

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

Convocatoria 2022-2023

Tras reunirse la Comisión Evaluadora el día 27 de noviembre de 2023, se procedió a valorar los trabajos presentados al Premio a la Publicación Científica del Mes de la Facultad de Farmacia, curso 2022-23, 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. Antonio Casas Rodríguez

Título de la publicación: Effect of cold food storage techniques on the contents of Microcystins and Cylindrospermopsin in leaves of spinach (*Spinacia oleracea*) and lettuce (*Lactuca sativa*).

Resumen: La presencia de cilindrospermopsina (CYN) y microcistinas (MCs) en vegetales se considera un riesgo toxicológico significativo a nivel mundial. Por ello, este trabajo pretende evaluar por primera vez el impacto de la refrigeración (4 °C) y la congelación (-20 °C) en los niveles de CYN, MCs y sus mezclas (CYN + MCs) en hojas de lechuga y espinacas. Las muestras de vegetales fueron expuestas a 750 µg de cianotoxinas/g de peso seco (p.s.) y a continuación se sometieron a diferentes condiciones de almacenamiento: refrigeración tras 24, 48 h y 7 días o congelación durante 7 días, 1 y 3 meses. Las concentraciones de cianotoxinas se determinaron mediante cromatografía líquida de ultra rendimiento acoplada a espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS/MS). Respecto a los niveles de CYN, la refrigeración a 48 h y 7 días fue eficaz para disminuir sus concentraciones hasta un 26% y un 32%, respectivamente, en las espinacas. Para MCs, la refrigeración sólo fue efectiva en lechuga comparada con espinaca, mostrando una importante disminución del 80,3% MC-LR y 85,1% MC-YR. En las espinacas, CYN se mantuvo estable tras 3 meses de congelación, mientras que el contenido de MC se redujo hasta un 44%. En general, las cianotoxinas fueron menos estables en la mezcla en comparación con las toxinas individuales para ambos procesos, y el efecto de estas técnicas de almacenamiento fue específico de la toxina y del alimento. Se necesitan más estudios sobre las cianotoxinas en los alimentos para evaluar el riesgo para los seres humanos.

Mes diciembre: D. José María Orts Gómez

Título de la publicación: Polyurethane Foam Residue Biodegradation through the *Tenebrio molitor* Digestive Tract: Microbial Communities and Enzymatic Activity.

Resumen: El poliuretano (PU) es un polímero muy utilizado y con un proceso de reciclaje muy complejo debido a su estructura química. La eliminación del poliuretano se limita a la incineración o acumulación en vertederos. La biodegradación por enzimas y microorganismos se ha estudiado durante décadas como un método eficaz de descomposición biológica. En este estudio, se alimentó a larvas de *Tenebrio molitor* (*T. molitor*) con espuma de poliuretano. Degradaron el polímero en un 35% en 17 días, lo que resultó en una pérdida de peso del 14%

en los gusanos de la harina. Se observaron cambios en la comunidad y diversidad de bacterias intestinales de *T. molitor*, que pueden deberse a la colonización de especies asociadas con la degradación de PU. La biodegradación física y estructural del PU, lograda por *T. molitor*, se observó y se comparó con las características del PU original (PU-virgen) utilizando espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), análisis termogravimétrico (TGA) y escaneo. Microfotografía electrónica (SEM).

Mes de enero: D. Enrique Jacobo Díaz Montaña

Título de la publicación: Effect of Flavorization on Virgin Olive Oil Oxidation and Volatile Profile.

Resumen: Los compuestos volátiles del aceite de oliva virgen (AOV) tienen un papel importante desde el punto de vista sensorial ya que son los responsables del aroma del aceite. Una vez obtenido el aceite, la autooxidación es el principal proceso que contribuye a su deterioro, modificando el perfil volátil y aromático. La adición de hierbas aromáticas al AOV es una técnica tradicional para cambiar el sabor y aumentar la vida útil del aceite. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la adición de romero y albahaca en el perfil volátil y las propiedades sensoriales del AOV, así como su impacto en la evolución del proceso oxidativo, durante un estudio de vida útil de seis meses a $15,7 \pm 3,6$ °C. y expuesto a 500 ± 100 lx de luz durante 12 h cada día. La determinación de parámetros de calidad, concentraciones de volátiles y propiedades sensoriales del AOV y su comparación con las muestras de AOV aromatizados mostraron que la adición de albahaca o romero, además de retardar la oxidación del aceite, permitía discriminar las muestras aromatizadas debido a la migración de compuestos de las hierbas al aceite. El aroma de las muestras de aceite de oliva con albahaca (BOO) se debió principalmente a los compuestos β -pineno, ocimeno y 1,8-cineol, mientras que para las muestras de aceite de oliva con romero (ROO), su aroma se debió principalmente a las concentraciones de canfeno, β -mirceno, α -terpinoleno, limoneno y 1,8-cineol. Desde el punto de vista antioxidante, el efecto de las hierbas fue más notorio a partir del tercer mes.

Mes de febrero: D. ^a María del Rosario García Lozano

Título de la publicación: Piperazine-derived small molecules as potential Flaviviridae NS3 protease inhibitors. In vitro antiviral activity evaluation against Zika and Dengue viruses.

Resumen: Desde 2011, medicamentos antivirales de acción directa (AAD) dirigidos a diferentes proteínas virales no estructurales (NS) (Inhibidores NS3, NS5A o NS5B) han sido aprobados para uso clínico en terapias contra el Virus de la Hepatitis C (VHC). Sin embargo, actualmente no existen terapias autorizadas para tratar infecciones por flavivirus y la única vacuna autorizada contra el Dengue (DENV), Dengvaxia, está restringida a pacientes con inmunidad preexistente a éste. De manera similar a la polimerasa NS5, la región catalítica NS3 está conservada evolutivamente entre la familia Flaviviridae compartiendo una fuerte similitud estructural con otras proteasas pertenecientes a esta familia y, por lo tanto, es un objetivo clave para el desarrollo de terapias Pan-flavivirus. En este trabajo se presentó una biblioteca de 34 pequeñas moléculas derivadas de piperazina como potenciales Inhibidores de la proteasa NS3 Flaviviridae. La biblioteca fue desarrollada a través de un diseño privilegiado estructura-actividad biológica que se estudió mediante un ensayo fenotípico de virus vivos para determinar la concentración inhibitoria máxima media (CI50) de cada compuesto contra

Zika (ZIKV) y DENV. Se identificaron dos compuestos líderes, 42 y 44, con buenos perfiles de seguridad y una prometedora actividad de amplio espectro contra ZIKV (IC50 6,6 μ M y 1,9 μ M respectivamente) y DENV (IC50 6,7 μ M y 1,4 μ M respectivamente). Además, se realizaron cálculos de acoplamiento molecular para proporcionar información sobre las interacciones clave con residuos en los sitios activos de las proteasas NS3.

Mes de marzo: D. Antonio Casas Rodríguez

Título de la publicación: Potential oestrogenic effects (following the OECD test guideline 440) and thyroid dysfunction induced by pure cyanotoxins (microcystin-LR, cylindrospermopsin) in rats.

Resumen: Las cianotoxinas como la microcistina-LR (MC-LR) y la cilindrospermopsina (CYN) han sido propuestas como posibles disruptores endocrinos debido por su potencia estrogénica y capacidad de interferencia en la señalización de receptores intracelulares importantes para la regulación hormonal y la reproducción. Además, el incremento de estas cianotoxinas, la escasez de estudios sobre el tema (en particular para la CYN) y el impacto que tienen en la salud humana a diferentes niveles hace necesario realizar estudios para determinar el papel de estas toxinas en la disrupción endocrina. Por ello, en este trabajo se llevó a cabo, por primera vez, el ensayo uterotrófico en ratas, siguiendo el protocolo 440 de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE), para explorar las propiedades estrogénicas de CYN y MC-LR (75, 150, 300 μ g/kg p.c./día) en ratas ovariectomizadas (OVX). Los parámetros que se midieron fueron el peso y consumo de agua y comida diarios y el peso húmedo y seco del útero. Además, se ha llevado a cabo una medición morfométrica del epitelio endometrial del útero y un análisis de los niveles de diferentes hormonas esteroideas (estrógeno, testosterona, progesterona, FSH, LH). Los resultados no mostraron cambios significativos en los pesos uterinos húmedo y seco ni en el estudio morfométrico de los úteros. Además, entre las hormonas esteroideas analizadas en suero, el efecto más notable fue el aumento dosis-dependiente de los niveles de progesterona en las ratas expuestas a MC-LR. Por otro lado, se realizó un estudio histopatológico del tiroides y se determinaron los niveles séricos de hormonas tiroideas (T3, T4, TSH). Se observó afectación tisular (hipertrofia folicular, epitelio exfoliado, hiperplasia), así como aumento de los niveles de T3 y T4 en las ratas expuestas a ambas toxinas. En conjunto, estos resultados señalan que CYN y MC-LR no son compuestos estrogénicos en las condiciones ensayadas en ratas OVX, pero, sin embargo, no pueden descartarse efectos de alteración tiroidea.

Mes de abril: D. Antonio Cascajosa Lira

Título de la publicación: Identification of in vitro metabolites of an Allium organosulfur compound and environmental toxicity prediction as part of its risk assessment.

Resumen: El propil-propano-tiosulfonato (PTSO) es un compuesto organoazufrado presente en *Allium* spp. antimicrobianas, el PTSO se ha propuesto para aplicaciones en el sector agroalimentario, como aditivo para piensos. Sin embargo, su uso con fines comerciales depende de la evaluación de su toxicidad. El presente trabajo tiene por objeto realizar un estudio piloto del perfil toxicocinético del PTSO combinando técnicas in silico e in vitro, pasos importantes en el proceso de evaluación de riesgos. En el proceso de evaluación de riesgos.

También se realizaron estudios de ecotoxicidad in silico considerando la importancia del impacto medioambiental del compuesto antes de su uso comercial. En primer lugar, se ha desarrollado y validado un método analítico y validado para determinar el compuesto original y sus metabolitos mediante cromatografía líquida de ultra-rendimiento-espectrometría de masas en tándem. El metabolismo de fase I y II de PTSO se predijo utilizando Meta-Pred Web Server. Para el metabolismo de fase I, se incubaron microsomas hepáticos de rata (macho y hembra) y humanos con PTSO y el sistema de regeneración NADPH. Además, en la fase II, los microsomas se incubaron con PTSO y glutatión o ácido 5' - difosfoglucurónico de uridina. El análisis reveló la presencia de propilpropano tiosulfinato (PTS) originado por reacción redox en la fase I, y dos conjugados de la fase II: Spropilmercaptoglutatión (GSSP) y S-propilmercaptocisteína (CSSP). Además, teniendo en cuenta el destino medioambiental del PTSO y sus metabolitos, también se predijeron los parámetros ADME y la ecotoxicidad potencial utilizando programas informáticos in silico. Los resultados del estudio in silico de ecotoxicidad pusieron de manifiesto que el metabolismo inducía la formación de metabolitos detoxificados a partir del compuesto original, excepto dimercaprol y 3-mercaptopropano1,2-diol. Se necesitan más ensayos in vivo para confirmar esta predicción.

Mes de mayo: D. Juan García Revilla

Título de la publicación: Galectin-3 shapes toxic alphasynuclein strains in Parkinson's disease.

Resumen: La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo y progresivo caracterizado por la degeneración de neuronas que coordinan el movimiento. Por razones que aún se desconocen, estas neuronas empiezan a acumular grandes cantidades de proteínas que se encuentran en un estado anormal. Se forman entonces los llamados cuerpos de Lewy. Se sabe que la α -sinucleína es el componente principal de los cuerpos de Lewy. Ahora, investigadores sevillanos en colaboración con la Universidad de Lund (Suecia) y el Imperial College de Londres han identificado una proteína que puede ser clave para que estos cuerpos de Lewy acaben por causar la muerte de las neuronas. La proteína que han identificado se llama galectina-3 (gal3). De ella se sabe que tiene una función perjudicial en enfermedades neurodegenerativas. Gal3 se había encontrado ya previamente en la capa externa de los cuerpos de Lewy en cerebros donados por pacientes fallecidos. Sin embargo, el papel de Gal3 en la enfermedad de Parkinson aún no se había dilucidado. Los investigadores han conseguido identificar una asociación clara entre gal3 y los cuerpos de Lewy en todos los cerebros estudiados, asociándolas también a la rotura de los lisosomas, unos orgánulos que deben encargarse de digerir todo el material de la célula que ya no sirve. Los investigadores demostraron que gal3 se une a la proteína principal de los cuerpos de Lewy, troceándola en fragmentos más irregulares, pequeños, solubles, y lo más importante, más tóxicos. Para profundizar en estos hallazgos los investigadores fueron más allá, usaron unos ratones transgénicos que carecían de la proteína gal3. Los ratones no mostraron ninguna diferencia aparente con los ratones no transgénicos, sin embargo, al inducirles un modelo de enfermedad de Parkinson, los ratones transgénicos no desarrollaron ningún síntoma motor. Al estudiar el cerebro de estos ratones, vieron que los transgénicos que no tenían proteína gal3, no habían perdido las neuronas que sí perdían los ratones no modificados. De hecho, los ratones transgénicos sí acumulaban las proteínas en forma de cuerpos de Lewy, pero no les causaban ningún daño a sus neuronas. Este descubrimiento abre por primera vez la puerta a

desligar las dos características más importantes de la enfermedad, la acumulación de cuerpos de Lewy y el daño neuronal, lo que abre un gran potencial para desarrollar nuevas terapias que consigan frenar el avance de la enfermedad.

Mes de junio: D. Oscar Cebadero Domínguez

Título de la publicación: In vitro safety assessment of reduced graphene oxide in human monocytes and T cells.

Resumen: Teniendo en cuenta el aumento del uso de derivados del grafeno en distintos campos, es probable que se produzca una exposición ambiental y humana a estos materiales, y las posibles consecuencias no están del todo dilucidadas. Este estudio se centra en el sistema inmunitario humano, ya que éste desempeña un papel clave en la homeostasis del organismo. En este sentido, se investigó la respuesta citotóxica del óxido de grafeno reducido (rGO) en monocitos (THP-1) y células T humanas (Jurkat). Se obtuvo una concentración media efectiva (EC50-24 h) de $121,45 \pm 11,39 \mu\text{g/mL}$ y $207,51 \pm 21,67 \mu\text{g/mL}$ para citotoxicidad en células THP-1 y Jurkat, respectivamente. El rGO disminuyó la diferenciación de los monocitos THP-1 en la concentración más alta tras 48 h de exposición. En cuanto a la respuesta inflamatoria a nivel genético, el rGO aumentó la IL-6 en THP-1 y todas las citocinas analizadas en células Jurkat tras 4 h de exposición. A las 24 h, se mantuvo la regulación al alza de la IL-6, y se observó una disminución significativa de la expresión génica del TNF- α en las células THP-1. Además, el TNF- α y la IL-6 se redujeron en las células Jurkat. Además, se mantuvo la regulación al alza del TNF- α y el INF- γ en las células Jurkat. Con respecto a la apoptosis/necrosis, la expresión génica no se alteró en las células THP-1, pero se observó una regulación a la baja de BAX y BCL-2 en las células Jurkat tras 4 h de exposición. Estos genes mostraron valores más cercanos al control negativo tras 24 h. Por último, el rGO no desencadenó una liberación significativa de ninguna citoquina en ninguno de los tiempos de exposición ensayados. En conclusión, nuestros datos contribuyen a la evaluación de riesgos de este material y sugieren que el rGO tiene un impacto en el sistema inmunitario cuyas consecuencias finales deberían investigarse más a fondo.

Mes de julio: D^a. Rocío Ríos Reina

Título de la publicación: Determination of volatile compounds for the differentiation of PDO fortified wines with different ageing methods as a tool for controlling their authenticity.

Resumen: El propósito de este estudio fue analizar los perfiles volátiles distintivos presentes en los vinos generosos españoles con denominación de origen protegida (DOP), mediante el análisis de las muestras por microextracción en fase sólida en espacio de cabeza, seguida de cromatografía de gases-espectrometría de masas y herramientas quimiométricas, con el fin de identificar los marcadores volátiles más asociados a los diferentes tipos de vinos generosos. Los resultados demostraron, por primera vez, una discriminación efectiva entre los diversos tipos de vinos generosos con DOP. Esto se logró mediante la identificación y selección de 28 compuestos volátiles que desempeñaron un papel fundamental en la diferenciación de acuerdo con el tipo de envejecimiento (biológico, oxidativo o mixto), convirtiéndose en herramientas valiosas para la identificación de cada tipo de vino generoso con DOP. En concreto, entre estos compuestos, se observó que ciertos ésteres estaban estrechamente relacionados con el envejecimiento biológico, ciertos aldehídos y ácidos con el envejecimiento

oxidativo, y las lactonas con el envejecimiento mixto. Además, este enfoque reveló el perfil volátil único y característico de los vinos Palo Cortado y los compuestos volátiles responsables de la diferenciación entre vinos generosos similares, como es el caso de la Manzanilla de Sanlúcar y el Fino de Jerez. En resumen, este estudio pone de manifiesto las moléculas volátiles que podrían ser las que explicaran las características o atributos organolépticos únicos de estos vinos generosos con DOP.

Mes de agosto: D^a. Isabel María Alonso Bellido

Título de la publicación: Microglial Caspase-3 is essential for modulating hippocampal neurogenesis.

Resumen: La neurogénesis hipocampal adulta (NHA) es un proceso implicado en numerosas enfermedades neurodegenerativas. Muchos investigadores han descrito la microglía como un componente clave en la regulación de la formación y migración de nuevas neuronas a lo largo de la corriente migratoria rostral. La Caspasa-3 es una cisteín-aspartato-proteasa considerada clásicamente como una de las principales Caspasas efectoras en el proceso del programa de muerte celular. Además de esta función clásica, se ha identificado el papel de esta proteína como moduladora de la función microglial; sin embargo, se desconoce su acción sobre los procesos neurogénicos. El objetivo del presente estudio es identificar el papel de la Caspasa-3 en las funciones microgliales relacionadas con la neurogénesis. Para abordar este estudio, se utilizaron ratones knockout condicional de Caspasa-3 en la línea celular de microglía. Con esta herramienta, queríamos dilucidar el papel de esta proteína en la función microglial en el hipocampo, la principal región en la que tiene lugar la neurogénesis adulta. Tras la reducción de la Caspasa-3 en la microglía, los ratones mutantes mostraron una reducción de la microglía en el hipocampo, especialmente en la región del giro dentado, una región inherentemente asociada a la neurogénesis. Además, hallamos una reducción de las neuronas positivas para doblecortina en los ratones knockout condicionales de Caspasa-3, lo que corresponde a una reducción de las neuronas neurogénicas. Además, utilizando análisis de imágenes de alta resolución, también observamos una reducción de la capacidad fagocítica de la microglía carente de Caspasa-3. El análisis conductual mediante pruebas de reconocimiento de objetos y de laberinto en Y mostró alteraciones de la memoria y el aprendizaje en ausencia de Caspasa-3. Por último, identificamos microglía específica localizada específicamente en el nicho neurogénico positiva para Galectina 3 que se colocalizó con Caspasa-3 en ratones control. En conjunto, estos resultados mostraron el papel esencial de la Caspasa-3 en la función microglial y destacan el papel relevante de este fenotipo microglial específico en el mantenimiento de NHA en el hipocampo.

Mes de septiembre: D. Guillermo Martínez Muñoz

Título de la publicación: Versatile Biodegradable Poly(acrylic acid)-Based Hydrogels Infiltrated in Porous Titanium Implants to Improve the Biofunctional Performance.

Resumen: El trabajo publicado propone una mejora del rendimiento y función de los implantes mediante la combinación de dos estrategias. Por un lado, se han empleado sustratos de titanio poroso para reducir su módulo de young (110 GPa) y asemejarlo al del hueso (20-25 GPa), reduciendo el efecto "stress-shielding". Por otro lado, se ha desarrollado y sintetizado un

nuevo polímero biodegradable derivado de ácido acrílico, que actúa como cobertura e inhibe la colonización bacteriana de la superficie del implante y mejora su osteointegración. Finalmente, el material polimérico se ha infiltrado en los sustratos metálicos porosos, convirtiéndose en una estrategia ideal para mejorar la función de los implantes.

Mes de octubre: D. José María Sánchez González

Título de la publicación: Perfluorohexyloctane in dry eye disease: A systematic review of its efficacy and safety as a novel therapeutic agent.

Resumen: El Perfluorohexyloctano (F6H8) es un compuesto sintético física y químicamente inerte que ha surgido recientemente como una opción prometedora para tratar el síndrome de ojo seco (DED, por sus siglas en inglés). Se llevó a cabo una revisión sistemática, conforme a la declaración PRISMA, que solo incluyó estudios controlados aleatorios (RCTs) de texto completo en tres bases de datos: PubMed, Scopus y Web of Science. Se seleccionaron un total de seis RCTs y se utilizó la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane para evaluar la calidad de los estudios.

Los resultados indican que el tratamiento con sustitutos de lágrimas F6H8 logró una mejora mayor en la mayoría de las variables en comparación con los grupos de control. Las diferencias medias favorecían a F6H8 en términos de puntuación de sequedad ocular (EDS), índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI), grosor de la capa lipídica (LLT) y tinción total de fluoresceína corneal (tCFS), así como en eventos adversos emergentes del tratamiento ocular (TEAEs). Sin embargo, el tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT) fue la única variable que favoreció al grupo de control. La satisfacción de los pacientes tras el tratamiento con F6H8 fue alta. Por lo tanto, los sustitutos de lágrimas F6H8 mejoran los síntomas y signos del ojo seco con una tolerabilidad satisfactoria y podrían recomendarse en pacientes con DED.

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

D. Juan García Revilla.

D^a. Isabel María Alonso Bellido.

D. Guillermo Martínez Muñoz.

D. José María Sánchez González.