en los niveles del cotransportador en el neuropilo y el soma, alcanzado su máximo 15 días después de lesión. Sorprendentemente, la administración del VEGF previno la caída del KCC2 manteniendo sus niveles iguales a los controles tanto para el neuropilo como el soma. Sin embargo, la administración del BDNF mantenía o incluso reducía los niveles de KCC2 en comparación a los animales que solo habían sido axotomizados sin tratamiento alguno.

Los datos demuestran que el VEGF, pero no el BDNF, previene la caída inducida por axotomía del KCC2 en motoneuronas. Los datos sugieren que el BDNF interviene en el descenso en los niveles de KCC2 tras lesión de las motoneuronas extraoculares. Además, es interesante el descubrimiento de que el VEGF previene la caída del KCC2 ya que abre nuevas posibilidades para el tratamiento de enfermedades neurológicas que presenten hiperactividad desencadenada por la caída del KCC2.



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Estudios realizados durante doctorado/máster;”

D4.

Título: “Análisis pronóstico de las bacteriemias mono - microbianas por *Klebsiella pneumoniae* productor de β - lactamasas de espectro extendido (BLEE) y/o carbapenemasas respecto a las no productoras de estos mecanismos de resistencia”

Autores y filiación

Almonte Polanco, Enmanuel (Autor)Rodríguez Baño, Jesús (Tutor)

Abstract

Objetivos: La presente investigación tuvo por finalidad evaluar la mortalidad de las bacteriemias mono - microbianas por *Klebsiella pneumoniae* en función de si producen o no betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y/o carbapenemasas. Metodología: Se realizó un estudio analítico, observacional, de cohorte retrospectiva en el que se estudiaron 402 pacientes de 6,313 que desarrollaron una bacteriemia durante el periodo de estudio, utilizando como referencia el (Estudio PRO-BAC 2016) basado en 29 hospitales españoles. Los resultados fueron obtenidos a través de un análisis univariante, un bivariante y un modelo multivariante de predictores clínicos mediante regresión logística binaria, valorando la mortalidad ajustada por todas las variables con valores de p univariante significativos o muy cerca de la significación ($p = <0,1$) para posteriormente valorar la relación de las variables con la mortalidad al día 30. Resultados: del total de pacientes analizados, 61 (15,2%) presentaron mecanismos de resistencia BLEE, 38 (9,5%) Carbapenemasas y 303 (75,4%) no presentaron mecanismos de resistencia. Los pacientes más afectados por bacteriemias causadas tanto por enterobacterias productoras de BLEE como de carbapenemasas tenían las siguientes características: 66 años o más, un tumor sólido y índices elevados de comorbilidad de PITT y CHARLSON para ambos mecanismos de resistencia, para BLEE el sexo masculino y tener una bacteriemia de foco de bajo riesgo y en carbapenemasas la uropatía obstructiva, resultaron ser factores estrechamente asociados a la mortalidad; como factores protectores de la mortalidad, los días de seguimiento, haber tenido una cirugía en el mes previo y haber acertado con un tratamiento empírico activo y adecuado para ambos mecanismos de resistencia. No hemos podido demostrar que estos mecanismos de resistencia se asocien con un aumento del riesgo de mortalidad, es importante destacar, que la mortalidad causada por BLEE dentro de la cohorte representó 9 (14,8%), en carbapenemasas 7 (18,4%) y en los que no tenían mecanismos de resistencia 49 (16,2%), la mayor tasa de mortalidad fue observada en los pacientes con historia de procedimientos invasivos, infecciones nosocomiales como

aquellas relacionadas con catéteres y las urinarias. También se evidenció que un tratamiento empírico, adecuado y oportuno es esencial para controlar la progresión fatal de las bacteriemias, independientemente de la producción de los mecanismos de resistencia. Conclusión: El análisis de los datos no ha permitido establecer una relación definitiva entre la producción de carbapenemasas o BLEE y un aumento en el riesgo de mortalidad, debido a un tamaño muestral limitado y un poder estadístico insuficiente. En cambio, parecería que la mortalidad está influenciada por otras variables. Sería necesario contar con una muestra más amplia para evaluar e identificar adecuadamente este efecto.



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Estudios realizados durante doctorado/máster;”

D5

Título: “Factores pronósticos y papel del manejo clínico en las bacteriemias por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas: resultados de una cohorte prospectiva, internacional, multicéntrica (EURECA)”

Autores y filiación

Autores: Francesco Cogliati Dezza 1,2, Jose María Bravo-Ferrer Acosta 1, Jesús Sojo-Dorado 1, Zaira Raquel Palacios-Baena 1, Maria Paniagua 3, Salvador Ignacio Pérez-Galera 1, Isabel Morales Barroso 1, Julián De La Torre-Cisneros 4, Ángela Cano 4, Jose María Reguera 5, Lucía Valiente De Santis 5, Belén Gutiérrez-Gutiérrez 1, Jesús Rodríguez-Baño 1

Afiliaciones: 1 Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla; Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena; Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)/CSIC, Sevilla; 2 Department of Public Health and Infectious Diseases, Sapienza University of Rome, Rome, Italy; 3 Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; 4 Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; 5 Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga

Abstract

Introducción. En las últimas décadas, el aumento de bacterias multirresistentes (MDR) se ha convertido en una amenaza para la salud mundial. *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas (CRAB) es uno de los microorganismos MDR definido “crítico” por parte de la OMS. Además, es una de la bacteria MDR más frecuente en el ámbito hospitalario y con una tasa de mortalidad de hasta el 60% en las bacteriemias. Un conocimiento amplio de los factores pronósticos resulta crucial para el adecuado manejo de estas infecciones por CRAB. El objetivo del estudio fue identificar dichos factores.

Métodos. Estudio prospectivo, internacional, multicéntrico (28 hospitales, 10 países europeos) que incluyó pacientes hospitalizados con bacteriemia por CRAB entre 2016 y 2018, como parte del proyecto EURECA. Las variables recogidas se clasificaron en no modificables, relacionadas con el estado del paciente, y modificables, relacionadas con el manejo clínico (antibioterapia, soporte y control del foco). Por cada variable modificable fue asignada una puntuación de 0 a 2 (manejo nulo, suficiente, óptimo). Se realizaron análisis univariante y multivariante por regresión logística para investigar los factores asociados a la mortalidad a 30 días. Se investigaron las relaciones entre los factores modificables.

Resultados. Se incluyeron 194 pacientes, 134 (69.1%) fueron hombres, y la mediana de edad fue 63 años (RIQ 49-76). El 93.3% fue de adquisición nosocomial;

el 70.1% procedente de Unidades de Cuidados Intensivos. Los orígenes más frecuentes fueron: catéter vascular en 33.4%, respiratoria 25.3%, desconocida en 25.3%. La tasa de mortalidad en el día 30 fue del 36.1%. En el análisis multivariante, entre los factores no-modificables, edad ≥ 65 años, Charlson Comorbidity Index (CCI) ≥ 2 y SOFA Score ≥ 3 fueron independientemente asociados a la mortalidad a 30 día, mientras entre las variables modificables ningún factor se presentó como protector (Tabla_1). Cuando los factores modificables fueron evaluados juntos en una escala de puntuación como variable de manejo clínico global, esta se demostró como protectora (Tabla_2). Cuando la población fue estratificada por su riesgo de mortalidad en base a las variables no modificables (edad, CCI, SOFA), el manejo clínico se confirmó protector solo en la población de alto riesgo (Tabla_3). Conclusiones. En las bacteriemias por CRAB se ha observado como edad, CCI, SOFA son variables asociadas a peor pronóstico; el manejo clínico global fue protector, sobre todo en los pacientes con alto riesgo de mortalidad. Es importante que el manejo clínico óptimo en las bacteriemias debe incluir no solo antibioterapia adecuada, pero también una terapia de soporte precoz y búsqueda o control del foco rápida.

Tabla_1	OR(IC95%)	P-value
Edad ≥ 65	2.45(1.25-4.79)	0.009
CCI ≥ 2	2.05(1.04-4.05)	0.038
SOFA ≥ 3	7.12(2.45-20.26)	<0.001
Antibioterapia_adecuada.	0.64(0.38-1.07)	0.090
Terapia_soporte	0.70(0.35-1.39)	0.312
Control_foco	0.64(0.39-1.06)	0.082

Tabla_2	OR(IC95%)	P-value
Edad ≥ 65	2.45(1.25-4.80)	0.009
CCI ≥ 2	2.04(1.04-4.00)	0.039
SOFA ≥ 3	7.07(2.45-20.12)	<0.001
Manejo_clinico_global	0.65(0.47-0.90)	0.009

Tabla_3. Impacto del manejo global	OR(IC95%)	P-value
Riesgo de mortalidad bajo	1.32(0.27-6.58)	0.731
Riesgo de mortalidad intermedio	0.66(0.39-1.11)	0.121
Riesgo de mortalidad alta	0.61(0.42-0.95)	0.029



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Estudios realizados durante doctorado/máster;”

D6

Título: “Estudio de la palmitoilación de proteínas en la enfermedad de Parkinson.”

Autores y filiación

Murillo-Hernandez L.(1,2), Muñoz-Delgado L.(2,3), Mir-Rivera P.(2,3,4), Mejías-Estévez R.(1,2*), Fontan-Lozano A.(1,2*)

1. Departamento de Fisiología, Facultad de Biología, Universidad de Sevilla, Avenida de Reina Mercedes, 6, 41012 Sevilla, España. 2. Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBiS/Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España. 3. Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. 4. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Seville, Spain.* Igual contribución

Abstract

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por la degeneración de la vía nigroestriatal, esencial para el control motor, lo que produce síntomas como temblor en reposo, rigidez y bradicinesia.

La palmitoilación de proteínas (PP), una modificación postraducciona lipídica reversible, regula el tráfico de proteínas y su unión a membranas. Estudios previos en corteza cerebral humana han revelado diferencias significativas en el palmitoma (proteoma de PP) entre pacientes con EP y sujetos sanos. Sin embargo, hasta la fecha, existen muy pocos estudios de la posible PP asociadas a la EP y los efectos en su función.

En este trabajo estudiamos la expresión y PP relacionadas con la EP en plasma y fibroblastos de piel, comparando los niveles en enfermos de EP con respecto a sujetos sanos en el caso de los fibroblastos. Nuestro estudio apunta por primera vez a la posible palmitoilación de las proteínas asociadas a la EP LRRK2, OPA1, GCasa1, UCHL1 y fibrinógeno α , y confirma estudios previos que apuntaban a la palmitoilación de DJ1. Estos hallazgos sugieren que el plasma y los fibroblastos de piel son muestras adecuadas para detectar alteraciones en el palmitoma de pacientes con EP. Cabe destacar, que la accesibilidad de dichas muestras facilita el estudio de mecanismos patológicos y el futuro desarrollo de biomarcadores. Además, la reversibilidad de esta PTM ofrece la posibilidad de investigar la PP como una posible diana terapéutica para desarrollar tratamientos modificadores de la enfermedad.



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Estudios realizados durante doctorado/máster;”

D7.

Título: “Papel de CREB en la angiogénesis tumoral mamaria y su regulación sobre la vía Notch”

Autores y filiación

Escacena Izquierdo, Loreto

Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Universidad de Sevilla.

Abstract

El cáncer de mama constituye actualmente la patología oncológica más común en mujeres y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. En la malignización de los tumores mamarios, el “switch angiogénico” supone un evento fundamental, mediante el cual el tumor adquiere un plexo vascular propio que garantiza su crecimiento y metástasis. Este “switch” ocurre a través de un proceso de angiogénesis por sprouting, en el que las células endoteliales experimentan una migración y proliferación dando lugar a la vasculatura tumoral. Sin embargo, se desconocen los cambios transcripcionales o funcionales que alteran la biología de la célula endotelial en el contexto del cáncer de mama. CREB (cAMP response element binding) es un factor de transcripción expresado en la mayoría de tipos celulares, y cuyo papel mitógeno ha sido demostrado en la célula endotelial. El objetivo principal de este proyecto fue determinar el impacto del microambiente tumoral mamario sobre la señalización de CREB en la célula endotelial, y su implicación en el proceso de angiogénesis a través de la regulación de la vía de Notch.

Para ello, se trabajó con una cohorte de 33 pacientes de cáncer de mama, pertenecientes a la Unidad de Oncología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, así como con una cohorte control de 10 mujeres sanas. Se tomaron muestras sanguíneas de ambos grupos para la extracción de suero, que se empleó posteriormente en un ensayo ELISA para determinar los niveles de VEGF-A (Vascular Endotelial Growth Factor A). Como línea de células endoteliales se utilizó la HMEC-1 (Human Microvascular Endothelial Cell line-1), que fue estimulada con suero de pacientes con niveles de VEGF-A elevados o con suero del grupo control. Estas células fueron sometidas a ensayos de angiogénesis in vitro, así como a la transfección con siRNAs para el silenciamiento de la expresión de CREB, y al análisis de la expresión génica y proteica mediante PCR cuantitativa y Western Blot, respectivamente.

Los resultados del proyecto demuestran, en primer lugar, que el suero de pacientes de cáncer de mama, abundante en factores proangiogénicos como el VEGF-A, es

capaz de estimular la angiogénesis in vitro en la línea de células endoteliales HMEC-1. En segundo lugar, se observó que un silenciamiento de CREB lleva a una disminución en la formación de vasos in vitro. Además, la inhibición en la expresión de CREB conduce a una reducción en la expresión de componentes de la vía de Notch, de gran relevancia en el proceso de angiogénesis, como Dll-4 (Delta-like 4), NICD1 (Notch Intracelular Cleaved Domain 1) y Hes1, así como un incremento en VEGFR2 (VEGF Receptor 2).

En conclusión, este trabajo demuestra que las células endoteliales sufren una serie de cambios transcripcionales impulsados por el microambiente neoplásico mamario, y en los que CREB parece jugar un papel relevante, regulando la expresión de componentes de la vía de Notch y otros factores proangiogénicos. La comprensión de estos mecanismos puede llevar a la identificación de nuevas dianas terapéuticas que contribuyan al manejo clínico del cáncer de mama.



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Estudios realizados durante doctorado/máster;”

D8.

Título: “El cilio primario funciona como mecanosensor en la glándula tiroidea”

Autores y filiación

Pérez-Fernández, Beatriz¹, Vázquez-Román, Victoria¹, Fernández-Santos, José María¹ y Martín-Lacave, Inés¹.

¹ Departamento de Citología e Histología Normal y Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, España.

Abstract

Introducción y objetivos: El papel del cilio primario (CP) en la glándula tiroidea aún no está claro. En los últimos años varios grupos han centrado su investigación en esta cuestión y han propuesto diversas funciones para el CP en el tiroides, todas relacionadas de algún modo con el proceso de biosíntesis de las hormonas tiroideas, ya sea por la regulación de la endocitosis de la tiroglobulina (TG), de la autofagia o del procesamiento de la TG mediado por catepsinas. Además, nuestro grupo ha observado cambios en la morfometría del CP en los tirocitos, que sugieren una asociación directa entre la ciliogénesis, la actividad y la heterogeneidad folicular. Teniendo en cuenta la situación privilegiada del CP en el tiroides, pues parten desde la superficie apical de los tirocitos y se sumergen en el coloide, junto con la detección de variaciones morfométricas de dicho orgánulo en función de la densidad del coloide, proponemos que posiblemente funciona como sensor del llenado de los folículos tiroideos. Por ello, el principal objetivo de este proyecto fue explorar si el CP juega un papel decisivo en la detección de estímulos mecánicos en la glándula tiroidea, al igual que ocurre en el riñón y el hígado, donde defectos en la ciliogénesis inducen el desarrollo de patologías llamadas ciliopatías.

Material y métodos: Para alcanzar este objetivo, analizamos la expresión de diferentes proteínas relacionadas con la mecanotransducción, como policistina-1 (PC1) y policistina-2 (PC2), mediante inmunofluorescencia (IF), tanto en secciones tiroideas incluidas en parafina como en tirocitos humanos normales en cultivo (Nthy-ori 3-1). Asimismo, realizamos una doble IF para comprobar si estas proteínas se localizan en la membrana ciliar. También, evaluamos la expresión de dichas proteínas a través de RT-qPCR y Western Blot.

Resultados: Por IF en muestras de tiroides, hemos demostrado que PC1 y PC2 están presentes en los tirocitos humanos. El patrón de inmunotinción fue similar para ambas proteínas y, mediante doble IF se comprobó su colocalización con el CP. Igualmente, se han identificado estas proteínas implicadas en procesos de

mecanotransducción en cultivos de tirocitos humanos normales, en los que confirmamos por doble IF su localización en el CP. Además, hemos demostrado la expresión de las policistinas en cultivos de Nthy-ori 3-1 a nivel molecular.

Conclusiones: En tirocitos humanos normales se expresan, tanto a nivel de ARNm como a nivel proteico, las proteínas mecanosensoras PC1 y PC2, que se localizan específicamente en el microdominio ciliar. Estos resultados apoyan la hipótesis de la función mecanosensora del CP en la glándula tiroidea y plantean la necesidad de evaluar su relación con la ciliogénesis.



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Estudios realizados durante doctorado/máster;”

D9.

Título: “Epidemiología de la oxacilinasas OXA-1 en aislados clínicos de *Escherichia coli* de la corte PROBAC.”

Autores y filiación

Carlos Saúco Carballo, Marina R. Pulido, Ana Velázquez Escudero, Lorena López-Cerero, José Manuel Rodríguez-Martínez, Álvaro Pascual, Jesús Rodríguez Baño, Fernando Docobo-Pérez.

Universidad de Sevilla, Sevilla. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla.

UGC Microbiología y Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Virgen Macarena

Abstract

Introducción/Objetivos: Las enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación representan un desafío crítico para la salud pública. Para evitar el uso de antibióticos de última línea, se plantean opciones como la piperacilina-tazobactam, pero su eficacia puede verse comprometida por la presencia de betalactamasas como OXA-1. El objetivo principal de este estudio es comprender el papel de OXA-1 en la resistencia betalactámicos, analizando su prevalencia y localización en aislados clínicos de *Escherichia coli* de origen urinario (cohorte PROBAC), y evaluando el impacto en la sensibilidad a betalactámicos.

Material y Métodos

Se incluyeron los 2253 aislados clínicos de *E. coli* procedentes de la cohorte PROBAC. Se detectó la presencia del gen blaOXA-1 mediante qPCR. Los aislados positivos se secuenciaron mediante minION (Oxford Nanopore Technologies). Los genomas fueron ensamblados (Flye) y pulidos (Medaka). Se anotaron los contigs (Bakta) y genes de resistencia (Resfinder). Se determinaron los secuenciotipos (MLSTfinder) y filogrupos (pMLST). Los plásmidos se caracterizaron mediante PlasmidFinder y MobTyper. Para el análisis de los datos se empleó el software RStudio.

Resultados

La prevalencia de blaOXA-1 fue de un 7,9%, localizándose en plásmidos en 43,6%, genoma 54,8% y 1,6% en ambas. Los aislados positivos pertenecían principalmente al ST131 (68%) y al ST88 (18%). Se observó una mayor prevalencia de plásmidos tipo IncF (96,15%), predominando el secuenciotipo F2:A1:B- (46,15%). En cuanto a su movilidad, se categorizaron como conjugativos un 82,1% de los plásmidos, movilizables un 10,7% y no movilizables un 7,2%. Las secuencias de inserción en torno a blaOXA-1 fueron principalmente de las familias IS26

(80,64%) e IS1 (17,74%). El gen de blaOXA-1 se encontró asociado a otras betalactamasas como CTX-M-15 (57,81%), blaTEM-1 (4,69%) y blaCTX-M-1 (1,56%). Respecto de la sensibilidad a antibióticos, se calculó la CMI_50 y CMI_90 para piperacilina-tazobactam, amoxicilina-clavulánico y cefepime:

	Piperacilina-tazobactam *	Amoxicilina-clavulánico *	Cefepime *
CMI_50	16/4	>128/2	4
CMI_90	128/4	>128/2	>16

*Unidades expresadas en mg/L

Conclusión: La oxacilinas blaOXA-1 presenta una prevalencia elevada en aislados clínicos de E. coli de origen urinario, principalmente, asociada al clon de alto riesgo ST-131 y mayoritariamente junto a blaCTX-M-15. La elevada localización cromosómica podría explicarse por la presencia de elementos móviles tipo IS26 e IS1, pero el papel de la oxacilinas localizada en el genoma en relación a la resistencia a betalactámicos no es conocido.



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Estudios realizados durante doctorado/máster;”

D10.

Título: “Regulación del metabolismo óseo mediante electroestimulación: de línea celular preosteoblástica a osteoblastos humanos”

Autores y filiación

Jesús Bocio Núñez, Daniel Martín, María José Montoya García, María de los Ángeles Vázquez Gámez, Alberto Yúfera, María de las Mercedes Giner García. Universidad de Sevilla

Abstract

Existen muchas causas por las que se puede originar una fractura ósea, y su proceso de curación puede variar según el tipo de hueso, la edad, el índice de masa corporal y patologías relacionadas con el metabolismo óseo. Un tratamiento innovador en desarrollo es la electroestimulación (EE) de células óseas, que podría optimizar el metabolismo de los osteoblastos, las principales células formadoras de hueso. A pesar de los avances, se requieren más investigaciones para establecer protocolos estandarizados y comprender mejor los tipos de electricidad aplicados. Este estudio se centra en un nuevo sistema de electroestimulación diseñado por el Instituto de Microelectrónica de Sevilla, que busca mimetizar los campos eléctricos fisiológicos. Como antecedentes, se evaluaron cómo diferentes corrientes eléctricas (continua o alterna), variando el voltaje y frecuencias, afectan a la viabilidad celular, proliferación, morfología y a la expresión de genes relacionados con la diferenciación osteoblástica, como Runx2, Osx, Alp, Ocn, Opg y RankL, en la línea celular murina MC3T3-E1. Estas condiciones se validaron en osteoblastos humanos a partir de biopsias de mesetas tibiales.

Los resultados muestran que condiciones de EE de 10Hz a 500mV y 750mV, favorecen la viabilidad, proliferación y cambios morfológicos en los osteoblastos (área y longitud de pseudofilopodios), además de inducir una sobreexpresión de genes clave para la osteogénesis. Estas condiciones podrían inducir una mejora en la formación del callo óseo, así como una reducción del tiempo de curación de fracturas, representando significativo en el tratamiento de lesiones óseas.



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Estudios realizados durante doctorado/máster;”

D11.

Título: “Control de calidad en la asistencial inicial al trauma”

Autores y filiación

Fernández-Caro M, Rincón-Ferrari MD, Amaya R. Hospital Universitario Virgen del Rocío/Viamed Salud

Abstract

INTRODUCCIÓN: El trauma grave es la principal causa de muerte en jóvenes en el mundo, principalmente debido a accidentes de tráfico. La asistencia en las primeras horas debe cumplir unos requisitos mínimos en la asistencia a nivel prehospitalario, en urgencias y en UCI para mejorar la supervivencia y el pronóstico del paciente.

OBJETIVOS. Analizar la calidad de la asistencia inicial de los pacientes traumatizados graves ingresados en una UCI de referencia con el fin de identificar posibles áreas de mejora así como la mortalidad asociada.

MÉTODOS. Se incluyen a 350 pacientes registrados con la hoja del trauma grave del Hospital Universitario Virgen del Rocío desde 2021 a 2024. Se recogen variables demográficas, mecanismo lesional, tipo de trauma, escalas pronósticas, diagnósticos, algoritmos terapéuticos y supervivencia al mes

Se realiza un análisis descriptivo y de mortalidad con ayuda del programa SPSS

A tener en cuenta que esta tesis doctoral es una ampliación de un estudio previo presentado en varios congresos de Medicina Intensiva, por lo que aún está en proceso y los resultados y conclusiones presentados aquí no son los definitivos.

RESULTADOS: Se presentan los resultados del estudio piloto. Se incluyeron 78 pacientes. El 84% fueron hombres, con una edad media de 39. El 51% fueron accidentes de tráfico. La mortalidad intra-UCI fue del 7,7%. Datos de la atención extrahospitalaria: en el 59% se activó el código trauma. En el 98% con sospecha de lesión cervical se colocó collarín rígido. El 54% precisó intubación orotraqueal prehospitalaria. El 12% presentó shock hemorrágico inicial. El 17% precisó activación del protocolo de transfusión masiva. En el 88% de los pacientes con sospecha de sangrado (55%) se administró ácido tranexámico. El 4% precisó reversión de anticoagulación.

Con respecto a la atención hospitalaria en urgencias, en el 100% se realizó bodyTC en las primeras horas. El 18% presentaban fractura de pelvis inestable, colocándose el cinturón pélvico en el 85% de ellos.

Con respecto a las primeras 24h en UCI, se neuromonitorizó el 88% de los que tenían indicación.

El 27% precisó cirugía ortopédica urgente, 21% neurocirugía y 7% cirugía general por traumatismo abdominal. El 21% presentó fracturas abiertas, recibiendo correctamente antibioterapia profiláctica el 77% y el 100% se trató con reducción de las fracturas en las primeras 24 horas. El 58% de éstas fueron de diáfisis femoral. A falta de conocer los resultados relacionados con la mortalidad asociada a cada ítem de calidad.

CONCLUSIONES: La hoja de severidad del trauma grave es una buena herramienta de control de la calidad asistencial de nuestros pacientes traumatizados graves. En general, la realización del TC y la cirugía precoz se realiza en casi todos los pacientes correctamente. Sin embargo, existen áreas de mejoras en la asistencia inicial, como la adecuada activación del código trauma por los equipos de emergencias extrahospitalaria, el uso adecuado de ácido tranexámico, la administración de antibioterapia en fracturas abiertas o el uso de cinturón pélvico en trauma pélvico.



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Especialista en Formacion”

R1

Título: “UROCare: plataforma digital mHealth para seguimiento y monitorización de pacientes con cáncer urológico avanzado en tratamiento activo.”

Autores y filiación

Gómez-Luque, Miguel Ángel (1); Rivero-Belenchón, Inés (1); Congregado-Ruiz, Carmen Belén (1); Escobar-Rodríguez, Germán Antonio (2); Rivas-González, Jose Antonio (2); Medina-López, Rafael Antonio (1)

1: Hospital Universitario Virgen del Rocío. Unidad de Gestión Clínica Uronefrología. Servicio de Urología. Sevilla. 2: Hospital Universitario Virgen del Rocío. Unidad de Innovación Tecnológica. Sevilla.

Abstract

Introducción: El cáncer urológico avanzado, como el cáncer de próstata y el cáncer renal metastásico, requiere tratamientos sistémicos que suelen asociarse con eventos adversos (EA) y un deterioro en la calidad de vida (CV) de los pacientes. La plataforma digital mHealth UROCare se ha desarrollado para permitir el seguimiento remoto de estos pacientes, facilitando la notificación en tiempo real de EA, parámetros de salud y CV. Esta plataforma tiene como objetivo mejorar la gestión de la salud, aumentar la adherencia terapéutica y optimizar los resultados en salud.

Material y métodos: El estudio incluye a pacientes con cáncer de próstata y cáncer renal metastásico en tratamiento activo. Los pacientes utilizan la plataforma UROCare, accesible desde dispositivos móviles, para registrar a diario EA, niveles de tensión arterial (mediante un dispositivo conectado), y responder cuestionarios de CV. La información es enviada al equipo médico en tiempo real. Además, UROCare genera alertas automáticas para los profesionales de la salud en caso de EA graves o valores anormales de presión arterial, permitiendo una intervención temprana. La plataforma también proporciona retroalimentación automática a los pacientes para el manejo inicial de los EA y recomendaciones para consultar con su médico o acudir a urgencias en casos graves.

Resultados: En el momento actual, hemos desarrollado la aplicación para el uso del clínico, la cual posee todas las funcionalidades necesarias para crear una herramienta útil, versátil y que puede registrar, de forma adecuada, todas las variables necesarias para el seguimiento de pacientes con cáncer urológico avanzado.

Conclusión: UROCare es una plataforma funcional, útil y versátil que permitirá, una vez desarrollada por completo, facilitar y hacer más eficiente el seguimiento de paciente con tumores urológicos avanzados. La versión preliminar de la app del clínico muestra la funcionalidad necesaria para cumplir estas tareas. Una vez ambas aplicaciones sean funcionales, se podrán poner en marcha estudios piloto en situaciones de vida real para probar su funcionalidad en el entorno clínico del día a día.



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Especialista en Formacion”

R2

Título: “Bases moleculares de la resistencia a amoxicilina-clavulánico en aislados clínicos de *Escherichia coli*”

Autores y filiación

Sofía Asensio Gallego(1), Fernando Javier Velasco Romero(1), Mercedes Delgado Valverde(1,3,4), Lorena López Cerero(1,2,3,4), Jesús Rodríguez Baño(1,3,4,5), Álvaro Pascual(1,2,3,4)

1) UGC Microbiología y Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen Macarena – Sevilla. 2) Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina – Sevilla. 3) Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III – Madrid. 4) Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen Macarena/CSIC/Universidad de Sevilla – Sevilla. 5) Departamento de Medicina, Facultad de Medicina - Sevilla

Abstract

Introducción/Objetivos: Amoxicilina-clavulánico (AMC) es uno de los antibióticos que más se emplea en nuestro país. En los últimos años han aumentado los aislados de *Escherichia coli* resistentes a AMC. A pesar de ello, la información sobre las bases moleculares de la resistencia y la prevalencia de los mecanismos implicados es insuficiente. Nuestro objetivo fue determinar la sensibilidad in vitro a AMC y caracterizar los mecanismos de resistencia a AMC en una colección de aislados clínicos de *E. coli* de diferentes estudios multicéntricos en España.

Material y métodos: Se seleccionó una colección de 385 aislados de *E. coli* de estudios multicéntricos nacionales previos de pacientes con bacteriemia (BAC-MIC, Simplify y PROBAC) con CMI ≥ 8 mg/l. La CMI se había determinado mediante microdilución en caldo y por duplicado siguiendo las directrices de EUCAST. Se realizó secuenciación masiva (MiSeq, Illumina®). El ensamblado de las secuencias se realizó con CLC Genomic Benchmark (Qiagen®). El análisis de detección de genes de resistencia y la asignación del secuenciotipo se realizó con las bases de datos ResFinder 4.0 y MLSTFinder, respectivamente.

Resultados: El 74,5% (n=287/385) de los aislados fueron resistentes a AMC. En un 72,5% (n=279) de los aislados se detectó una penicilinasa, siendo más frecuente TEM-1 (91,7%; n=256). En 8 (2,1%) aislados se detectó más de un determinante de resistencia a AMC: OXA-1+TEM (n=4; 1,0%), CMY+TEM (n=3; 0,8%) y SHV+TEM (n=1; 0,2%). La betalactamasa de espectro extendido (BLEE) CTX-M se detectó como único mecanismo de resistencia en 6 (1,6%) aislados, así como en asociación con TEM (n=5; 16,7%), OXA-1 (n=15; 50,0%) y con ambos (n=4; 13,3%). No se detectó

ningún determinante de resistencia adquirida a betalactámicos en 65 (16,9%) aislados; 20 de ellos mostraron CMI >8 mg/l (5,2%). Por otro lado, en 49 (12,7%) aislados categorizados como sensibles (CMI=8mg/l) se detectó algún mecanismo implicado en la resistencia a AMC. Se detectaron 89 secuenciotipos, siendo ST131 (n=67; 17,4%), ST73 (n=51; 13,2%) y ST95 (n=32; 8,3%) los predominantes.

Conclusiones: El mecanismo de resistencia a AMC que se detectó con mayor frecuencia fue TEM-1, seguido de sus variantes. Fue notable la presencia de aislados categorizados como sensibles y que mostraron mecanismos de resistencia a AMC conocidos. En más de un 5% de aislados resistentes a AMC no se detectó ningún determinante de resistencia conocido, por lo que deben investigarse más a fondo.



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Especialista en Formacion”

R3

Título: “Análisis de las mutaciones en AmpC en aislados de *Escherichia coli* resistentes a amoxicilina/clavulánico”

Autores y filiación

Sofía Asensio-Gallego(1), Carlos Saúco Carballo, Mercedes Delgado Valverde(1,2,3), Lorena López Cerero(1,2,3,5), Jesús Rodríguez Baño(1,2,3,4), Álvaro Pascual(1,2,3,5)

1) UGC Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. 2) Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Sevilla. 3) Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Madrid. 4) Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla, Sevilla. 5) Departamento de Microbiología de la Universidad de Sevilla, Sevilla.

Abstract

Introducción y objetivos: Uno de los mecanismos de resistencia a amoxicilina/clavulánico (AMC) en *Escherichia coli* puede ser la sobreexpresión de su AmpC cromosómica. El objetivo fue analizar las mutaciones en AmpC en aislados de *E. coli* resistentes a AMC en los que no se detectaron betalactamasas adquiridas.

Material y métodos: Se seleccionaron 13 aislados clínicos de *E. coli* de estudios previos (PROBAC, BAC-MIC y Simplify) con una CMI de AMC >8mg/L y, mediante secuenciación masiva (Illumina, MiSeq), sin ninguna betalactamasa adquirida. Se estudió la sensibilidad a cefoxitina (FOX) mediante difusión con disco. El análisis de las mutaciones en AmpC y en su región promotora/atenuadora (53bp) se realizó con Snippy (V4.6.0), usando como secuencia de referencia la de *E. coli* K12 (1221pb).

Resultados: Se detectaron mutaciones en 12 aislados (92,3%). Diez (76,9%) aislados presentaron al menos una mutación en el promotor/atenuador y 12 (92,3%) cambios en el gen bla. Las mutaciones en las posiciones -32 y -42 se correlacionaron con CMIs elevadas a AMC y resistencia a FOX. Únicamente en un aislado no se detectó ninguna mutación.

Conclusiones: 1.Las mutaciones en el promotor/atenuador del blaAmpC son frecuentes en los aislados resistentes a AMC en los que no se detectan betalactamasas. 2.Cambios en el gen blaAmpC podrían jugar un papel en la resistencia a AMC.



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Especialista en Formacion”

R4

Título: “Descripción de una cohorte de pacientes hematológicos colonizados por bacterias multirresistentes”

Autores y filiación

V. Vilar-García(1), Z.R. Palacios-Baena(1,2), M. Delgado-Valverde(1,2), B. Gutiérrez-Gutiérrez (1,2), M.J. Mula-Domínguez(3) R. Flores-Cornejo(3), M. D. Madrigal(3), J. Rodríguez-Baño(1,2), A. Pascual(1,2)

1. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. 2. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)/CSIC, Universidad de Sevilla/ Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla/Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. 3. Unidad Clínica de Onco-Hematología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Abstract

Introducción y objetivos: Los pacientes hematológicos son susceptibles de sufrir infecciones graves. Existe evidencia que demuestra que los pacientes portadores de enterobacterias multirresistentes (E-MR) tienen un elevado riesgo de que, en caso de padecer infección, sea ocasionada por estas bacterias, pero la información en pacientes neutropénicos es limitada. Es crucial establecer un protocolo de cribado para optimizar el tratamiento empírico en caso de sospecha de infección.

Objetivos: Describir las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de una cohorte de pacientes hematológicos portadores de E-MR.

Métodos: Estudio observacional prospectivo (enero-2023-agosto-2024), incluyendo pacientes con enfermedad hematológica con <500 neutrófilos/mm³ colonizados por E-MR. Se tomaron muestras de frotis rectal y axilar, sembrándose en medios selectivos. Los aislados fueron identificados mediante MALDI. Se estudió la producción de BLEE y carbapenemasas mediante métodos recomendados por EUCAST. Se analizaron variables demográficas, microbiológicas, relacionadas con la enfermedad de base y con el manejo clínico.

Resultados: De un total de 99 pacientes, se detectaron un 20%(n=20) colonizados por E-MR, edad media 59 años (rango 19-80), 65%(n=13) hombres. Las enfermedades hematológicas más frecuentes fueron leucemia mieloide aguda (45 %, n=9), aplasia medular grave, mieloma múltiple y linfoma B de células grandes (todas 10%, n=2). Un 70%(n=14) tenían un índice de Charlson ≥ 4 , el 85%(n=17) había recibido algún tratamiento antibiótico en los tres meses previos al aislamiento.

En todos los pacientes se detectó la colonización en frotis rectal excepto en uno (se aisló únicamente en frotis axilar). Mediana de días de neutropenia hasta la colonización: 7. Las E-MR detectadas fueron *Klebsiella pneumoniae* (55%, n=11), *Escherichia coli* (40% n=8) y *Citrobacter freundii*(5% n=1). Los mecanismos de resistencia fueron: BLEE (75%, n=15), VIM+OXA-48+CTX-M-15(15%, n=3) y KPC (10%, n=2).

El 35%(n=7) desarrolló infección por el mismo microorganismo colonizante, siendo 86%(n=6) de ellas bacteriemias: 2 primarias (1 *K. pneumoniae*-BLEE, 1. *C. freundii*-KPC), 2 relacionadas con catéter (ambas *K. pneumoniae*-VIM+OXA-48+CTX-M-15), 1 de foco ORL (*E. coli*-BLEE) y 1 de foco urinario (*E. coli*-BLEE). Un paciente tuvo una infección urinaria sin bacteriemia (*K. pneumoniae*-VIM+OXA-48+CTX-M-15). La mediana de tiempo desde la colonización hasta la infección fue 37 días. El 57%(n=4) de los pacientes infectados recibieron tratamiento empírico activo para el microorganismo causante. El 25%(n=5) tuvieron infección por un microorganismo distinto al microorganismo colonizante. Mortalidad global a 30 días:10%(n=2); relacionada con la infección: 5%(n=1).

Conclusiones: El microorganismo colonizante más frecuente fue *K. pneumoniae* y el mecanismo de resistencia la producción de BLEE. Es necesario realizar estudios que evalúen los factores predictores de infección por microorganismos colonizantes en pacientes neutropénicos para considerarlos en el tratamiento empírico.



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Especialista en Formacion”

R5

Título: “Evaluación de la malpresentación y malposición de la cabeza fetal por ecografía intraparto.”

Autores y filiación

María Jurado Fernández, Carlota Borrero González, José Antonio Sainz Bueno, José Antonio García Mejido, Carmen Martel Fernández, Eva Moreno Sánchez
Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen de Valme – Sevilla.

Abstract

Introducción: La malpresentación y malposición se dan en un 0,2% y 20% de los partos a término respectivamente. Ambas se traducen en una desproporción cefalopélvica, siendo esta una causa importante de distocia y detención del trabajo de parto. En consecuencia, aparece una mayor tasa de intervenciones obstétricas y por ello aumentan los eventos adversos sobre la madre y el feto. Durante muchos años se han diagnosticado mediante exploración digital vaginal, técnica considerada imprecisa y subjetiva. De ahí la importancia de comprobar si la ecografía intraparto puede diagnosticarlas con mayor precisión y fiabilidad.

Objetivos: Analizar la validez de la ecografía intraparto para diagnosticar malpresentaciones y malposiciones cefálicas. Además de compararla con las técnicas clásicas y comprobar si contribuye en la optimización de la toma de decisiones médicas y la disminución de la tasa de instrumentación y cesárea y en consecuencia la reducción de la morbilidad materna y fetal.

Material y métodos: Revisión sistemática siguiendo el modelo PRISMA 2020. Se realiza una búsqueda en Pubmed, Scopus y Embase y en función de los criterios de elegibilidad y el cribado tras la lectura de títulos y abstracts, se seleccionan un total de 19 estudios que incluyen un total de 8308 pacientes.

Resultados: Existen varios parámetros ecográficos que han demostrado ser útiles, objetivos y precisos. El más sencillo es la visualización de determinadas estructuras de la cabeza fetal que nos ayudan a identificar la presentación y la posición según su relación con la pelvis materna. Otros autores hablan de la relación occipucio-columna y afirman que la cabeza rota en el sentido de la última, lo cual ayudaría a predecir la posición al nacimiento. Por otro lado, se ha estudiado la medición de determinados ángulos y distancias como el ángulo occipito-espinal o la distancia tórax-mentón que evalúan el grado de flexión. Además, el ángulo de progresión, el ángulo de la línea media, la distancia de progresión y la distancia cabeza-perineo han demostrado ser capaces de predecir la probabilidad de parto vaginal. También se ha comprobado que existe una mayor tasa de error en el

diagnóstico por medio del tacto vaginal con respecto a la ecografía y que la diferencia es más significativa en la primera etapa del parto.

Conclusiones: La ecografía intraparto ha demostrado ser un método objetivo, preciso y superior a las técnicas clásicas para el correcto diagnóstico de la estática fetal, que es fundamental para tomar decisiones tempranas y adecuadas sobre el manejo del parto, así como para evitar intervenciones innecesarias. Por tanto, cabría esperar que esta técnica favorezca también la disminución de la morbilidad materna y fetal, no obstante, se necesitan más estudios para probarlo.



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Especialista en Formacion”

R6

Título: “Evolución de *Klebsiella* productor de carbapenemasas en un modelo experimental de sifones.”

Autores y filiación

Ana Freijo, Marta Oliva, Sofia Ballesta, Lorena López-Cerero. Unidad de E. Infecciosas y Microbiología H.U. Virgen Macarena; Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, US)

Abstract

INTRODUCCIÓN: Se han observado brotes nosocomiales causados por Enterobacteriales productores de carbapanemasas asociados con sifones colonizados, que actúan como reservorios, pero no se ha estudiado el impacto del diseño de los sifones en la colonización y persistencia. El objetivo del estudio fue comparar dicha colonización en dos diseños de sifones con diferentes pendientes de drenaje.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se utilizaron dos cepas: *K. oxytoca* ST202 productor de VIM-1 (Ko202) y *K. pneumoniae* ST307 productor de NDM-1 (Kp307). Se inocularon 3 sifones con forma de cazoleta (C) y 3 en U. Cada tipo de sifón incluía 3 grados de pendiente de drenaje (2, 5 y 10%). Se abrieron los grifos 1min, 3 veces/semana y se vertió caldo TSB 1/100 1 vez/semana. Durante 14 semanas se tomaron muestras semanales del agua del sifón y con torunda a 80 cm del sifón. Para el recuento bacteriano se cultivó cuantitativamente en medio CHROMID® Carba. Se compararon los recuentos mediante la prueba U de Mann-Whitney con una significación de $p < 0,05$.

RESULTADOS: El porcentaje de los sifones colonizados por Ko202 disminuye al aumentar la inclinación del drenaje. Con Kp307 todos los sifones fueron positivos (Tabla 1). Los recuentos de Ko202 (media 3, 16 Log UFC/ml) fueron inferiores a los de Kp307 (media Log UF/ml 5,11) ($p < 0,001$) Con Ko202 se observaron mayores recuentos en el sifón U ($p 0,017$) y con Kp307 en los sifones C ($p < 0,001$).

Con Ko202 se empezó a detectar crecimiento a 80 cm del sifón en los drenajes de 2%, en la semana 7 en el de U y en la semana 12 en el C. Con Kp307 se detectó igualmente a partir de la semana 7 en el sifón U con el drenaje 2%, pero a partir de la semana 10 en todos los sifones.

CONCLUSIONES:

1. Los clones estudiados muestran diferencias en cuanto al grado de colonización de los sifones y tuberías. 2. Los sifones con menor inclinación de drenaje se colonizan durante más tiempo, con recuentos mayores y las cepas se diseminan al resto de la tubería en menor tiempo.

Tabla 1. Recuentos según sifones y cepas:

Cepa	Drenaje	Sifón Cazoleta		Sifón U	
		Sifones + (%)	Media recuento (Log UFC/ml)	Sifones + (%)	Media recuento (Log UFC/ml)
Ko202	2%	57%	2,7	79%	3,7
	5%	35%	2,4	50%	
	10%	29%	1,7	50%	
Kp307	2%	100%	4,7	100%	
	5%	100%	4,4	100%	
	10%	93%	5,0	100%	



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Especialista en Formacion”

R7

Título

“Ex - Utero Intrapartum Treatment (EXIT): Evaluación de los resultados perinatales y la satisfacción materna tras una década de experiencia”

Autores y filiación

Domínguez Moreno, Marta, García Díaz, Lutgardo, Antiñolo Gil, Guillermo
Unidad de Gestión Clínica de Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción,
Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).

Abstract

Antecedentes / Objetivos: El procedimiento Ex - Utero Intrapartum Treatment (EXIT) es una técnica quirúrgica desarrollada para el manejo de condiciones fetales diagnosticadas durante la gestación que se prevé podrían dificultar la capacidad del recién nacido para adaptarse con éxito a la vida extrauterina. Su objetivo es garantizar una vía aérea permeable al nacimiento, preservando la circulación feto-placentaria mientras se logra dicho objetivo, reduciendo así la morbi-mortalidad perinatal. Sin embargo, se ha asociado con un elevado riesgo de complicaciones maternas. Este estudio ofrece un análisis detallado de la seguridad de EXIT, mediante una evaluación pormenorizada de los resultados maternos y neonatales, destacando las mejoras e innovaciones introducidas en nuestra Unidad.

Material y métodos: Estudio descriptivo, longitudinal, observacional y retrospectivo que incluyó a todas las pacientes sometidas a EXIT en el Hospital Virgen del Rocío entre enero 2007 y diciembre 2022. Se analizaron los resultados maternos mediante cinco grandes esferas (información demográfica, complicaciones obstétricas, información relativa al procedimiento quirúrgico, complicaciones quirúrgicas y en gestaciones subsiguientes). Para evaluar la gravedad de las complicaciones observadas, se aplicó la clasificación Clavien-Dindo modificada. Asimismo, se realizó un análisis comparativo exploratorio a partir de una muestra representativa de gestantes intervenidas de cesárea electiva en nuestro centro.

Los resultados neonatales se evaluaron en un subgrupo específico de pacientes (diagnosticados de hernia diafragmática congénita moderada aislada), principal indicación de EXIT. Se analizaron cinco variables: Supervivencia global, mortalidad, complicaciones quirúrgicas e infecciosas y desarrollo a largo plazo. Además, para evaluar la satisfacción percibida por las pacientes integradas en el programa de Medicina y Terapia Fetal se aplicó un cuestionario innovador “FETAL Surgery Global Satisfaction” diseñado específicamente para este fin que, mediante 20 preguntas de opción múltiple, analizó seis áreas clave de interés (Continuidad asistencial,

entorno, transparencia, accesibilidad, relación médico-paciente y satisfacción global).

Resultados: Durante el periodo de estudio, se realizaron 34 EXIT. De acuerdo con la clasificación Clavien-Dindo modificada, no se observaron complicaciones mayores. En comparación con los partos por cesárea electiva (n=350), no hubo diferencias significativas respecto a complicaciones maternas, destacando la similitud en la disminución media de hemoglobina entre EXIT y cesárea electiva (1,15 vs. 1,2g/dl, p-valor=0,94). No se identificaron casos de endometritis, fiebre post-procedimiento o desprendimiento prematuro de placenta tras EXIT.

Los resultados neonatales revelaron una supervivencia neonatal del 85,7% y una baja incidencia de complicaciones en el seguimiento a corto y largo plazo. Todos estos niños tuvieron un desarrollo físico y neurocognitivo óptimo y no presentaron morbilidad pulmonar. La satisfacción percibida por las pacientes, en general, fue alta (media de 4,76) y las participantes se mostraron dispuestas a recomendar el mismo centro a otros padres en situaciones similares.

Conclusiones: El procedimiento EXIT puede considerarse una técnica segura cuando se realiza bajo estrictos criterios de selección y condiciones óptimas, incluyendo un correcto acceso a la cavidad uterina y un manejo anestésico adecuado. En nuestra serie, EXIT no se asoció a una mayor incidencia de complicaciones maternas en comparación con el parto por cesárea electiva. La tasa de supervivencia neonatal fue elevada y la satisfacción percibida por las pacientes fue alta.



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Estudios realizados durante el Grado”

G1

Título: “Estudio de GWAS en la población de la isla de El Hierro para identificar variantes asociadas con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.”

Autores y filiación

Garcia, Elsa L 1 , Martín-González, Elena 1 , Pérez-García, Javier 1 , Puga, Marta 1 , Hernández-Pérez, José M. 2,3 Sullivan, Patrick F. 4,5 , Pino-Yanes, Maria 1,6,7

1.Genomics and Health Group, Department of Biochemistry, Microbiology, Cell Biology and Genetics, Universidad de La Laguna (ULL), La Laguna,

Tenerife, Spain. 2.Respiratory Medicine, Hospital Universitario de N.S de Candelaria, La Laguna, Tenerife, España. 3.Respiratory Medicine, Hospital Universitario de La Palma, Breña Alta, Santa Cruz de Tenerife, Spain. 4.Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, .

5.Departments of Genetics and Psychiatry, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, 6.CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. 7.Instituto de Tecnologías Biomédicas (ITB), Universidad de La Laguna (ULL), La Laguna, Spain. USA.

Abstract

Introducción y objetivos: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la tercera causa de muerte a nivel mundial. Es un trastorno respiratorio complejo influenciado por factores genéticos y ambientales. Aunque varios estudios realizados en diferentes poblaciones han permitido identificar variantes genéticas asociadas a esta enfermedad, su base genética no se conoce completamente. Analizar la población de la isla de El Hierro, con un perfil genético distintivo debido al aislamiento genético, tamaño poblacional reducido y la mezcla histórica entre distintas ascendencias, podría proporcionar nuevas perspectivas sobre las bases fisiopatológicas de la EPOC. Por ello, el objetivo de este trabajo fue identificar variantes genéticas asociadas a la EPOC en la población de El Hierro.

Material y método: Se analizaron 1.052 individuos del Proyecto Genoma Herreño. El genotipado se realizó con el Global Screening Array v3.0 (Illumina), y los datos obtenidos se sometieron a controles de calidad, manteniéndose 456.446 variantes genéticas para 1.034 individuos. De estos, se analizaron 46 casos con EPOC y 906 controles sin diagnóstico de enfermedad pulmonar. La asociación entre las variantes genéticas y el EPOC se examinó mediante modelos de regresión mixtos, corrigiendo por edad, sexo, ascendencia genética, hábito tabáquico y relaciones de parentesco. Se identificaron aquellas variantes genéticas con asociación sugerente ($p \leq 5 \times 10^{-5}$).

Resultados: Ocho variantes mostraron asociación sugerente con EPOC: rs117193408 ($p=3.52 \times 10^{-7}$, WWOX), rs3013678 ($p=6.39 \times 10^{-6}$), rs3802396 ($p=9.11 \times 10^{-6}$, PTPRD), rs117086516 ($p=1.7 \times 10^{-5}$), rs744247 ($p=2.91 \times 10^{-5}$, DCANP1/TIFAB), rs5751613 ($p=2.68 \times 10^{-5}$, BCR), rs7950088 ($p=2.37 \times 10^{-5}$, NAV2) y rs10502069 ($p=4.4 \times 10^{-5}$). Algunas de estas variantes, o los genes en los que se localizan, han sido previamente asociados con EPOC, función pulmonar, enfisema, cáncer de pulmón y asma. No obstante, las variantes rs117193408, rs3013678, rs3802396, rs744247, rs5751613, rs7950088 y rs10502069 no se han asociado previamente con la susceptibilidad a EPOC.

Conclusiones: Se identificaron nuevas asociaciones genéticas relacionadas con la susceptibilidad a EPOC en la población de El Hierro que deberán ser validadas en poblaciones independientes.



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Estudios realizados durante el Grado”

G2

Título

“Potencial Neuroprotector de una Pectina extraída de Subproductos del Aceite de Oliva mediante la Regulación de la Dinámica del Eje Microbiota-Intestino-Cerebro en la Enfermedad de Alzheimer.Potencial.”

Autores y filiación

José Luis del Río-Vázquez^{1,*}, Luna Barrera-Chamorro^{1,2}, África Fernández-Prior^{1,2}, María Torrecillas-López^{1,2}, Teresa González-de la Rosa^{1,2}, Elvira Márquez-Paradas^{1,2}, Carmen M. Claro-Cala^{2,3}, Sergio Montserrat-de la Paz^{1,2}

1. Departamento de Bioquímica Médica y Biología Molecular e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla. 2. Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBiS / Hospital Universitario Virgen del Rocío / CSIC / Universidad de Sevilla.

3. Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla.

Abstract

Introducción: La Enfermedad de Alzheimer (EA), la afección neurodegenerativa más común, se caracteriza por la depleción progresiva de neuronas, especialmente en el hipocampo. Actualmente, no existen métodos efectivos para prevenirla ni aproximaciones terapéuticas definitivas. Recientes investigaciones destacan la conexión entre la salud intestinal y el avance de la EA, subrayando el papel crucial de la microbiota intestinal. Estas bacterias desempeñan un rol fundamental en la regulación de la respuesta cerebral, y las intervenciones nutricionales pueden influir en su función a través del eje intestino-cerebro.

Objetivos – Materiales y Métodos: La fibra, un elemento esencial en una dieta equilibrada, está asociada con múltiples beneficios, como el aumento de la diversidad microbiana, el incremento de cepas probióticas y la reducción de citoquinas proinflamatorias. Este proyecto tuvo como objetivo evaluar cómo un prebiótico basado en pectina, obtenido de subproductos de la industria del aceite de oliva, podría prevenir el desarrollo de la EA. Para ello, se utilizó un modelo de ratones C57BL/6J, que fueron alimentados durante 11 semanas con una dieta estándar (SD) y recibieron diariamente, mediante sonda oral, agua mineral o pectina (100 mg/kg/día). Durante la última semana, se indujo la EA mediante la administración intraperitoneal de escopolamina (Sco). Se realizaron diversos análisis, incluidos estudios de inmunohistoquímica, tinciones fluorescentes para identificar neuronas degeneradas, RT-qPCR en muestras del hipocampo y de macrófagos derivados de médula ósea (BMDM), medición de glucosa en sangre, un

análisis metagenómico de la microbiota intestinal, evaluación de las monoaminas cerebrales y pruebas de comportamiento en los ratones.

Resultados – Conclusiones: La pectina extraída mostró propiedades inmunomoduladoras, logrando reducir la reactividad de la microglía y los astrocitos, disminuyó la neurodegeneración, restauró los niveles fisiológicos de los principales neurotransmisores asociados con la EA y exhibió efectos hipoglucemiantes. Además, incrementó la diversidad de la microbiota intestinal y mejoró el comportamiento de los ratones en los distintos test. Estos hallazgos confirman que la suplementación dietética con esta pectina derivada de subproductos de la industria del aceite de oliva tiene un efecto neuroprotector frente al desarrollo de la EA en este modelo animal.



COMUNICACIONES RESEARCH DAY 24

FACULTAD DE MEDICINA

Categoría

“Estudios realizados durante el Grado”

G3

Título: “Impacto de la expresión de CD30+ en el comportamiento biológico de linfomas B primarios cutáneos de la zona marginal”

Autores y filiación

Ríos Martín JJ , Machuca Aguado J, Sánchez-Noriega C. Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen Macarena

Abstract

1.Introducción:Los linfomas cutáneos primarios (LCP) son procesos linfoproliferativos que aparecen en la piel, sin manifestación ganglionar o visceral al diagnóstico y seguimiento. La estirpe B constituye el 20-25%, distinguiéndose: linfoma primario cutáneo centrofolicular (LPCCF), linfoma primario de zona marginal (LPCZM) y linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes, tipo pierna (LPCDCB-TP). Los LPCZM afectan más a hombres (2:1) de 50-60 años y suelen manifestarse en tronco (40%) y extremidades superiores (17%). A pesar de la elevada tasa de recidiva (40-60%), tienen una supervivencia del 95-98% a los 5 años. La presencia de CD30+ ha cobrado relevancia en los LCP, por su utilidad como marcador diagnóstico y pronóstico, principalmente, tras la aparición de Brentuximab vedotin, un anticuerpo monoclonal anti-CD30 que ha demostrado reducir las recidivas y aumentar la supervivencia.

CD30 es una proteína transmembrana de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral. Sobreexpresada, activa vías del receptor nuclear Kappa B y proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK/ERK), confiriendo a los tumores beneficios antiapoptóticos.

Existen controversias en la literatura entre la expresión de CD30 y el pronóstico, estando poco explorada en linfomas de estirpe B, en particular, en los LPCZM. Nuestro objetivo es conocer la expresión de CD30 en una serie de LPCZM y esclarecer la correlación con las características clínico-patológicas, el riesgo de recidiva y progresión.

2. Material y métodos: Se identificaron 24 biopsias de 15 pacientes con LPCZM de los archivos de Anatomía Patológica del HUVVM entre 2005 y 2024. Los datos recogidos incluyeron: edad, sexo, diagnóstico y fecha, localización, recidivas, índice de supervivencia libre de progresión (SLP), localización del nuevo tumor, expresión de CD30 y número de células CD30+ por mm².

Las muestras se tiñeron con CD30 utilizando el clon Ber-H2 y la plataforma BenchMark ULTRA. Se escanearon las preparaciones con Ventana iScan HT360 y se analizaron con el software libre QuPath v.0.5.1.

3. Resultados. De los 15 casos con LBPCZM, 7 presentaron recaídas, 2 de ellos múltiples. Se incluyeron 11 hombres y 4 mujeres de 26 a 82 años (mediana 53). El rango de seguimiento fue de 2 meses a 18 años (mediana 24 meses). Las lesiones fueron localizadas más frecuentemente en las extremidades (5 casos), tronco (5 casos), región facial (3 casos) y cervical (2 casos).

Los casos con recaídas tenían 5'06 veces más porcentaje de CD30+ (media 16'73% vs 3'305%) y 3'84 veces más células CD30+ por mm² (media 780'79 vs 203'24). Además, aquellos casos cuyas biopsias primarias presentaban >10% CD30+, tenían una SLP 2'45 veces menor que aquellos con <10% CD30+ (14'7 vs 35'7 meses). Los casos con recidivas se asociaron a edades más jóvenes (mediana 48 vs 67 años).

4. Conclusiones. La expresión de CD30+ y el número de células CD30+ por mm² en las biopsias iniciales pueden tener una notable repercusión en un aumento de la tasa de recidivas y menor tiempo de SLP, especialmente si el porcentaje inicial es >10%. Además, edades más jóvenes al diagnóstico podrían asociarse con mayor frecuencia de recaídas.

Categoría

“Estudios realizados durante el Grado”

G4

Título: “Generación de líneas celulares humanas deficientes en genes implicados en el mantenimiento de la integridad genética”

Autores y filiación

Agustín Vera Enguídanos, Iván Valle Rosado.

Departamento de Genética, Facultad de Biología, Universidad de Sevilla.

Abstract

Introducción/Objetivos: La presencia de lesiones en el ADN causadas por agentes genotóxicos puede impedir el correcto avance de la horquilla de replicación, causando estrés replicativo y comprometiendo la viabilidad celular. Algunas de estas lesiones, como los sitios abásicos (AP) o los cortes de cadena simple, pueden resultar letales para la célula cuando esta carece de mecanismos que estabilicen la horquilla de replicación, como los factores de la ruta Anemia de Fanconi (AF). Recientemente, la proteína HMCES ha sido descrita como un factor protector que se une covalentemente a los sitios AP y mantiene la integridad genómica durante la replicación. Sin embargo, su función específica durante el procesamiento de sitios AP generados al reparar bases incorporadas erróneamente en la hebra naciente es desconocida. Para evaluar el comportamiento de HMCES en este contexto, el objetivo de este trabajo fue generar líneas celulares deficientes en HMCES y validar analítica y funcionalmente el fenotipo de estas células.

Material y Métodos: Mediante transfección lipídica de plásmidos CRISPR/Cas9, se ha deleciónado el gen HMCES en células eHAP silvestres (WT) y deficientes en el factor de la ruta AF FANCD2 (FD2). Esta deleción se ha comprobado mediante FACS, PCR, secuenciación y Western Blot. Posteriormente, se han realizado ensayos de viabilidad MTT y clonogénicos, e inmunofluorescencia de marcadores de daño en el ADN en presencia de 5-hidroximetil-2'-desoxiuridina (5hmdU) y su precursor 5-hidroximetil-2'-desoxicitidina (5hmdC).

Resultados: Se ha confirmado la deleción y pérdida de expresión de HMCES y FANCD2 en el genoma de las líneas mutantes. La incorporación errónea de 5hmdU/5hmdC durante la replicación celular induce cortes de cadena simple y doble en las células deficientes en FANCD2, pero esta sensibilidad selectiva se reduce en ausencia de HMCES.

Conclusiones: La predisposición a roturas de cadena en el ADN que la línea FD2 presenta se ha reducido en ausencia de HMCES, lo que sugiere que este factor no siempre tiene un efecto protector ante determinadas lesiones durante la replicación. Se ha validado la generación de líneas eHAP deficientes en HMCES y/o FANCD2, permitiendo su uso en estudios posteriores que caractericen los mecanismos moleculares involucrados en el fenotipo observado.