

Resolución a la publicación científica del mes de la Facultad de Farmacia

Convocatoria 2023-2024

Tras reunirse la Comisión Evaluadora el día 21 de noviembre de 2024, se procedió a valorar los trabajos presentados al Premio a la Publicación Científica del Mes de la Facultad de Farmacia, curso 2023-24, gracias a la iniciativa de la Facultad de Farmacia en el marco de VII Plan Propio de Investigación y Transferencia de la Universidad de Sevilla:

Una vez revisada toda la documentación, la Comisión acordó conceder Certificado acreditativo a la "Publicación Científica del Mes de la Facultad de Farmacia" a los siguientes investigadores:

Mes de noviembre: D^a. Inés Romero Herrera

Título de la publicación: Adipose tissue homeostasis orchestrates the oxidative, energetic, metabolic and endocrine disruption induced by binge drinking in adolescent rats.

Resumen: El consumo excesivo de alcohol en episodios (binge drinking, BD) es el patrón más común entre los adolescentes y se ha relacionado recientemente con la generación de alto estrés oxidativo y resistencia a la insulina (IR). El tejido adiposo blanco (WAT) es un órgano clave para la acción de la insulina y regula el metabolismo corporal a través de la secreción de adipocinas. Este estudio analizó el perfil oxidativo, inflamatorio, energético y endocrino del WAT en ratas adolescentes expuestas a BD para entender mejor la relación entre la secreción de insulina y el papel del WAT en la progresión de la IR. Se utilizaron dos grupos de ratas adolescentes: control (n = 8) y BD (n = 8), aplicando un modelo intermitente de BD (20% v/v) durante 3 semanas consecutivas. La exposición a BD provocó un desequilibrio oxidativo pancreático, junto con una mayor secreción de insulina y una elevada expresión de SIRT-1 en el páncreas, así como un aumento de adiposina en suero. Sin embargo, las ratas con BD presentaron hiperglucemia y un alto valor de HOMA-IR, indicando IR. En el WAT, BD incrementó la oxidación lipídica, redujo la expresión de IRS-1 y AKT, SREBP1, FOXO3a y PPAR γ , y disminuyó el tamaño de los adipocitos. También alteró la expresión de proteínas relacionadas con el equilibrio energético, como SIRT-1 y AMPK, y el perfil de secreción de adipocinas (aumentando la relación resistina/adiponectina). El BD modificó el perfil lipídico en suero, aumentando los ácidos grasos libres. En conclusión, la exposición a BD generó un desequilibrio oxidativo y un proceso de IR en el WAT, afectando el equilibrio energético y la secreción de adipocinas, y contribuyendo a la progresión de la IR. Esto posiciona al WAT como un factor clave en la disrupción metabólica y endocrina tras la exposición a BD durante la adolescencia en ratas.

Mes diciembre: D^a. Rocío Recio Jiménez

Título de la publicación: Biological evaluation of carbohydrate-based aprepitant analogs for neuroblastoma treatment.

Resumen: En este artículo se presenta el diseño y la síntesis de nuevos derivados de carbohidratos, análogos al fármaco Aprepitant y su potencial uso en el tratamiento del neuroblastoma, un tipo de cáncer que se presenta normalmente en bebés y niños.

Estos derivados se obtienen mediante una metodología sintética más sencilla, eficaz y barata que el Aprepitant. Y, además, han resultado ser, en algunos casos, más activos que el propio Aprepitant en líneas cancerosas de neuroblastoma, superando con creces la selectividad del fármaco comercial.

Mes de enero: D^a. Sara García Gil

Título de la publicación: Photoprotective Effects of Two New Morin-Schiff Base Derivatives on UVB-Irradiated HaCaT Cells.

Resumen: La luz ultravioleta (UV) daña la piel, causando daño oxidativo, inflamación y alteración en la función barrera de la piel. Es interesante identificar nuevos ingredientes naturales con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que sirvan como adyuvantes en fotoprotectores. El flavonoide morina (1) puede sufrir modificaciones estructurales para mejorar las propiedades biológicas. El objetivo de este estudio fue sintetizar dos nuevos derivados de la base de Schiff de morina, oxima de morina (2) y semicarbazona de morina (3), comparando sus efectos fotoprotectores con los del compuesto original sobre los queratinocitos HaCaT expuestos a la radiación UVB. La estructura química de los nuevos compuestos se reveló en base al análisis de datos espectroscópicos. Nuestros hallazgos demostraron que los derivados 2 y 3 mejoraron la capacidad de absorción de luz en el rango UV-visible (vis) en comparación con 1. Los compuestos probados exhibieron una mayor capacidad antioxidante que Trolox. Además, el tratamiento previo con todos los compuestos protegió a las células HaCaT de la muerte celular inducida por UVB. El compuesto 3 demostró el efecto antioxidante más fuerte, reduciendo la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y, posteriormente, los niveles de malondialdehído (MDA). Además, los compuestos 2 y 3 exhibieron mayores efectos antiinflamatorios que el compuesto 1, reduciendo significativamente los niveles de producción de interleucina (IL)-6 en todas las concentraciones probadas. Estos hallazgos han demostrado, por primera vez, una prometedora actividad fotoprotectora de dos nuevos derivados de la base de Schiff y sugieren su uso como ingredientes naturales de protección solar.

Mes de febrero: D^a. Ana Durán Viseras

Título de la publicación: Metagenomic insights into the impact of litter from poultry Concentrated Animal Feeding Operations (CAFOs) to adjacent soil and water microbial communities.

Resumen: En las últimas décadas, el consumo humano de alimentos ha provocado un incremento de la demanda de alimentos de origen animal, en particular la producción de carne de pollo. El estado de Georgia (EE.UU.) es uno de los principales productores de pollos destinados a la producción de carnes de Estados Unidos, donde los animales se crían en Operaciones Concentradas de Alimentación Animal (Concentrated Animal Feeding Operations, o CAFOs).

Las CAFOs producen grandes cantidades de residuos animales en áreas muy pequeñas pudiendo causar problemas en el medio ambiente por contaminación del agua y el aire (por ejemplo, por emisiones incontroladas de gases de efecto invernadero). Estos problemas de contaminación ambiental asociados con las CAFOs pueden verse agravados por prácticas variables de gestión de residuos como, por ejemplo, la aplicación de estos desechos a tierras agrícolas como fertilizante. Además, la práctica ampliamente extendida del uso de antibióticos en la ganadería para profilaxis, terapia y promoción del crecimiento de los animales puede contribuir a la propagación de genes de resistencia a los antimicrobianos, generando otros posibles riesgos para la salud pública.

En este estudio, mediante técnicas metagenómicas, hemos investigado el impacto en la diversidad microbiana, así como en el perfil de resistencias antimicrobianas de la aplicación de la gallinaza generada en las CAFOs como fertilizante en los suelos adyacentes, y su posible propagación a cauces de agua cercanos.

Nuestros datos indican que, aunque determinados grupos microbianos aumentaron su abundancia durante un breve periodo de tiempo tras la aplicación de la gallinaza, su abundancia disminuyó posteriormente hasta niveles similares a los encontrados antes de la aplicación de la gallinaza o por debajo del límite de detección del metagenoma. Los resultados obtenidos sobre la diversidad taxonómica microbiana, la abundancia relativa de los genomas ensamblados a partir de metagenomas (metagenome-assembled genomes, o MAGs) y la detección de genes de resistencia a los antimicrobianos (ARGs) nos han permitido concluir que esta práctica agrícola tiene un efecto prácticamente insignificante sobre el perfil del microbioma o el resistoma de estos suelos y cursos de agua cercanos, probablemente debido a su dilución en el medio natural y a la resistencia intrínseca a las perturbaciones de las comunidades microbianas autóctonas de dichos nichos, lo que revela un impacto mínimo de estas instalaciones avícolas en las comunidades microbianas naturales

Mes de marzo: D. Antonio Cascajosa Lira

Título de la publicación: Two-Generation Toxicity Study of the Antioxidant Compound Propyl-Propane Thiosulfonate (PTSO).

Resumen: Propil-propano tiosulfonato (PTSO), un compuesto organosulfurado antioxidante presente en el género Allium, se ha convertido en un potencial aditivo natural para alimentos y piensos, así como en un posible bioplaguicida para el control de plagas en plantas. Es necesaria una evaluación toxicológica para verificar su seguridad en ganado, consumidores y el medio ambiente. Como parte de la evaluación de riesgos del PTSO, este estudio fue diseñado para explorar su posible toxicidad reproductiva en ratones siguiendo la guía OECD 416. La investigación abarcó dos generaciones para evaluar de manera integral los posibles efectos reproductivos, teratogénicos y hereditarios. Un total de 80 ratones CD1 por sexo y generación fueron sometidos a exposición a PTSO durante tres fases (prematuro, gestación y lactancia). Esta evaluación incluyó tres niveles de dosis: 14, 28 y 55 mg de PTSO/kg de peso corporal/día, administrados a través del alimento. No se observaron cambios clínicos ni mortalidad atribuida a la administración de PTSO en el estudio. Se observaron algunos cambios en el peso corporal y el consumo de alimentos, pero no relacionados con el sexo ni de manera dependiente de la dosis. Las dos generaciones parentales (F0, F1) exhibieron un rendimiento reproductivo normal, y la descendencia (F1 y F2) nació sin ninguna anomalía. Los niveles de hormonas

sexuales en suero (progesterona -P-, testosterona -T-, estradiol -E2-, hormona estimulante del folículo -FSH- y hormona luteinizante -LH-) estuvieron dentro del rango normal. Aunque se observaron cambios significativos en el análisis de espermatozoides en el caso del grupo F0, no se encontraron variaciones para el grupo F1, y tampoco se registraron alteraciones en la fertilidad. Los pesos absolutos de los órganos, las relaciones peso de órgano/peso corporal y peso de órgano/peso del cerebro, y el estudio histopatológico completo no mostraron alteraciones significativas en machos y hembras en todas las generaciones consideradas. Considerando todos los resultados obtenidos, el PTSO no se considera un tóxico reproductivo o del desarrollo en ratones bajo las condiciones ensayadas. Estos resultados respaldan el buen perfil de seguridad del PTSO para su posible aplicación en el sector agroalimentario.

Mes de abril: D. Alberto Rivera Ramos

Título de la publicación: Galectin-3 depletion tames pro-tumoural microglia and restrains cancer cells growth.

Resumen: La Galectina-3 (Gal-3) es una proteína multifuncional que desempeña un papel fundamental en el inicio y la progresión de diversas enfermedades del sistema nervioso central, incluido el cáncer. Aunque la participación de Gal-3 en la progresión tumoral, la resistencia al tratamiento y la inmunosupresión se ha estudiado durante mucho tiempo en diferentes tipos de cáncer, principalmente fuera del sistema nervioso central, su elevada expresión en células mieloides y gliales subraya su profundo impacto en la respuesta inmune del cerebro. En este contexto, la microglía y los macrófagos infiltrantes, las células no cancerosas predominantes dentro del microambiente tumoral, desempeñan papeles críticos en el establecimiento de un entorno inmunosupresor en diversos tumores cerebrales. Mediante el uso de cultivos celulares primarios y líneas celulares microgliales inmortalizadas, hemos dilucidado el papel central de Gal-3 en la promoción de la migración e invasión de células cancerosas, y en la activación fenotípica inmunosupresora de la microglía. Además, empleando dos modelos in vivo distintos que abarcan tumores cerebrales primarios (glioblastoma) y secundarios (metástasis cerebral de cáncer de mama), nuestro análisis histológico y transcriptómico muestra que la depleción de Gal-3 desencadena una robusta respuesta proinflamatoria dentro del microambiente tumoral, notablemente basada en vías relacionadas con el interferón. Curiosamente, esta respuesta se observa de manera prominente en la microglía y los macrófagos asociados al tumor (TAMs), resultando en la supresión del crecimiento de las células cancerosas.

Mes de mayo: D^a. Nazaret Moreno Rodríguez

Título de la publicación: Synthesis and in vitro cytotoxicity of benzoxazole-based PPAR α / γ antagonists in colorectal cancer cell lines.

Resumen: En el artículo se describe la síntesis de una serie de amidas y sulfonamidas basadas en benzoxazol y la evaluación de su actividad en los receptores activados por proliferadores de peroxisomas humanos PPAR α y PPAR γ . Todos los compuestos probados mostraron un perfil de antagonismo dual en ambos subtipos de PPAR; a partir de los resultados de transactivación, se seleccionaron siete compuestos para probar su actividad antiproliferativa in vitro en un panel de ocho líneas celulares de cáncer con diferentes tasas de expresión de PPAR α y PPAR γ . Se

identificó al compuesto 3f como el más citotóxico, con mayor potencia en las líneas celulares de cáncer colorrectal HT-29 y HCT116. El compuesto 3f indujo una activación dependiente de la concentración de caspasas y arresto del ciclo celular en ambos modelos de cáncer colorrectal. También se realizaron experimentos de acoplamiento molecular para arrojar luz sobre el posible modo de unión de esta nueva clase de antagonistas duales de PPAR α / γ .

Mes de junio: D^a. Gloria Mora Castaño

Título de la publicación: Amorphous solid dispersion of a binary formulation with felodipine and HPMC for 3D printed floating tablets.

Resumen: Este estudio se centra en la combinación de la tecnología de impresión 3D junto con la formación de dispersiones sólidas amorfas para la fabricación de comprimidos flotantes gastrorretentivos. Empleando la extrusión por fusión en caliente (HME) y el modelado por deposición fundida (FDM), el estudio investiga el desarrollo de filamentos cargados de fármaco y comprimidos impresos en 3D que contienen felodipino como fármaco modelo e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como portador polimérico. El trabajo aplica una combinación de herramientas junto con métodos de caracterización física y de superficie, lo que proporciona un enfoque exhaustivo del control de calidad farmacéutico para la formación de dispersiones sólidas amorfas tanto en filamentos como en sistemas impresos en 3D. Esto representa un avance notable en la formulación de dispersiones sólidas amorfas para la tecnología de impresión 3D dentro de la industria farmacéutica.

Antes de la fabricación, se aplicó la estimación de parámetros de solubilidad y simulaciones de dinámica molecular para predecir las interacciones fármaco-polímero, que son cruciales para la formación de dispersiones sólidas amorfas. La caracterización física y de superficie complementó el control de calidad tanto de los filamentos cargados de fármaco como de los comprimidos impresos en 3D. El análisis confirmó una dispersión amorfa satisfactoria del felodipino dentro de la matriz polimérica. Además, el diseño cerrado del comprimido impreso permitió obtener sistemas de baja densidad. Esta estructura dio lugar a una flotabilidad durante todo el proceso de liberación del fármaco hasta que se alcanzó una disolución completa de los comprimidos impresos (más de 8 h). El particular diseño hizo posible que un solo polímero lograra una liberación controlada de orden cero del fármaco, lo que se considera la cinética ideal para un sistema gastrorretentivo. En consecuencia, este estudio puede considerarse un avance en la formulación de dispersiones sólidas amorfas para la tecnología de impresión 3D dentro de la industria farmacéutica.

Mes de julio: D^a. María de Lourdes Moreno Amador

Título de la publicación: Foetal gluten immunogenic peptides during pregnancy: a new determinant on the coeliac exposome.

Resumen: La incidencia creciente de la enfermedad celíaca (EC) ha impulsado la búsqueda activa de factores asociados a su desarrollo. En este contexto, el enfoque exposómico, que abarca el estudio integral de todas las exposiciones ambientales desde la concepción, ha emergido como un concepto clave en el ámbito de la salud pública. La exposición intrauterina a péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) ofrece una nueva perspectiva sobre el momento en que se establece la tolerancia o se desencadena la inflamación, sugiriendo que estos procesos

podrían comenzar ya en la etapa prenatal, en lugar de limitarse al periodo postnatal con la introducción de alimentos sólidos en la dieta del lactante.

Desarrollamos un inmunoensayo preciso y específico para la detección de GIP en el líquido amniótico (LA) y analizamos su acumulación, dinámica de excreción y la exposición fetal tras la ingestión materna. Se reclutaron 125 mujeres embarazadas con diferentes etapas gestacionales y patrones de consumo de gluten.

En las mujeres consumidoras de gluten, los GIP se detectaron en el LA a partir de la semana 16 de gestación. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de GIP entre los distintos periodos gestacionales. Los niveles de GIP amniótico en mujeres con cesáreas programadas no se vieron alterados por el ayuno materno, lo que sugiere la presencia de un circuito cerrado que implica la deglución fetal de LA que contiene GIP y su posterior excreción a través de sus riñones.

Este estudio proporciona, por primera vez, evidencia de la exposición fetal a los GIP y establece una correlación positiva con la ingesta materna de gluten. Los resultados sugieren un nuevo concepto fisiológico que involucra la ingestión y excreción fetal de GIP presentes en el LA, añadiendo un nuevo determinante al exposoma asociado a la EC.

Mes de agosto: D^a. Alba Lara Moreno

Título de la publicación: Batch studies on the biodegradation of paracetamol and 1,4-hydroquinone by novel bacterial strains isolated from extreme environmental samples and the identification of candidate catabolic genes.

Resumen: El artículo analiza la biodegradación del paracetamol (APAP) y la 1,4-hidroquinona (H2Q) mediante estrategias de bioaumentación utilizando cepas bacterianas aisladas de ambientes extremos (minas de Lousal y Poderosa). Entre estas, *Mycolicibacterium aubagnense* HPB1.1 destacó por su notable capacidad para degradar tanto APAP como H2Q, logrando una eliminación de 34,3 mg/L de APAP en 5 días y 9,4 mg/L de H2Q en 4 días. Es relevante mencionar que esta cepa no había sido descrita previamente en la literatura como degradadora de compuestos farmacéuticos. La secuenciación de su genoma permitió identificar genes candidatos relacionados con la degradación de estos compuestos, como los que codifican las enzimas amidasa, deaminasa e hidroxilasa. Estos hallazgos sugieren que el empleo de *M. aubagnense* HPB1.1 podría ser una valiosa estrategia de biorremediación para eliminar contaminantes emergentes como el APAP en plantas de tratamiento de aguas residuales, una de las principales fuentes de este contaminante en el medio ambiente.

Mes de septiembre: D. Manuel Alcarranza Saucedo

Título de la publicación: Immunomodulatory Effects and Regulatory Mechanisms of (R)-6-HITC, an Isothiocyanate from Wasabi (*Eutrema japonicum*), in an Ex Vivo Mouse Model of LPS-Induced Inflammation.

Resumen: Mediante el presente estudio se ha investigado el efecto del (R)-(-)-1-isotiocianato-6-(metilsulfinil)-hexano [(R)-6-HITC], principal isotiocianato presente en el wasabi, sobre un modelo ex vivo de inflamación empleando macrófagos peritoneales murinos estimulados con lipopolisacárido bacteriano. Los resultados mostraron que (R)-6-HITC mejoró la respuesta inmunitaria y mitigó el estrés oxidativo como consecuencia de la supresión de las especies

reactivas del oxígeno, el óxido nítrico y la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-18 y TNF- α), y la reducción de enzimas proinflamatorias como la óxido nítrico sintasa inducible, la COX-2 y la mPGES-1. Asimismo, (R)-6-HITC fue capaz de activar el eje Nrf2/HO-1 e inhibir simultáneamente vías de señalización claves, como JAK2/STAT3, las proteínas quinasas activadas por mitógenos y las vías del inflamasoma, canónica y no canónica, lo que permitió orquestar sus potentes efectos inmunomoduladores. Todos estos hallazgos evidencian el potencial de (R)-6-HITC como un prometedor nutracéutico para el tratamiento de enfermedades inmunoinflamatorias al tiempo que justifican la necesidad de llevar a cabo nuevos estudios de validación in vivo.

Mes de octubre: D. Mario F. Muñoz Pinto

Título de la publicación: Gut-first Parkinson's disease is encoded by gut dysbiome.

Resumen: Este estudio demuestra que el microbioma intestinal disbiótico (disbioma) en la enfermedad de Parkinson (EP) puede alterar un microbioma saludable y la inmunidad homeostática Th17 en la mucosa del íleon, lo que genera un efecto en cascada que se propaga al cerebro y, en última instancia, contribuye a la fisiopatología de la EP. Además, nuestro estudio ha identificado con éxito nuevos biomarcadores periféricos que podrían usarse para desarrollar estrategias altamente efectivas para prevenir la progresión de la EP al cerebro.

Así mismo se propuso la concesión de cuatro premios con una dotación económica de 500€ cada uno y diploma acreditativo a:

D. Mario F. Muñoz Pinto.

D^a. Alba Lara Moreno.

D^a. María de Lourdes Moreno Amador.

D. Manuel Alcarranza Saucedo.