

Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid;

²Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA). Facultad de Medicina. Universidad San Pablo CEU. Campus Montepríncipe;

³Servicio de Neurología. Departamento de Neurología. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid.

Objetivos: Se trata de un estudio piloto cuyo objetivo principal es valorar si la terapia con exosomas es segura en modelos de patologías desmielinizantes similares a la esclerosis múltiple.

Material y métodos: Se utilizaron ratones *nude* atípicos divididos en cuatro grupos: control, cuprizona, cuprizona + exosomas durante 8 semanas, y cuprizona + exosomas durante 12 semanas. La caracterización de los exosomas se realiza mediante Western blot y tinción negativa usando la técnica de microscopía electrónica de transmisión, así como un ensayo de extensión de proximidad para conocer su cargo. Para evaluar la efectividad del tratamiento, se emplea tinción inmunohistoquímica, resonancia magnética y ensayo de extensión de proximidad.

Resultados: Los resultados muestran que la administración de exosomas no genera masas celulares en el cerebro, confirmando así que es una terapia segura. En el análisis de las pruebas de imagen se evidenció una mejora significativa en las intensidades en T2 del *septum*, cuerpo calloso y cápsula interna en los animales tratados con exosomas a las 12 semanas, así como un aumento de MBP y una disminución de GFAP e IBA1, lo cual demuestra la efectividad del tratamiento, posiblemente modulando la polarización de los macrófagos a un estadio restaurador (M2) y observando mayor expresión de citocinas e interleucinas inflamatorias en los grupos con desmielinización y, en los grupos de exosomas, un discreto incremento de citocinas e interleucinas antiinflamatorias.

Conclusión: Las terapias con exosomas modulan la inflamación, promueven la mielinización y no se observan eventos adversos, abriendo una prometedora estrategia terapéutica.

21122. EVALUACIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA Y MARCADORES INFLAMATORIOS EN LA TERAPIA CELULAR CON HIPS-OPCS EN UN MODELO DESMIELINIZANTE

Larriba González, M.; García Martín, M.; Selma Calvo-Fernández, B.; Benito Martín, M.; de la Fuente Martín, S.; Ojeda-Hernández, D.; Fathy-Kamal, O.; Matías-Guiu Antem, J.; Matías-Guiu Guía, J.; Gómez Pinedo, U.

Servicio de Neurología. Instituto de Neurociencias. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). Hospital Clínico San Carlos.

Objetivos: En las patologías desmielinizantes, como la esclerosis múltiple (EM), la restauración de la mielina es una de las dianas terapéuticas. Actualmente, la terapia celular es una estrategia remielinizante que se estudia en la EM, por lo que el objetivo de este trabajo es evaluar el potencial terapéutico de la administración intranasal de células precursoras oligodendrogliales (hIPS-OPCs) en un modelo de desmielinización por cuprizona.

Material y métodos: Se utilizaron ratones *nude* atípicos macho y hembra adultos, los cuales se dividieron en 5 grupos ($n = 8$ animales por grupo): control, sham, cuprizona, cuprizona + hIPS-OPCs con dos esquemas de dosis. Los resultados se analizaron por imagen de resonancia (MRI), WB e inmunohistoquímica (IHQ; mielina PLP y respuesta inflamatoria por microglía Iba1).

Resultados: En el análisis de MRI se observaron diferencias significativas en el *septum*, cuerpo calloso y cápsula interna entre el grupo cuprizona y los demás grupos experimentales ($p < 0,05$), independientemente del sexo. Mediante WB e IHQ se observaron diferencias en la expresión de PLP en los grupos con tratamiento, en referencia al de cuprizona, mostrando diferencias más grandes entre hembras que machos. La expresión de microglía se observó con morfología ameboide

en el grupo cuprizona, mientras que los demás grupos mostraron morfología ramificada, similar a la encontrada en el control.

Conclusión: La terapia celular vía intranasal con hIPS-OPCs mostró efectividad terapéutica en la desmielinización por cuprizona, donde los resultados en MRI e IHQ fueron más contundentes en ratones hembra, recordando a lo observado en la prevalencia del género en la EM en humanos.

20815. EN BUSCA DE BIOMARCADORES DE ALTERACIONES DE TDP-43 EN LA SANGRE DE PACIENTES DE TDP-43 PROTEINOPATÍAS

Fernández Hernández, L.¹; López Carbonero, J.¹; García Toledo, I.¹; Fernández Gómez, P.²; Gil Moreno, M.¹; Guerrero Sola, A.¹; Olazarán Rodríguez, F.³; Matías-Guiu Antem, J.¹; Matías-Guiu Guía, J.¹; Palomo, V.²; Corrochano, S.¹

¹Grupo de Enfermedades Neurológicas. Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC). Hospital Clínico San Carlos; ²Instituto Madrileño de Estudios Avanzados en Nanociencia (IMDEA Nanociencia); ³Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Objetivos: Ante la necesidad de encontrar un biomarcador para el diagnóstico precoz de ELA y otras TDP-43 proteinopatías fácilmente trasladable a la práctica clínica, proponemos la medición de alteraciones en la proteína TDP-43 en sangre periférica, tanto su expresión y localización relativa núcleo/citoplasma, como su funcionalidad de *splicing*, lo que proporcionaría posibles soluciones a los problemas que se han planteado hasta ahora.

Material y métodos: Extraemos sangre de una cohorte de pacientes de ELA, DFT (variante conductual) e individuos sanos, controlando por sexo y edad, utilizando tubos de EDTA para la extracción de PBMCs con ficoll y tubos para suero. Exploramos y optimizamos tres vías con gran potencial de éxito para la detección en sangre de alteraciones de TDP-43: a) cribado y análisis de anticuerpos para medida de niveles de proteína total y fosforilada en PBMCs y en vesículas extracelulares, b) medida de translocación núcleo-citoplasmática en PBMCs; y c) la detección de productos consecuencia de la alteración en su función (p. ej. ARN diana con alteraciones en el *splicing* regulado por TDP-43).

Resultados: Los primeros resultados preliminares sugieren una mayor tendencia de translocación de TDP-43 al citoplasma, de alteraciones en su función y diferencias en la expresión de TDP-43 en las proteinopatías TDP-43 respecto a controles sanos del mismo rango de edad.

Conclusión: La detección de anomalías patológicas de TDP-43 en células y tejidos fuera del sistema nervioso central, sola y/o con otros biomarcadores clínicos, de neuroimagen y analíticos, podría ser una vía prometedora para su aplicación clínica como biomarcador diagnóstico precoz de proteinopatías TDP-43.

20162. HIDROGEL DE QUITOSANO MEJORA LA ADMINISTRACIÓN Y EFECTIVIDAD TERAPÉUTICA DE LA TERAPIA CELULAR INTRANASAL EN MODELOS DESMIELINIZANTES

Ojeda Hernández, D.¹; Pérez Morán, P.¹; de la Fuente Martín, S.¹; Selma Calvo, B.¹; Benito Martín, M.¹; García Martín, M.¹; Larriba González, T.¹; Matías-Guiu Antem, J.²; Matías-Guiu Guía, J.²; Gómez Pinedo, U.¹

¹Laboratorio de Neurobiología. Instituto de Neurociencias. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). Hospital Clínico San Carlos; ²Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos.

Objetivos: La administración intranasal ha sido propuesta como una vía directa y no invasiva para liberar moléculas terapéuticas dirigidas al sistema nervioso central. Sin embargo, en la terapia celular está