



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Farmàcia
i Ciències de l'Alimentació

XI JORNADA DE RECERCA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

LLIBRE D'ABSTRACTS

Barcelona, 17 d'octubre de 2018

Amb la col·laboració de



This work is licensed under a Creative Commons license



La Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació té com a objectiu contribuir a la salut i al benestar, en tots els àmbits de les ciències farmacèutiques i alimentàries mitjançant la formació de professionals competents, la promoció de la recerca, innovació i desenvolupament, i la creació, transferència i difusió del coneixement. Per tal d'incidir en la promoció de la recerca, la Comissió de Recerca ha organitzat la XI Jornada de Recerca, amb la col·laboració de Federació Farmacèutica.

Els principals objectius de la jornada són, d'una banda donar a conèixer el col·lectiu d'estudiants directament implicats en recerca i afavorir la comunicació entre ells per fer més enriquidora la seva formació i promoure la seva interrelació tant a nivell de coneixements com metodològic, i en segon lloc transmetre la necessitat de potenciar la recerca, mostrant la recerca de qualitat que es desenvolupa en els diferents departaments.

PROGRAMA

9:15 Acte inaugural a càrrec de la Dra. Yolanda Cajal, Vicedegana de la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona, i la Dra. Elisenda Casals, Presidenta de la Secció Científica de Federació Farmacèutica.

Sessió 1.

Moderador: Dr. Carles Galdeano

9:30 A la caça de *Saussurea*: una campanya de camp a les muntanyes del Tibet. Sergi Massó. Secció de Botànica.

9:40 Poliamines i resposta immunitària en *Arabidopsis thaliana*. Kostadin E. Atanasov. Secció de Fisiologia Vegetal

9:50 Nuevos ramnolípidos catiónicos basados en aminoácidos. Anderson Ramos Da Silva. Secció de Microbiologia.

10:00 Evaluación in vitro de la citotoxicidad y actividad anti-leishmania de conjugados de polyamidoamina y su aplicación en la administración de fármacos para el tratamiento de la leishmaniasis. Diana Berenguer Albalate. Secció de Parasitologia.

10:10 Torn de preguntes.

Sessió 2.

Moderadora: Dra. Mireia Urpí

10:30 La activación de Jun NH2-terminal kinase (JNK) en células β -pancreáticas protege frente la resistencia a insulina inducida por obesidad. Melissa Morcillo. Secció de Bioquímica i Biologia Molecular.

10:40 Els astròcits tenen un paper important a la malaltia de Lafora. Elisabet Augé. Secció de Fisiologia.

10:50 Papel de Factor de Crecimiento de Fibroblastos 21 (FGF21) en la respuesta metabólica al ayuno. Úrsula Martínez. Secció Ciències bàsiques aplicades a l'alimentació.

11:00 Noves eines en el diagnòstic i control de la intolerància a la histamina. Oriol Comas. Secció de Nutrició i Bromatologia.

11:10 Torn de preguntes.

11:30 PAUSA/CAFÈ/PÒSTERS

Sessió 3

Moderador: Dr. Xavier Palomer

12:00 Impacte de l'entorn en les propietats de transferència de càrrega de l'ADN. Marina Corbella. Secció de Físicoquímica.

12:10 Elaboración de formulaciones nanoestructuradas de Anfotericina B (AmB) para el tratamiento de las micosis cutáneas. Lilian Sosa. Unitat de Biofarmàcia i Farmacocinètica.

12:20 Nanopartícules sòlides lípidiques amb colesterol oleat com a vectors pel silenciament de gens. Marc Sunyé. Unitat de Tecnologia Farmacèutica.

12:30 Anàlegs de Trimetoprim basats en reaccions multicomponents, com a potencials antibiòtics davant de bacteris resistents. Marina Pedrola. Secció de Química Terapèutica.

12:40 El consum de droga caníbal durant l'adolescència augmenta la vulnerabilitat a la cocaïna. Letícia Duart. Secció de Farmacologia.

12:50 Torn de preguntes.

13:15 PAUSA/PÒSTERS

13:30 CONFERÈNCIA

Organ-on-Chip: revolucionarán los estudios in vitro farmacológicos? **Dra. Rosa Villa** Grupo Aplicaciones Biomédicas, IMB-CNM Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) CIBER-BBN

14:30 DINAR/PÒSTERS

15:30 Lliurament de Diplomes. Lliurament de Premis Federació Farmacèutica.

A LA CAÇA DE *SAUSSUREA*: UNA CAMPANYA DE CAMP A LES MUNTANYES DEL TIBET

Massó, S.^{1, 2*}, Ke, T.³, Wang, Z.⁴ & López-Pujol, J.²

*sergimasso@gmail.com

¹BioC-GReB, Laboratori de Botànica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona, Av. Joan XXIII s/n, 08028 Barcelona, Catalunya.

²BioC-GReB, Institut Botànic de Barcelona (IBB-CSIC-ICUB), Pg. del Migdia s/n, 08038 Barcelona, Catalunya.

³ Research Center for Terrestrial Biodiversity of South China Sea, Institute of Tropical Agriculture and Forestry, Hainan University, Haikou 570228, Xina.

⁴ Institute for Advanced Study, Chengdu University. Chengluo Avenue 2025, Longquanyi district, Chengdu, Sichuan, Xina.

Una de les tasques que més agrada als botànics és la de realitzar campanyes de camp. Però tota campanya de camp té al darrere una tasca enorme de preparació i en aquesta presentació es parlarà tant de la preparació com dels resultats obtinguts en la campanya de camp per al mostratge del complex *Saussurea – Jurinea*, que es va dur a terme durant el mes d'agost de 2017 a la part nord de les muntanyes Hengduan i algunes de les zones adjacents de l'altiplà tibetà.



Un equip format per quatre botànics de l'Institut Botànic de Barcelona, la Universitat de Barcelona, la Universitat de Chengdu (Xina) i la Universitat de Hainan (Xina), amb la col·laboració de la Universitat de Sichuan (Xina) va recórrer durant 22 dies més de 5500 quilòmetres per les províncies xineses de Sichuan i Qinghai. En aquesta campanya de camp es van obtenir un total de 172 plecs, essent 123 d'ells plecs d'herbari i 49 plecs fotogràfics. Els 123 plecs d'herbari corresponen a 69 tàxons diferents (41 espècies diferents del gènere *Saussurea*), i s'han incorporat a l'herbari BC, tot i que també s'han dipositat duplicats als herbaris de la universitat de Sichuan (SZ) i de Hainan (HUTB).

Molts d'aquests individus recol·lectats s'inclouran en un estudi que, mitjançant seqüenciació de darrera generació (NGS), respondrà aquestes preguntes: les espècies alpines del complex *Saussurea – Jurinea* a les muntanyes asiàtiques constitueixen clades amb taxes més elevades de diversificació que els seus parents de les terres baixes? Quantes radiacions independents van tenir lloc en aquest complex? Quins factors (intrínsecs o extrínsecs) han sigut els principals impulsors d'aquestes radiacions?

Poliaminas y respuesta inmunitaria en *Arabidopsis thaliana*

Atanasov K.E.^{1*}, Arafaty N.¹, Liu C.¹, Tiburcio A.F. & Alcázar R.¹

¹*Departamento de Biología, Sanidad y Medioambiente. Grupo de Genética Molecular de la Tolerancia al Estrés. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universitat de Barcelona. Spain.*

evgenievatanassov@ub.edu, nazanin.erfany@gmail.com, changxinleu@gmail.com, afernandez@ub.edu, ralcazar@ub.edu.

Las poliaminas son pequeñas aminas protonadas que están presentes en todos los organismos vivos. Las poliaminas más abundantes son la diamina putrescina, la triamina espermidina, la tetraamina espermina y su isómero termoespermina. La acumulación de poliaminas es una de las características metabólicas más conservadas en la respuesta a estrés vegetal. Estudios realizados en los últimos años han demostrado la implicación de las poliaminas en la protección frente a estreses abióticos como salinidad, congelación y sequía. Sin embargo, la contribución de las poliaminas y su modo de acción durante el estrés biótico no ha sido estudiado en detalle. De hecho, las implicaciones de las poliaminas durante la respuesta inmunitaria inducida por PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*), inducida por efectores (ETI, *effector-triggered immunity*) o la defensa basal no están claramente definidas. La posible participación de las poliaminas durante la activación temprana del sistema inmune y su contribución como potenciales DAMPs (*Damage associated molecular patterns*) no ha sido estudiada, a pesar de evidencias que apuntan a las poliaminas como principales metabolitos que responden a los estímulos bióticos. En este proyecto estudiamos las funciones de las poliaminas en la defensa frente a patógenos y en las interacciones planta-microorganismo, así como la dependencia de rutas oxidativo-dependientes e independientes en tales respuestas. Mediante una aproximación genética, identificamos y proporcionamos significancia biológica a genes y poliaminas que participan en PTI, ETI y la defensa basal. Mediante el uso de patógenos y sistemas libres de patógenos, respuestas tempranas y tardías, analizamos la potencial dualidad de las poliaminas como metabolitos protectores en las primeras etapas de la defensa, y como DAMPs que amplifican señales de defensa durante la ETI. Identificamos marcadores moleculares de la percepción de las poliaminas que se utilizarán para identificar mutantes insensibles a las poliaminas mediante la generación de una población de *Arabidopsis thaliana* mutagenizada. El mapeo de los genes causales identificará componentes genéticos involucrados en la señalización, el transporte o la percepción de poliaminas. Finalmente, investigamos el efecto de las poliaminas sobre la composición microbiana de la rizosfera de *Arabidopsis* y la percepción de poliaminas de comunidades bacterianas por la planta. En general, pretendemos proporcionar una visión integradora de las poliaminas en el contexto de las interacciones planta-patógeno y planta-microorganismo con posibles aplicaciones prácticas en el uso de poliaminas como agentes protectores.

Nuevos ramnolípidos catiónicos basados en aminoácidos

Da Silva, A.R.^{1*}, Manresa, M.A.¹, Pinazo, A.², Pérez, L.²

¹ Departamento de Biología, Sanidad y Medio ambiente. Unidad de Microbiología. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona, España.

*anderson_amos3@hotmail.com

² Departamento de tecnología de tensioactivos. IQAC –CSIC. Barcelona, España.

La búsqueda de nuevos productos que sean multifuncionales, biocompatibles, biodegradables y que puedan alcanzar objetivos económicos y ambientales se convirtió en algo tan importante como esencial para la actualidad. La selección de un material de partida puede ser uno de los factores más significativos en la determinación del impacto de las síntesis en el medio ambiente. Recientemente, se están aplicando enfoques innovadores para mejorar la multifuncionalidad de los ramnolípidos (RLs). En este contexto, se han desarrollado nuevos tensioactivos catiónicos derivados de arginina y lisina, teniendo como base el biotensioactivo aniónico RL. El procedimiento sintético utilizado para preparar estos nuevos tensioactivos fue sencillo y muy eficiente. Consistió en la unión del grupo α -NH₂ libre de los aminoácidos (arginina y lisina) con el grupo carboxílico del terminal hidrofílico de los ramnolípidos. Los principales objetivos de la modificación fueron: aumentar la solubilidad en agua, mejorar la actividad antimicrobiana, ofrecer otras posibilidades como un producto multifuncional y preservar la característica biodegradable que los RLs presentan, incluso después de la introducción de grupos de cabezas con carga catiónicas. Estos nuevos conjugados catiónicos presentaron excelentes propiedades superficiales (Concentración Micelar Crítica – CMC). Los resultados mostraron que los ramnolípidos catiónicos derivados de arginina presentan buena actividad antimicrobiana frente a bacterias gram positivas, hongos del género *Candida* resistentes al fluconazol, biofilm de hongos y al protozooario del género *Acanthamoeba*. Son productos de baja o moderada citotoxicidad. Además, presentan otras actividades que los hacen tener una característica multifuncional cuando son comparados con los ramnolípidos aniónicos (el producto de base). Finalmente, los nuevos tensioactivos catiónicos mostraron altos niveles de biodegradación en condiciones aeróbicas y pueden clasificarse como "compuestos fácilmente biodegradables".

Evaluación *in vitro* de la citotoxicidad y actividad anti-leishmania de conjugados de polyamidoamina y su aplicación en la administración de fármacos para el tratamiento de la leishmaniasis

Berenguer, D.^{1,*}, Martí, E.², Alcover, M.¹, Ranucci, E.⁵, Lawton, P.⁶, Azzouz-Maache, S.⁶, Fisa, R.¹, Fernàndez-Busquets, X.², Riera, C.¹

¹Laboratorio de Parasitología, Departamento de Biología, Sanidad y Medioambiente. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

²Grupo de Nanomalaria, Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), Barcelona, España

³Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

⁴Laboratoire de Parasitologie et Mycologie Médicale, Département des Sciences Biomédicales A (ISPB), Faculté de Pharmacie, Lyon, France

Actualmente se está proponiendo el uso de sistemas poliméricos como sistemas de liberación controlada de principios activos con el fin de aumentar la eficacia de los tratamientos y disminuir la toxicidad asociada. La encapsulación de fármacos en nanovectores podría ser potencialmente aplicable en el tratamiento de enfermedades infecciosas. El objetivo de este estudio ha sido evaluar *in vitro* la actividad del antimonio de meglumina (AMG) conjugado en polímeros de polyamidoamina (PAAs) frente a *Leishmania infantum*, y evidenciar su colocalización en el macrófago.

El AMG se dispersó en tres soluciones de polímeros sintéticos biodegradables: AGMA1, ISA23 y ARGO7. Se evaluó la citotoxicidad de los tres polímeros en solución y conjugados con AMG sobre la línea celular de macrófagos RAW 264.7. La actividad leishmanicida se determinó sobre promastigotes de *L. infantum*. Se utilizaron diferentes colorantes de fluorescencia para revelar la colocalización de las PAAs, dentro del macrófago por microscopía confocal. Mediante inmunomarcaje se realizó una primera aproximación con un anticuerpo anti-PAA para determinar su especificidad con los polímeros ensayados y se visualizó mediante microscopía electrónica de transmisión.

Los estudios de citotoxicidad mostraron que ISA23 y ARGO7 no fueron citotóxicas, y que AGMA1 presentó mayor citotoxicidad. AGMA1-AMG aumentó la toxicidad sobre las células en comparación al AMG, mientras que ISA23-AMG y ARGO7-AMG mostraron menor toxicidad. Los ensayos de actividad en promastigotes de *L. infantum* mostraron que tanto AGMA1 como AGMA1-AMG fueron activos, el resto de conjugados no presentaron actividad. Las imágenes de confocal mostraron la presencia de las PAAs en el citoplasma del macrófago. El ensayo de inmunomarcaje con oro reveló la unión del anti-PAA con los tres polímeros.

La activación de Jun NH2-terminal kinase (JNK) en células β -pancreáticas protege frente la resistencia a insulina inducida por obesidad

Morcillo, M.* , Lanuza-Masdeu, J., Bayod, C., & Caelles, C.

*Autor que presenta el trabajo

*mmorcillo@ub.edu, Departament de Bioquímica i Fisiologia, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona; Institut de Biomedicina, Universitat de Barcelona (IBUB), 08028-Barcelona

La obesidad y la diabetes tipo 2 son alteraciones metabólicas epidémicas en todo el mundo y se asocian con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, entre otras características.

Está bien establecido que la actividad exacerbada de JNK está implicada en la promoción de la resistencia a la insulina en tejidos diana de esta hormona. Utilizamos un modelo de ratón genéticamente modificado, ratones MKK7D, en el que la activación de JNK en células β pancreáticas conduce a la resistencia a la insulina en dichas células, condición que promueve la intolerancia a la glucosa como resultado de la capacidad deteriorada de aumentar la insulinemia en respuesta a la hiperglucemia(1).

La obesidad inducida por una dieta de alto contenido en grasas (HFD) durante 10 semanas en ratones MKK7D y los respectivos ratones Control fue similar en ambos grupos aunque los ratones MKK7D mostraron una protección frente al desarrollo de resistencia a insulina. De manera consistente, a nivel molecular, los ratones MKK7D obesos mostraron una activación de la vía de señalización de la insulina en músculo esquelético y tejido adiposo blanco del epidídimo (e-WAT) similar a la de los ratones MKK7D alimentados con una dieta estándar. Por el contrario, la activación de vía de señalización de la insulina se redujo en ratones Control obesos en comparación con ratones Control de peso normal.

En conclusión, la activación de JNK promueve la resistencia a la insulina en las células β pancreáticas por lo que los animales MKK7D están menos expuestos a picos de insulinemia. Esta condición mantiene la sensibilidad a la insulina y la activación de la vía de señalización de la insulina en el músculo esquelético y e-WAT de ratones obesos. Por lo tanto, el ratón MKK7D es uno de los pocos ejemplos en los que la obesidad se disocia de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia.

(1) Lanuza-Masdeu, et al (2013) Diabetes 62:2308-317 Esta investigación ha sido financiada a través de proyectos del Plan Nacional (SAF2017-89510-R) i de la Fundació La Marató de TV3 (201605.30.31.32)

Els astròcits tenen un paper important a la malaltia de Lafora

Augé, E.^{1,2*}, Pelegrí, C.^{1,2}, Manich, G.¹, Cabezón, I.¹, Guinovart, J.J.³, Duran, J.³ & Vilaplana, J.^{1,2}

¹Secció de Fisiologia, Departament de Bioquímica i Fisiologia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ²Institut de Neurociències, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

³Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona), The Barcelona Institute of Science and Technology, Barcelona, Spain

El terme "cossos de poliglucosà" (PGBs) fa referència a agregats complexos de desenes de micròmetres de diàmetre que estan formats principalment per polímers de glucosa. Els PGBs han estat descrits principalment en el sistema nerviós central, però també en altres òrgans i teixits, i diferents tipus de PGBs s'han relacionat amb determinades situacions o malalties específiques. Un exemple són els *corpora amylacea* (CA) del cervell humà, els quals s'acumulen durant el procés d'envelliment i tenen un origen i funció encara incerts. L'envelliment cerebral en ratolins condueix també a l'aparició de PGBs, en aquest cas anomenats freqüentment grànuls PAS per la seva tinció amb *Periodic Acid Schiff* (PAS). D'altra banda, a la malaltia de Lafora, una malaltia neurodegenerativa, es formen en el cervell humà un altre tipus de PGBs que tenen origen neuronal i són anomenats cossos de Lafora (LBs). Recentment el nostre grup de recerca ha descrit que els grànuls PAS i els CA presenten neo-epítops que són reconeguts per anticossos naturals, posant de manifest l'existència d'una interrelació important entre el sistema immunitari innat i aquests PGBs. Es desconeix, però, si en els cossos de Lafora hi ha la presència d'aquests neo-epítops, i tampoc es coneix si els neo-epítops es troben en altres tipus de PGBs.

Amb l'objectiu de caracteritzar diferents tipus de PGBs i estudiar la presència de neo-epítops en aquests cossos, es va estudiar la presència d'aquests cossos en el cervells de ratolins deficientes de malina (malin^{KO}, un model murí de la malaltia de Lafora), ratolins amb senescència accelerada (*senescence-accelerated mouse prone 8*, SAMP8), ratolins amb sobreexpressió de PTG (PTG^{OE}) i ratolins deficientes de glicogen sintasa cerebral (GS^{KO}), mitjançant l'ús de tècniques d'immunofluorescència.

En els cervells dels ratolins malin^{KO} es van detectar dos tipus de PGBs: un tipus que anomenarem *neuronal Lafora bodies* (nLBs) perquè són PGBs que es troben associats a neurones i un altre que correspon als grànuls PAS, associats a processos astrocítics, i que es presenten formant clústers. S'observa també que els grànuls PAS, però no els nLBs, presenten neo-epítops. Estudis quantitius indiquen que els nLBs tenen un diàmetre superior al dels grànuls PAS. D'altra banda, s'observa també que els nLBs només es troben en els ratolins malin^{KO}, mentre que els grànuls PAS es troben en malin^{KO} i també en els animals PTG^{OE} i SAMP8, tot i que en menor quantitat en aquests darrer, i es troben només esporàdicament en els animals control. No es va observar cap tipus de PGBs en els ratolins GS^{KO}.

La presència d'un gran nombre de grànuls PAS en els ratolins malin^{KO} indica que l'absència de malina no només indueix a la formació de nLBs, com s'havia descrit fins ara, sinó que també indueix a un increment significatiu dels PGBs astrocítics. Aquests resultats suggereixen que els astròcits, contràriament al que estava establert, estan implicats en la patogènia de la malaltia de Lafora.

Papel de FGF21 (Factor de Crecimiento de Fibroblastos 21) en la Respuesta Metabólica al Ayuno

Martínez-Garza U^{1-2*}, Sandoval V¹⁻², Hezer B¹, Carrilho-Do-Rosário A¹⁻³, Sanz H¹, Haro D¹⁻³, Marrero P.F¹⁻³, Relat J¹⁻².

¹Departamento de Nutrición, Ciencias Alimentación y Gastronomía, de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Campus Torribera. Universidad de Barcelona.

²Instituto de Investigación en Nutrición y Seguridad Alimentaria de la Universidad de Barcelona (INSA-UB).

³Instituto de Biomedicina de la Universidad de Barcelona (IBUB).

Introducción y Objetivos

El Factor de Crecimiento de Fibroblastos 21 (FGF21) es una proteína secretada principalmente por el hígado, así como también por músculo y tejido adiposo. FGF21 tiene importantes efectos sobre el metabolismo lipídico y se ha descrito como componente esencial en la adaptación metabólica al ayuno. Sin embargo, el papel concreto de FGF21 hepático en este estado adaptativo de privación de nutrientes aún no está claro. Este estudio tiene como objetivo analizar aquellas rutas metabólicas de adaptación al ayuno que son dependientes de la producción hepática de FGF21.

Materiales y Métodos

Ratones macho C57BL6/J de 10 semanas de edad con depleción hepática específica de FGF21 (LFKO) y su respectivo modelo control (LoxP) fueron sometidos a 24 h de ayuno. Se sacrificaron junto con ratones alimentados *ad libitum* y se realizaron análisis de expresión génica mediante qPCR, de los principales genes involucrados en la respuesta metabólica al ayuno.

Resultados y Conclusiones

Los resultados indican que, a nivel hepático, después de un ayuno de 24 horas hay una inducción significativa de los niveles de expresión FGF21, así como también de la expresión de genes gluconeogénicos (*Pepck*, *G6pase*) los cuales dependen de la inducción hepática de FGF21. Además, el ayuno incrementa la expresión del factor de transcripción inducido por estrés CREBH y la proteína formadora de gotas lipídicas FSP27 β . Se observa que la respuesta de los genes involucrados en la oxidación de ácidos grasos y cetogénesis es independiente de FGF21, mientras que los demás genes son sensibles a la ausencia de FGF21. En conclusión, existen patrones de expresión diferentes dando lugar a la presencia de rutas metabólicas cuya activación dependen de la presencia de FGF21 (gluconeogénesis y captación de ácidos grasos), mientras otras no son dependientes de FGF21 (cetogénesis).

Agradecimiento

Ministerio de Educación, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt). México. Becas Conicyt- Chile. Proyecto 600004-Associació Catalana de la Diabetis (ACD).

Noves eines en el diagnòstic i control de la intolerància a la histamina

Comas-Basté, O.*; Sánchez-Pérez, S.; Latorre-Moratalla, M.L.; Veciana-Nogués, M.T. & Vidal-Carou, M.C.

Departament de Nutrició, Ciències de l'Alimentació i Gastronomia, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona; Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària (INSA·UB); Xarxa de Referència en Tecnologia dels Aliments (XaRTA).

La intolerància a la histamina és un desordre en la homeòstasi de la histamina degut a una reduïda capacitat de degradació d'aquesta amina a nivell intestinal, provocant la seva acumulació en plasma i l'aparició d'efectes adversos. El dèficit de l'enzim diamino oxidasa (DAO), involucrat en el metabolisme intestinal de la histamina, és la causa principal d'aquesta intolerància. A diferència de les àmpliament conegudes intoxicacions histamíniques, que apareixen després del consum de productes amb quantitats molt elevades d'histamina, en la intolerància la simptomatologia pot aparèixer després de la ingesta de quantitats normals, o fins i tot baixes d'aquesta amina. Els símptomes relacionats amb la intolerància a la histamina poden ser molts i molt variats, entre els quals destaquen trastorns gastrointestinals, respiratoris, neurològics, cardiovasculars i cutanis. Donada la importància sociosanitària i econòmica que pot tenir el diagnòstic precoç de la intolerància a la histamina per dèficit de DAO i, sobretot, el seu tractament preventiu, la recerca d'aquesta tesi doctoral s'ha centrat en aprofundir en el diagnòstic i caracterització de la intolerància a la histamina, així com en l'estudi d'alternatives per intentar reduir la incidència i/o gravetat d'aquesta intolerància mitjançant la seva gestió dietètica i el tractament amb enzim DAO exogen.

Actualment, el diagnòstic de la intolerància a la histamina s'efectua mitjançant la presentació de la simptomatologia associada i la determinació de l'activitat DAO plasmàtica. En aquest àmbit, s'està treballant per desenvolupar un mètode que permeti conèixer el perfil metabòlic de la histamina en orina de persones amb intolerància a la histamina. La determinació d'histamina i els seus metabòlits en orina permetrà la identificació de biomarcadors no invasius que ajudin al diagnòstic d'aquesta intolerància.

Pel que fa a la seva prevenció, la principal estratègia utilitzada actualment és el seguiment d'una dieta baixa en histamina. Aquest tipus de dietes exclouen aquells aliments que els pacients relacionen amb l'aparició de la simptomatologia, donant a lloc a dietes força restrictives. La suplementació amb enzim DAO s'ha postulat recentment com una estratègia complementària per ajudar a la degradació intestinal d'histamina i reduir la simptomatologia. Malgrat encara és poca l'evidència científica sobre l'eficàcia d'aquesta suplementació, ja hi ha diversos productes disponibles al mercat consistents en càpsules o comprimits gastroresistents formulats a base d'extracte de ronyó porcí, un teixit que és font de l'enzim DAO. S'ha posat a punt una metodologia per a la determinació *in vitro* de la capacitat de degradar histamina d'una matriu mitjançant un assaig enzimàtic, fent possible la determinació de l'activitat DAO d'aquests productes comercials, així com dels extractes de ronyó porcí del qual estan constituïts. En aquesta mateixa línia, s'està efectuant un *screening* de noves fonts de l'enzim DAO, tant d'origen animal com vegetal, comptant amb resultats d'interès pel que fa a la capacitat de degradar histamina *in vitro* per part de germinats de diverses llegums i certes soques de bacteris probiòtics.

Impacte de l'entorn en les propietats de transferència de càrrega de l'ADN

Marina Corbella^{1*}, Alexander A. Voityuk^{2,3} & Carles Curutchet¹

*Autor que presenta el treball. ¹ marinacorbella@ub.edu, carles.curutchet@ub.edu, Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica i Físicoquímica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona. ² alexander.voityuk@icrea.cat, Institut de Química Computacional, Universitat de Girona. ³ Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona.

L'oxidació de certes bases de l'ADN dona lloc a la formació d'estats catió radical, estats anomenats "forats" degut a l'absència d'un electró, que poden ser precursors d'efectes mutagènics en el codi genètic. S'ha observat que aquests "forats" poden migrar a través de la doble hèlix fins a distàncies de 200 Å en funció de la seqüència de bases, essent d'especial interès en àrees tant diverses com la carcinogènesi o l'electrònica molecular. En els últims anys s'han fet grans avenços, tant des del punt de vista teòric com experimental, de cara a entendre els factors que governen aquests processos CT (transferència de càrrega) a l'ADN. No obstant, encara es comprèn poc l'impacte que té en aquests processos la presència de lesions habituals a l'ADN tals com la formació d'una posició abàsica a causa de la excisió d'una base de la seqüència, així com la interacció amb proteïnes. Recentment, la idea de que aquests "forats" poden migrar a aminoàcids aromàtics de proteïnes que s'uneixen a l'ADN, protegint així del dany oxidatiu el genoma, ha obert la porta a un nou camp d'estudi encara inexplorat i que pot tenir importants implicacions en la reparació i protecció del material genètic.

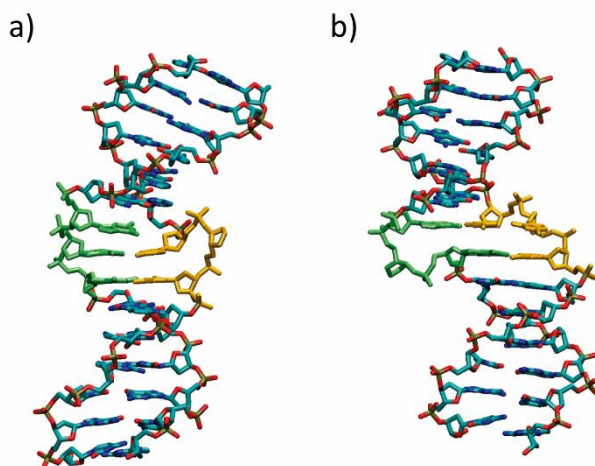


Fig. 1. Estructura de d'una seqüència d'AND poli-G amb una posició abàsica en una conformació (a) intrahèlix i (b) extrahèlix.

En aquest treball hem investigat el paper que juga la deformació estructural de la doble hèlix, ja sigui degut a la presència d'una posició abàsica o a la interacció amb una proteïna, en els diferents paràmetres que governen el procés de CT. Per fer-ho, s'han combinat simulacions de dinàmica molecular, per tal de captar les fluctuacions estructurals, amb càlculs multiescala quàntics/clàssics QM/MM de les energies i els acoblaments de les diferents bases en la seqüència d'interès. Els resultats obtinguts concorden amb les observacions experimentals prèvies pel que fa a la deformació estructural de la doble hèlix i en l'impacte en el temps global de transferència degut a la interacció amb aminoàcids d'una proteïna adjacent o a la presència de lesions abàsiques. Al mateix temps, revelen el paper que juguen aminoàcids aromàtics com el triptòfan, facilitant el procés de CT però també creant un possible "trapping site" capaç de sostreure la càrrega de la doble hèlix. Així mateix, revelen com certes lesions abàsiques que indueixen conformacions extrahèlix de l'ADN, poden contribuir en mantenir la velocitat del procés sense lesió, a diferència de la idea general de que una posició abàsica alenteix el procés global de transferència.

Elaboración de formulaciones nanoestructuradas de Anfotericina B (AmB) para el tratamiento de las micosis cutáneas

Sosa, L.^{1*}, Domenech, O.¹, Bozal, N.²; Clares, B.³ & Calpena, A.¹

^{1*}Lilian Sosa, liliansosa2012@gmail.com. ¹Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Fisicoquímica, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona, ² Departamento de Biología, Salud y Medio Ambiente, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona, ³Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada

Introducción. Las infecciones fúngicas o micosis causan una amplia gama de enfermedades en los humanos, siendo una de las principales causas de la consulta dermatológica. El principal agente etiológico causante de estas micosis son los hongos del género *Cándida spp.* Al menos 15 especies pueden infectar a los humanos, siendo *Cándida albicans* la especie más prevalente. Los fármacos de primera línea utilizados para el tratamiento de las micosis son los denominados Azoles, sin embargo se ha detectado elevada toxicidad y mecanismos de resistencia de los microorganismos a estas moléculas lo que ha conllevado al uso de otros fármacos como la AmB. La AmB es un antibiótico macrólido poliénico, que actúa a nivel de la pared celular de los hongos, inhibiendo así la síntesis de ergosterol. Es una molécula altamente insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos e inorgánicos, haciendo de éste un fármaco difícil de ser incorporado en una formulación. Es por ello necesario el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de las micosis superficiales siendo la administración dérmica una alternativa viable. Es por esto que en el presente trabajo nos hemos planteado como **objetivo:** la elaboración, desarrollo y caracterización de una nanoemulsión de AmB al 0.3% y un hidrogel nanoestructurado de AmB al 0.03% para el tratamiento de micosis cutáneas.

Se han realizado estudios de caracterización fisicoquímica para cada una de las formulaciones como: Medición de pH, contenido del fármaco y tamaño de gota a diferentes tiempos, comportamiento reológico y viscosidad. Además, estudios de liberación *in vitro* y permeación *ex vivo*, estudios de tolerancia *in vivo*, estudios de citotoxicidad y eficacia *in vitro* frente a diferentes cepas de *Cándida spp.*, finalmente se ha estudiado mediante imágenes de microscopía de fuerza atómica (AFM) el comportamiento de las formulaciones frente a la levadura.

Resultados. Ambas formulaciones demostraron valores de pH adecuados para la aplicación en la piel. La nanoemulsión se mantuvo estable durante 1 mes, en cambio el hidrogel se mantuvo estable por lo menos 3 meses. El tamaño de gota para ambas formulaciones estuvo por debajo de los 120 nm y demostraron ser ambas soluciones monodispersas. El hidrogel-AmB a bajas temperaturas (4°C) y la nanoemulsión presentaron una baja viscosidad y un comportamiento newtoniano, no obstante el hidrogel a temperatura de piel (32 °C) presentó una viscosidad 10 veces mayor y un comportamiento pseudoplástico. De acuerdo con los valores de la cantidad de AmB retenida en la piel y los valores de CMI tanto para la nanoemulsión como para el hidrogel, se postula que ambas formulaciones proporcionarán un efecto antifúngico local más que suficiente. No hubo absorción *ex vivo* de AmB evitando ello posibles efectos adversos sistémicos. No se observó toxicidad celular. La formulación fue bien tolerada en la piel de los voluntarios, no mostrando ningún tipo de picazón, escozor o enrojecimiento tras su aplicación. Finalmente se demostró el efecto inhibitorio frente a las levaduras gracias a la microscopía de fuerza atómica, comprobándose el efecto de la AmB en las membranas celulares.

Nanopartícules Sòlides Lipídiques amb colesterol oleat com a vectors pel silenciament de gens

Suñé-Pou, M.^{1,2*}, Prieto-Sánchez, S.², Bradrick, S.³, Garcia-Blanco, M.³, Suñé-Negre, C.²; Suñé-Negre, J.M.¹

*Autor que presenta el treball

¹Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica i Físicoquímica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona (UB). Avda Joan XXIII 27-31, Barcelona, Espanya. ²Departament de Biologia Molecular, Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra (IPBLN), CSIC. Avda del Conocimiento 17, Granada, Espanya. ³Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, University of Texas Medical Branch (UTMB). 301 University Blvd, Galveston, Texas, USA.

Corresponding autor: marcsune@ub.edu

Les nanopartícules han esdevingut en els darrers anys el centre d'interès per a la vehiculització i vectorització de gens. Tot i això, la translació a clínica està esdevenint difícil degut a processos de fabricació complexes d'escalar, manca d'eficiència i eficàcia robusta *in vivo* i l'ús de components molt costosos. Per això, la investigació dedicada a trobar noves formulacions viables de ser fabricades de forma simple, robusta i reproduïble, que es puguin escalar fàcilment de forma econòmica sense comprometre l'eficàcia, esdevé prioritària en el món de la farmàcia i biomedicina.

En els darrers anys, les *Solid Lipid Nanoparticles* (SLNs) han captat l'atenció de molts grups d'investigació degut a que la major part dels seus components són lípids biocompatibles, i per tant tenen una toxicitat baixa. El nostre grup d'investigació ha desenvolupat una formulació amb l'excipient colesterol oleat per tal d'augmentar l'eficàcia *in vitro* i *in vivo* de les nanopartícules, a l'hora que aquestes nanopartícules es fabriquen per un mètode senzill, sense dissolvents orgànics i teòricament fàcilment escalable.

En aquesta comunicació, s'exposarà el desenvolupament d'aquesta formulació innovadora, amb l'estudi galènic corresponent del mètode de fabricació amb una iniciació al *Quality by Design* (QbD), a l'hora que es demostra la seva eficàcia a nivell *in vitro* per vehiculitzar plasmidis i siRNA. Finalment, la seva eficàcia a l'hora d'inhibir la infecció pel virus de Dengue (DENV) serà exposada, demostrant així una possible aplicació terapèutica d'aquesta formulació.

Anàlegs de Trimetoprim basats en reaccions multicomponent, com a potencials antibiòtics davant de bacteris resistents

Pedrola, M.^{1*}, Lavilla, R.¹; Ghashghaei, O.¹ & Jardas, E.¹

*marinapedrolateixell@gmail.com.

¹ Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica; Secció de Química Terapèutica; Unitat de Química Farmacèutica.

La resistència de bacteris patògens als antibiòtics d'ús comú és una amenaça creixent per a la salut pública. És per això que un dels reptes de la química mèdica és trobar compostos que siguin efectius davant de soques resistents. Aquest és el cas del Trimetoprim (TMP), un antibiòtic que apareix a la *Model List of Essential Medicines* de l'Organització Mundial de la Salut, publicada el març del 2017, i que s'utilitza com a tractament de primera elecció en les infeccions del tracte urinari inferior. Actualment, i com a conseqüència de les resistències aparegudes al llarg dels anys, aquest antibiòtic esdevé inefectiu i la clínica ha de recórrer a tractaments alternatius.

Per altra banda, tradicionalment, la síntesi orgànica s'ha basat en el desenvolupament de mètodes sintètics i estratègies *multistep* amb la finalitat d'aconseguir molècules complexes. Al segle XXI, però, un dels objectius és trobar alternatives sintètiques més curtes i simples, per tal de poder arribar a *targets* complexos amb pocs passos, menys inversió de recursos i, per tant, d'una manera més sostenible. Una solució són les reaccions multicomponent (MCR), que impliquen la interacció simultània de tres o més materials de partida. Aquestes MCR permeten obtenir una estructura complexa partint de substrats simples en un sol pas, és per això que representen un bon exemple de síntesi *step-economical*.

En aquest treball es prepara una llibreria de diversos anàlegs de l'antibiòtic Trimetoprim mitjançant aquesta metodologia sintètica, és a dir, les reaccions multicomponents. Concretament, la síntesi es basa en la reacció de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB), on s'utilitzen un α -aminoazina, un aldehyd i un isocianur per tal d'obtenir compostos amb el motiu estructural d'interès: les imidazo-azines bicíclics *N*-fusionades. L'anell de diaminopirimidina del TMP és el nucli sobre el qual s'hi fan reaccionar diferents aldehyds i isocianurs per aportar diversitat estructural en els mono i bis adductes preparats (Figura 1). A més, es realitzen assajos biològics preliminars de tots els anàlegs davant de diverses soques de bacteris per analitzar-ne l'activitat antibiòtica, esperant que aquests nous derivats del TMP basats en reaccions multicomponent aportin propietats i/o bioactivitats millorades respecte el TMP. A més, es planeja la realització d'assajos davant de soques bacterianes resistents (assajos realitzats pel grup del Prof. Miquel Viñas, UB-IDIBELL).

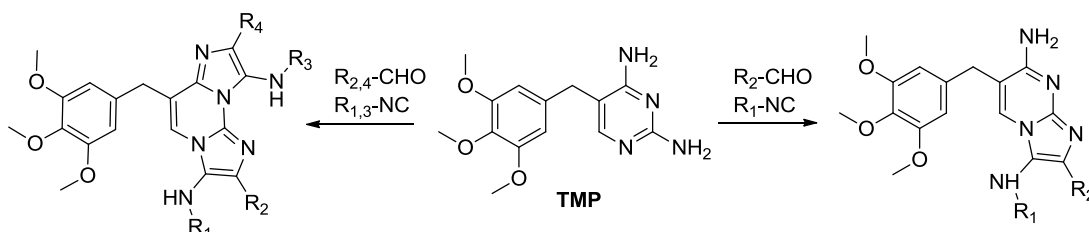


Figura 1. Síntesi dels anàlegs mono- i bis-GBB del TMP.

El consum de droga caníbal durant l'adolescència augmenta la vulnerabilitat a la cocaïna

Duart-Castells, L.¹, López-Arnau, R.¹, Luján, M.A.², Pubill, D.¹, Camarasa, J.¹, Valverde, O.^{2,3}, Escubedo, E.¹

¹leticiaduart8@gmail.com; raullopezarnau@ub.edu; d.pubill@ub.edu; jcamarasa@ub.edu; eescubedo@ub.edu; Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica. Universitat de Barcelona.

²miguel-angel.lujan@upf.edu; olga.valverde@upf.edu Neurobiologia del comportament (GReNeC-NeuroBio). Departament de Ciències Experimentals i de la Salut. Universitat Pompeu Fabra.

³ Programa de recerca en neurociències. Institut de recerca IMIM-Hospital del Mar

En els últims anys el mercat il·lícit de drogues ha canviat considerablement degut a l'aparició de noves substàncies psicoactives, entre les quals es troben les anomenades catinones sintètiques, una nova família de derivats amfetamínics. El seu ús recreatiu ha anat incrementant des de la seva irrupció en el mercat degut al seu fàcil accés, preu assequible i estatus legal inicial d'aquestes substàncies. Tant és que s'utilitzen com a alternativa a altres psicoestimulants més clàssics com la cocaïna o l'èxtasi.

La 3,4-metilendioxiprovalerona (MDPV), coneguda popularment com "droga caníbal", és una de les catinones sintètiques més consumides. De forma similar a la cocaïna, la MDPV potencia la neurotransmissió de dopamina (DA) inhibint la seva recaptació. De fet, estudis amb animals indiquen que la MDPV és entre 10 i 50 vegades més potent que la cocaïna com a blocador del transportador de dopamina (DAT). A més, la MDPV també provoca potents efectes psicoestimulants, reforçadors i de recompensa semblants als de la cocaïna amb una dosi deu vegades menor, suggerint un elevat risc d'abús i per tant, un probable increment del seu consum en els propers anys.

El principal objectiu d'aquest treball va ser avaluar les conseqüències del consum de MDPV durant l'adolescència, en la resposta psicoestimulant, de condicionament i de reforçament induïda per la cocaïna en l'edat adulta. Així doncs, es van tractar ratolins adolescents amb MDPV (1,5 mg/kg s.c., dos cops al dia durant 7 dies) i, 21 dies després, quan els ratolins eren adults, se'ls va administrar cocaïna i es van sotmetre als paradigmes d'activitat locomotora, condicionament de preferència de lloc i d'autoadministració. Paral·lelament, es van determinar també els nivells d'expressió de Δ FosB en l'estriat.

Curiosament, l'exposició a la MDPV durant l'adolescència potencia els efectes psicoestimulants, condicionants i de reforçament de la cocaïna en l'edat adulta. A la mateixa vegada, aquests resultats es correlacionen amb una major expressió de Δ FosB en l'estriat del ratolí adult. Així doncs, l'exposició a MDPV durant l'adolescència indueix uns canvis adaptatius a llarg termini responsables de la major resposta a la cocaïna experimentada en el ratolí adult, predisposant així a una major vulnerabilitat al seu abús.