



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Farmàcia
i Ciències de l'Alimentació

XII JORNADA DE RECERCA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

LLIBRE D'ABSTRACTS

Barcelona, 30 d'octubre de 2019

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 XII Jornada de Recerca, amb la col·laboració de Fedefarma.

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 Sra. Elisenda Casals, Presidenta de la Secció Científica de Fedefarma.

Sessió 1.

Moderadora: Dra. Montserrat Mitjans

9:30 Estudi in vitro de la citotoxicitat i citoprotecció d'extractes de falgueres front l'estrès oxidatiu en 3T3 i HaCaT. Adrià Farràs Martínez. Secció de Fisiologia.

9:40 Drugging the Fbw7 E3 ligase with a fragment-based approach. ad Salvatore Scaffidi. Secció de Físicoquímica.

9:50 Farmacomodulación de flavanonas naturales para su uso en estudios biofarmacéuticos. Paola Bustos. Unitat de Biofarmàcia i Farmacocinètica, secció de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica.

10:00 Vehiculización de sustancias aromáticas basadas en tecnologías mixtas de extrusión y lecho fluido. Faviola Villca. Unitat de Tecnologia Farmacèutica, secció de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica.

10:10 Reparación de mutaciones puntuales en el DNA utilizando pinzas de polipurinas (PPRHs). Alex Jimenez Félix. Secció de Bioquímica i Biologia Molecular.

10:20 Torn de preguntes.

10:40 CONFERÈNCIA

Enginyeria de genomes amb finalitats terapèutiques. Dr. **Marc Güell**, Departament de Ciències Experimentals i de la Salut. Bioenginyeria de Sistemes, UPF

11:40 PAUSA/CAFÈ/PÒSTERS**Sessió 2.**

Moderadora: Dra. Miren Ettcheto

12:10 Cíntasa c-Jun N-terminal 1: Un element clau per a la protecció davant de dèficits cognitius derivats de trastorns metabòlics. Oriol Busquets Figueras. Secció de Farmacologia.

12:20 Disseny i síntesi d'agents antitumorals dirigits a dianes concretes. Enric Lizano i Marta Vilaplana. Secció de Química Terapèutica.

12:30 De los modelos de solvatación continua a los descriptores lipofílicos: aplicaciones en similitud molecular. Javier Vázquez. Secció de Ciències bàsiques aplicades a la alimentació.

12:40 Determinació de la recuperació i l'efecte matriu d'un mètode d'extracció de polifenols de l'oli d'oliva en matriu alimentària. Julián Lozano Castellón. Secció de Nutrició i Bromatologia.

12:50 Torn de preguntes.

Sessió 3.

Moderadora: Dra. Magdalena Alcover

13:10 Estudi etnobotànic de les zones àrides de Catalunya, comarca de les Garrigues. Airy Gras Mas. Secció de Botànica.

13:20 The polyamine Putrescine contributes to H₂O₂ and RbohD/F-dependent positive feedback loop in *Arabidopsis* PAMP-triggered immunity. Changxin Liu. Secció de Fisiologia Vegetal.

13:30 Relación entre vesículas de membrana externa, ATP extracelular y la formación de biofilms. Nicolas Baeza. Secció de Microbiologia.

13:40 Aplicació del MALDI-TOF en la identificació de leishmanies causants de leishmaniosi cutània Anna Fernández Arévalo. Secció de Parasitologia.

13:50 Caracterització de bacteris rizosfèrics promotors de l'adquisició de nutrients en plantes. Miquel Llimós. Secció de Sanitat Ambiental i Edafologia.

14:00 Torn de preguntes.

14:30 DINAR/PÒSTERS

15:30 Lliurament de Diplomes. Lliurament de Premis Fedefarma.

Estudi *in vitro* de la citotoxicitat i citoprotecció d'extractes de falgueres front l'estrès oxidatiu en 3T3 i HaCaT

Farràs Martínez, A.^{1*}, López Ramos, V.², Vinardell Hidalgo, M. Pilar¹, Mitjans Arnal, M.¹

*afarrama7@alumnes.ub.edu

¹Departament de Bioquímica i Fisiologia, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona, Av. Joan XXIII 27-31, 08028 Barcelona, Catalunya, Espanya.

²Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Jorge, 50830 Villanueva de Gállego, Zaragoza, España.

L'estrès oxidatiu és un dels principals promotors del desenvolupament i/o progressió de les malalties cròniques, així com de l'envelliment cel·lular. Actualment, s'ha descrit la capacitat antioxidant front a diferents situacions d'estrès oxidatiu *in vitro* d'un gran nombre de substàncies. En aquesta direcció, multitud de recursos científics s'han centrat en el descobriment i el posterior estudi de l'acció dels fitoconstituents com a font natural de recursos antioxidants.

La divisió *Pteridophyta*, les criptògames vasculars més evolucionades i conegudes popularment com a falgueres, produeix un ampli rang de metabòlits secundaris únics com a fruit de la seva evolució independent de les angiospermes. Tanmateix, avui dia no s'ha estudiat encara el potencial ús de les falgueres de la península Ibèrica com a font de recursos naturals pel tractament o prevenció de determinades malalties cròniques associades a l'estrès oxidatiu. En aquest sentit, estudis previs del nostre grup han descrit l'activitat antioxidant i anti-tirosinasa *in chemico* d'extractes de les principals falgueres de les Muntanyes de Prades (Tarragona, Espanya).

En el present treball, s'ha caracteritzat el perfil de les substàncies polifenòliques dels extractes metanòlics de les espècies *Asplenium trichomanes* i *Ceterach officinarum* per HPLC-DAD. A més, s'ha estudiat en les línies cel·lulars 3T3 (fibroblasts murins) i HaCaT (queratinòcits humans) el potencial citotòxic i el poder citoprotector dels extractes davant l'estrès oxidatiu induït per H₂O₂ (1 i 2mM durant 2,5h). La viabilitat cel·lular s'ha determinat amb els mètodes colorimètrics del *neutral red uptake* (NRU) i de la sal de tetrazolil (MTT), considerant les cèl·lules no tractades el 100% de viabilitat.

Els resultats indiquen que els polifenols majoritaris de *A. trichomanes* són la rutina, la quercetina i l'epicatequina, mentre que en el cas de *C. officinarum* ho són l'àcid 3-O-cafeoilquínic, l'epicatequina i la rutina i no s'ha detectat quercetina. En analitzar la naturalesa del contingut d'espècies polifenòliques s'ha determinat que *C. officinarum* presenta un major contingut d'àcids polifenòlics respecte *A. trichomanes*. Mentre que en el cas dels flavonoides succeeix a l'inrevés. Tots dos extractes mostren certa citotoxicitat, tot i que la viabilitat es manté per sobre del 60% a la màxima concentració d'extracte (2 mg/ml). Pel que fa a la citoprotecció, s'observa una lleugera protecció a les concentracions més altes. Ambdós extractes han demostrat la potencialitat com a font de recursos naturals amb lleugera activitat antioxidant que cal seguir estudiant.

Drugging the Fbw7 E3 ligase with a fragment-based approach

Salvatore Scaffidi^{1*}, Míriam Martínez Cartró¹, Moira Rachman¹, Xavier Barril^{1,2}, Carles Galdeano¹

¹Salvatore.scaffidi@ub.edu, Secció departamental de Físicoquímica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, and Institut de Biomedicina (IBUB), Universitat de Barcelona. Av. Joan XXIII 27-31, 08028, Barcelona, Spain

²Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA), Passeig Lluís Companys, 23, 08010 Barcelona, Spain

Fbw7 is an important E3 ligase and one of the most commonly deregulated proteins in human cancers. Six percent of cancers have mutations in the *fbw7* gene. In one hand, the loss of activity of the mutated Fbw7 results in a loss of its tumor suppressor function and an upregulation of the natural and oncogenic substrate proteins, such as c-Myc, cyclin-E, and Notch.¹ On the other hand, the inhibition of Fbw7 has been proposed as an approach to sensitize cancer stem cells to chemotherapies.² Given the key role of Fbw7 in tumorigenesis, a small molecule directly targeting Fbw7 would have a large impact on the clinic. However, so far, no potent small-molecules that directly bind to Fbw7 have been reported, in part because modulating their activity and regulation requires targeting protein-protein interactions.³

Our goal is to identify and characterize fragments that bind to the Fbw7 E3 ligase and can be further developed as chemical probes. These fragments may turn *on* or *off* the activity of the protein. Fbw7 binders could serve as anchors to develop disease-specific PROTAC molecules, leading to proximity-induced ubiquitylation and subsequent degradation of proteins of interest.⁴ Our group has built a library of around 700 fragments. Surface Plasmon Resonance (SPR) has been carried out. Potential fragment-hits have been identified and they are being validated using orthogonal biophysical techniques. Furthermore, in order to elucidate the binding mode of the fragments, it is crucial to perform x-ray crystallography. Crystal structure of fragments binding to the protein will not only show the key points for the interaction, but can also provide the starting point for a rational design to grow the molecules in order to improve their affinity and specificity.

1. Hao, B., Oehlmann, S., Sowa, M. E., Harper, J. W. & Pavletich, N. P. Structure of a Fbw7-Skp1-Cyclin E Complex: Multisite-Phosphorylated Substrate Recognition by SCF Ubiquitin Ligases. *Mol. Cell* **26**, 131–143 (2007).
2. King, B. *et al.* XThe ubiquitin ligase FBXW7 modulates leukemia-initiating cell activity by regulating MYC stability. *Cell* **153**, 1552–1566 (2013).
3. Galdeano, C. Drugging the undruggable: targeting challenging E3 ligases for personalized medicine. *Future Med. Chem.* **9**, 347–350 (2017).
4. Lai, A. C. & Crews, C. M. Induced protein degradation: An emerging drug discovery paradigm. *Nat. Rev. Drug Discov.* **16**, 101–114 (2017).

Farmacomodulación de flavanonas naturales para su uso en estudios biofarmacéuticos

Paola Bustos-Salgado,^{1*} B. Andrade Carrera,² A. Calpena Campmany,¹ M.L. Garduño-Ramírez²

¹Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, i Físicoquímica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona; ²Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos; Av. Universidad 1001 Cuernavaca, Morelos, México. ¹e-mail: paola2006@hotmail.com. *Autor que presenta el trabajo.

En la actualidad, las moléculas de origen natural siguen siendo blancos novedosos en la búsqueda de nuevos fármacos. Todo se inicia con la identificación de compuestos que se unen a un blanco terapéutico o que muestran actividad biológica en un ensayo específico. Es indispensable comenzar con un compuesto líder o cabeza de serie. La generación de farmacomoduladores del compuesto líder es una de las estrategias del diseño de fármacos para la optimización de su potencia farmacológica y para mejorar su actividad terapéutica.¹ Algunas especies de plantas elaboran flavonoides (compuestos polifenólicos), que además de dotar a las plantas de rasgos fenotípicos (color, fragancia, resistencia contra plagas, etc), presentan actividad anti-oxidante, anti-viral, anti-microbiana y anti-inflamatoria.² De esta manera, del extracto metanólico de las hojas de *Eysenhardtia platycarpa* se ha aislado (2*S*)-5,7-dihidroxi-6-prenilflavanona **1** (Figura 1).³ Dicha molécula presenta propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y citotóxicas.⁴ Mediante la técnica modulativa de la farmacomodulación se sintetizaron los modulados éster (acetilado) (2*S*)-5,7-diacetil-6-prenilflavanona **A**; alquilado ((2*S*)-5-hidroxi-7-metoxi-6-prenilflavanona) **B**; ciclizado (piranizado) (8*S*)-5-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidropirano-[4a,10a:6,7] flavanona **C** y vinílico ciclizado (8*S*)-5-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dehidropirano-[4a,10a:6,7] flavanona **D**.

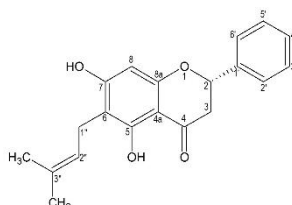


Figura 1. (2*S*)-5,7-dihidroxi-6-prenilflavanona

Parte de la investigación en desarrollo galénico es la búsqueda de formas novedosas de administración. Los sistemas nanoestructurados prometen ser efectivos para la liberación transcutánea de fármacos lipofílicos en el sitio diana de músculos inflamados, evitando así los efectos secundarios de los medicamentos antiinflamatorios usados actualmente (ibuprofeno, paracetamol, entre otros).⁵ Es así como; los compuestos **1**, **A-D** se formularán en este tipo de sistemas. Se podrán caracterizar, validar la metodología analítica empleada para su cuantificación, realizar el estudio biofarmacéutico de cesión de la formulación de las flavanonas y conocer su cinética de liberación. Así como el estudio de permeación “*ex vivo*” en tejidos tales como piel humana para conocer la penetración transdérmica de las flavanonas de estudio y la cantidad retenida en dichos tejidos. Será posible evaluar; mediante estudios “*in vivo*”; la eficacia terapéutica frente a diferentes patologías asociadas a la inflamación.

1. Gómez-Estrada, H. *et al*, *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales* 2011, 10, 182 – 217.
2. Pyo Kim, H; *et al*, *Journal of Pharmacological Sciences*, 2004; 96: 229 – 245.
3. Domínguez-Villegas, V.; *et al*, *Nat. Prod. Comm*, 2013, 8:177-180
4. Andrade-Carrera, A.; *et al*, *Molecules*, 2017, 22, 1553.
5. Shah, P; Bhalodia, D.; Shelat, P. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 2010, 1, 24-32.

Vehiculización de aromas de uso farmacéutico y alimentario mediante tecnologías mixtas de extrusión y lecho fluido

Villca Pozo, F.^{1*}; Roig Carreras, M.¹; Lucas Gómez, E.² y Suñé Negre JM¹.

¹ Servicio de Desarrollo del Medicamento (SDM). Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y Fisicoquímica, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona.

² Sociedad Creaciones Aromáticas Industriales, SA (CARINSA)

*fvillcpo@alumnes.ub.edu

Los aromas se definen como productos no destinados al consumo como tales, que se añaden a los alimentos o a ciertos medicamentos para darles un olor o un sabor, o para enmascarar y/o modificar su olor o sabor. Debido a la naturaleza volátil de los aromas, se suele recurrir a técnicas de encapsulación para reducir su evaporación y mejorar su vida media, así como también controlar su liberación. Ésta última es una de las principales líneas de investigación que se está llevando a cabo en el sector de los aromas.

Las técnicas de extrusión y lecho fluido son de uso común en la industria farmacéutica. Así mismo, su aplicación en la preparación de ingredientes alimentarios es de elevado interés competitivo para la industria alimentaria, ya que la vehiculización de aromas, ácidos grasos omega 3, enzimas, etc. mediante extrusión es relativamente nuevo, sólo representa el 2-3% de todas las tecnologías empleadas para vehiculizar materiales activos o sensibles. El objetivo principal de la extrusión para esta aplicación es producir minigranulos o pellets, formas multiparticulares libres de flujo con una distribución de partícula que típicamente varía entre 0,2 -3 mm. La principal ventaja de estas partículas es que permite controlar la velocidad de liberación del activo dispersado en su matriz, a través de dos formas diferentes: a) Recubriendo las partículas con una película de un material que retenga al activo en el interior del núcleo, retrasando así su liberación; b) Modificando el interior del núcleo mediante la adición de sustancias que influyan en su comportamiento.

El objetivo del presente trabajo fue efectuar el desarrollo de sistemas de vehiculización para aromas basados en tecnologías mixtas de extrusión y lecho fluido, con el fin de controlar temporalmente la liberación de los compuestos aromatizantes de manera que se pueda modificar la percepción sensorial del consumidor.

Para llevar a cabo este fin, se estudió por una parte la vehiculización de aromas tanto simples (mentol, benzaldehído) como complejos (aroma de fresa) en pellets matriciales, que presentan una matriz compuesta por celulosa microcristalina como agente diluyente e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como agente aglutinante y también se estudió el efecto de otras sustancias modificadoras de la liberación en dicha matriz, tales como etilcelulosa, almidón pregelatinizado y HMPC de diferentes viscosidades; por otra parte, se estudió el recubrimiento pelicular de los pellets obtenidos mediante lecho fluido en condiciones óptimas de preservación de los aromas que vehiculizan. Se estudió también estrategias de microencapsulación para mejorar la estabilidad de los aromas líquidos previo al proceso de extrusión.

Asimismo, las mejores formulaciones de los estudios mencionados fueron: caracterizadas empleando la metodología SeDeM, analizadas mediante cromatografía de gases, aplicadas en goma de mascar y evaluadas a nivel sensorial para determinar la percepción sensorial provocada en el consumidor. La investigación desarrollada ha dado lugar a una patente.

Reparación de mutaciones puntuales en el DNA utilizando pinzas de polipurinas (PPRHs)

Félix, A.J.*; Ciudad, C.J. & Noé, V.

*Autor que presenta el trabajo

Departamento de Bioquímica y Fisiología, Sección de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona.

Ajife93@gmail.com; cciuad@ub.edu; vnoe@ub.edu

La reparación de mutaciones puntuales en el DNA es crucial para la cura de enfermedades monogénicas humanas. Las pinzas de polipurinas (PolyPurine Reverse Hoogsteen hairpins, PPRHs) son moléculas de DNA de cadena sencilla formadas por dos dominios especulares y antiparalelos de polipurinas unidos por un puente de 5 timinas. Ambos dominios se encuentran intramolecularmente unidos mediante enlaces de tipo Hoogsteen reverso. La unión de los PPRHs es específica a su correspondiente secuencia diana de polipirimidinas en el DNA de doble cadena (dsDNA) mediante enlaces Watson-Crick. Los PPRHs-reparadores contienen una secuencia adicional en un extremo de la molécula (normalmente el 5') que es homóloga a la secuencia de DNA que se quiere reparar, pero conteniendo el nucleótido correcto en vez del mutado. En este estudio hemos transfectado los PPRHs-reparadores para corregir diferentes mutaciones en el *locus* endógeno del gen *aprt* en células de ovario de hámster chino. Después de seleccionarlas en medio +AAT (adenina, aminopterina, timidina) fueron analizadas mediante secuenciación de DNA, niveles de expresión génica y actividad enzimática, confirmando que habían sido reparadas. Además, realizamos una secuenciación masiva de todo el genoma de las células reparadas vs las mutantes para determinar si se habían producido efectos *off-target*. No se detectó ninguna inserción o deleción aleatoria en el genoma debida al tratamiento con el PPRH-reparador. Tampoco se encontraron inserciones del propio PPRH-reparador en ningún lugar del genoma de las células reparadas. Adicionalmente, exploramos el posible mecanismo molecular por el cual el PPRH-reparador es capaz de corregir la mutación mediante ensayos de gel-shift. Primero demostramos la capacidad de unión del PPRH-reparador a su secuencia diana, formando una estructura de triplex. A continuación, observamos la formación de una estructura de tipo D-loop provocada por la unión del PPRH a su secuencia diana en el dsDNA. Es conocido que la estructura de D-loop estimula la recombinación homóloga en la célula que, a partir del dominio reparador del PPRH, puede acabar introduciendo el nucleótido corregido en la secuencia de DNA. Todos estos resultados demuestran que los PPRHs-reparadores son capaces de corregir mutaciones puntuales de manera permanente en el *locus* endógeno en células de mamífero.



Representación de un PPRH-reparador. La cabeza del PPRH-reparador se une a su secuencia diana de polipirimidinas en el dsDNA provocando la formación de una estructura de tipo D-loop que estimula la recombinación homóloga entre la secuencia del dominio reparador y la secuencia diana donde se encuentra la mutación a corregir.

Cinasa c-Jun N-terminal 1: Un element clau per a la protecció davant de dèficits cognitius derivats de trastorns metabòlics.

Oriol Busquets^{1,2,3,4*}, Triana Espinosa-Jiménez^{1,3,4}, Miren Ettcheto^{1,2,3,4}, Ester Verdaguer^{3,4,5}, Carme Auladell^{3,4,5}, Jaume Folch^{2,3}, Antoni Camins^{1,3,4}.

*oriolbusquets92@gmail.com

¹ Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

² Departament de Bioquímica i Biotecnologia, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain.

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

⁴ Institut de Neurociències, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

⁵ Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

L'aparició de trastorns cognitius s'ha relacionat amb el desenvolupament de resistència a la insulina en el cervell, afectacions de la capacitat oxidativa de les mitocondries i la inducció de respostes neuroinflamatòries. Donada aquesta situació és imperatiu trobar elements que permetin regular aquesta situació.

En aquest estudi hem avaluat l'efecte de la inactivació de l'expressió de l'enzim cinasa c-Jun N-terminal 1 (JNK1; *Jnk1*^{-/-}) en un model en ratolí d'alteració metabòlica basat en una dieta enriquida amb greixos (high fat diet; HFD). Els resultats indiquen que els animals *Jnk1*^{-/-} són més sensibles a la insulina, tenen un pes corporal inferior, presenten una major activitat mitocondrial, així com una menor reactivitat cel·lular en astròcits i micròglia. A més a més, aquests animals queden protegits davant els efectes cognitius derivats d'una ingesta crònica de HFD, tal com es va poder demostrar mitjançant el test cognitiu de reconeixement d'objectes, l'observació de l'estat i el nombre d'espines dendrítiques en neurones hipocampals i la detecció dels nivells de proteïnes com ara el factor neurotròfic derivat del cervell (brain-derived neurotrophic factor; BDNF) o altres com espinofilina i ARC.

En conclusió, els resultats indiquen que una reducció de l'activitat de la JNK1 té efectes neuroprotectors i, per tant, la seva modulació podria ser una estratègia terapèutica prometedora per al tractament de trastorns cognitius derivats d'una alteració metabòlica.

Disseny racional i síntesis d'agents antitumorals dirigits a dianes concretes

Lizano, E.,^{1*} Vilaplana, M.^{1*}, Pujol, M.D.¹

*Autors que presenten el treball

¹Laboratori de Química Farmacèutica. Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica. Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació . Universitat de Barcelona. Av. Joan XXIII, 27-31. Barcelona 08028 (Espanya). E-mail: e.lizanogisper@gmail.com, esteladacat@hotmail.com

El càncer és probablement la malaltia més estudiada en el darrer segle degut a la gran incidència que té en la població i pel gran nombre de morts que provoca. Actualment, es dirigeixen tots els esforços a la síntesi de nous agents antitumorals, ja que l'arsenal terapèutic actual no és suficient i per això també s'investiguen noves dianes terapèutiques. Les proteïnes Ras constitueixen un model de diana terapèutica molt important pel tractament de la malaltia donat que els càncers de pitjor pronòstic presenten mutacions d'aquestes proteïnes. Aquests enzims, participen en diferents vies de senyalització cel·lular que donen lloc a la proliferació, evasió de l'apoptosi, angiogènesi i el creixement tumoral. Encara que no es conegui cap fàrmac que actuï directament sobre les proteïnes Ras es disposa d'anticossos i fàrmacs que actuen modulant per altres vies les accions de Ras, com ara inhibidors de la farnesil transferasa, inhibidors de la via MAP quinases, inhibidors de la via PI3K i inhibidors de la via Ral-GEF.

Altres proteïnes implicades directament amb molts tipus de càncer són les CDKS. Els humans tenim múltiples cinases que actuen regulant el cicle cel·lular en les diferents etapes. Cal destacar la importància de la CDK4 i la CDK6, dos enzims que ajuden a la progressió de les cèl·lules en la fase G1 i al pas cap a la fase S (síntesis de l'ADN) del cicle cel·lular mitjançant la formació de complexos amb ciclins i la consegüent fosforilació de la proteïna de retinoblastoma. Són molts els estudis en els que es descriu una alteració de la expressió genètica d'aquestes CDKS en diferents tipus de càncer, produint una desregulació del cicle cel·lular i afavorint així la progressió del tumor. Aquesta seria la raó del gran interès de que té la síntesis de nous compostos que tinguin com a diana CDK4 i CDK6.

Actualment un dels grans reptes del càncer és la resistència als tractaments, i aquest fet fa que el desenvolupament de nous fàrmacs amb potencial inhibitori enfront les proteïnes Ras i les CDKS, juntament amb el tractament individualitzat (destacant la importància de les proves genètiques), tingui un gran valor aportant nous recursos per al tractament del càncer.

De los modelos de solvatación continua a los descriptores lipofílicos: aplicaciones en similitud molecular

Javier Vázquez, †*, ‡, † Alessandro Deplano, † Albert Herrero, † Enric Gibert, † Enric Herrero, † and F. Javier Luque, ‡†

Departament de Nutrició, Ciències dels Aliments i Gastronomia, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Institut de Biomedicina (IBUB), Institut de Química Teòrica i Computacional (IQTC-UB), Universitat de Barcelona, Av. Prat de la Riba 171, Santa Coloma de Gramenet E-08921, Spain‡

Pharmacelera, Plaça Pau Vila, 1, Sector C 2a, Edifici Palau de Mar, Barcelona 08039, Spain‡

*Autor que presenta el trabajo

Los métodos de detección virtual basados en ligandos tridimensionales se han utilizado durante muchos años en el descubrimiento de nuevos fármacos, con un éxito variable que depende de diferentes factores, como la complejidad del sistema o la idoneidad de los descriptores moleculares. Todavía son necesarios nuevos enfoques para cubrir el amplio espectro de relaciones que un fármaco potencial puede establecer con el organismo. A pesar de la complejidad de los procesos que modulan la actividad de un medicamento, la mayoría de las herramientas se centran en el uso de descriptores de forma o electrostáticos. La lipofilia fundamental en el proceso de farmacodinámica y farmacocinética es relegada a un segundo plano. La representación del patrón 3D de las regiones hidrofóbicas / hidrofílicas puede ser una guía valiosa para mejorar los estudios de similitud molecular.

En este escenario, se plantea el desarrollo de una herramienta que explote la semejanza lipofílica en 3D, PharmScreen. Aprovechando las contribuciones de MST a los coeficientes de partición octanol / agua se establecen relaciones de similitud entre pares de moleculares superpuestos.

El algoritmo de superposición es validado con el conjunto de prueba: CCDC/AstraZeneca, que comprende 121 conjuntos de superposiciones moleculares derivadas experimentalmente. Los resultados señalan la idoneidad de los parámetros lipofílicos basados en MST para generar superposiciones moleculares. El 94%, 79% y 54% de las moléculas clasificadas en los grupos fácil, moderada y difícil, respectivamente, derivaron en superposiciones satisfactorias. Además, los resultados señalan una complementariedad respecto a los descriptores electrostático/estéricos.

Por otro lado, los descriptores propuestos son aplicados en modelos 3D-QSAR con una precisión predictiva comparable a las técnicas tradicionales basadas en parámetros electrostáticos/estéricos. Los resultados obtenidos respaldan la suposición de que la lipofilia, proporciona un descriptor útil para enriquecer la información que se puede recuperar de (i) la alineación molecular y (ii) modelos QSAR, complementando los resultados obtenidos tradicionalmente de propiedades electrostáticas y estéricas. En conjunto, la lipofilia se presenta como una valiosa alternativa para el estudio de similitud molecular.

Determinació de la recuperació i l'efecte matriu d'un mètode d'extracció de polifenols de l'oli d'oliva en matriu alimentària

Núria Jimenez Ruiz¹, Julián Lozano Castellón*^{1,2}, Anna Vallverdú Queralt^{1,2}, Rosa M Lamuela-Raventós^{1,2}

* julian.lozano@ub.edu

¹ Department of Nutrition, Food Science and Gastronomy XaRTA, Institute of Nutrition and Food Safety (INSA-UB), Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, 08028 Barcelona, Spain.

² Consorcio CIBER, M.P. Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain.

Els beneficis del consum d'oli d'oliva verge extra (OOVE) son atribuïts als seus components minoritaris, en concret als polifenols. Aquests durant el cuinat migren dins l'aliment juntament amb l'oli, però igual que segons la tècnica de cuinat hi ha una absorció major d'oli en l'aliment, també hi ha diferències en l'absorció de compostos fenòlics. A més, segons el tipus de cuinat els polifenols es poden degradar més.

Malgrat que existeix un mètode oficial per la quantificació de polifenols en l'OOVE, aquest està pensat per concentracions molt elevades en comparació amb la concentració que es troba als aliments fregits en OOVE. Com dins de les línies d'investigació del grup existeix la de l'estudi de l'efecte del cuinat en els polifenols dels aliments, en aquest treball s'ha desenvolupat i validat un mètode d'extracció i d'anàlisi dels polifenols de l'OOVE migrats a la matriu alimentària.

S'ha fet una determinació de l'efecte matriu i de la recuperació del mètode de extracció. S'ha fet una recta en aigua, una recta en matriu fortificada i una fortificant després de l'extracció. Comparant els diferents pendents s'ha pogut determinar l'efecte matriu i la recuperació. Finalment, s'ha validat el mètode d'anàlisi per les concentracions esperades seguint el mètode de l'AOAC.

Estudi etnobotànic de les zones àrides de Catalunya, comarca de les Garrigues

Airy Gras^{1,2*}, Teresa Garnatje², Joan Vallès³

*Autor que presenta el treball

¹ agrasmas@gmail.com, Laboratori de Botànica (UB) - Unitat associada al CSIC, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona, Av. Joan XXIII 27-31, 08028 Barcelona; Institut Botànic de Barcelona (IBB-CSIC-ICUB), Passeig del Migdia s.n., Parc de Montjuïc, 08038 Barcelona

² tgarnatje@ibb.csic.es, Institut Botànic de Barcelona (IBB-CSIC-ICUB), Passeig del Migdia s.n., Parc de Montjuïc, 08038 Barcelona

³ joanvalles@ub.edu, Laboratori de Botànica (UB) - Unitat associada al CSIC, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona, Av. Joan XXIII 27-31, 08028 Barcelona

Aquest estudi és centrat a la comarca de les Garrigues, una de les regions més àrides de Catalunya (nord-est de la península Ibèrica), les quals, en termes generals, romanen inexplorades des del punt de vista etnobotànic. Aquesta àrea, amb 22.243 habitants, comprèn 33 municipis distribuïts en una extensió de 1.123,12 km². La vegetació natural és dominada per diverses menes d'alzinars i per la garriga, que dona nom a la comarca. En les últimes dècades, aquest paisatge ha estat transformat per activitats agrícoles, avui en dia en recessió.

L'objectiu principal d'aquest treball ha estat recollir i analitzar l'etnoflora d'aquesta àrea per tal d'emplenar un buit en el coneixement etnobotànic de Catalunya.

La metodologia seguida és basada en les entrevistes semiestructurades. Les dades obtingudes han estat analitzades qualitativament i quantitativament, i comparades amb d'altres d'existents.

Les dades han estat recollides a partir de 68 entrevistes amb 101 informants, d'edats compreses entre 24 i 94 anys, amb una mitjana de 73,07. El nombre de tàxons reportats en aquest estudi ha estat de 420, pertanyents a 99 famílies botàniques. Els informants entrevistats han fet 4.715 reports d'ús (RU) de 346 tàxons útils, 1.741 (36,92%) dels quals corresponen a usos medicinals, 1.705 (36,11%) a usos alimentaris i 1.269 (26,91%) a altres usos. En aquest treball s'han recollit també 849 noms populars amb 113 variants fonètiques per a 410 tàxons.

El factor de consens d'informants (FIC) obtingut per als nostres informants ha estat de 0,93 i l'índex d'etnobotanicitat ha estat del 23,74% a l'àrea estudiada.

A part de plantes pertanyents a les etnoflores típiques catalana, ibèrica o europea, aquest treball aporta informació sobre algunes plantes, com *Artemisia herba-alba* i *Plantago albicans*, de regions semiàrides o àrides, molt més rares en l'etnobotànica dels territoris estudiats fins a dia d'avui.

Els resultats del present estudi revelen la persistència del coneixement etnobotànica a l'àrea prospectada i la importància de cobrir els buits existents en el mostreig etnoflorístic dels territoris catalans. El conjunt de dades, que ara cobreix territoris àrids i comença a ser complet, permetrà de dur a terme una anàlisi global que en generi una acurada visió de conjunt.

The polyamine putrescine contributes to H₂O₂ and *RBOHD/F*-dependent positive feedback loop in arabidopsis PAMP-triggered immunity

Changxin Liu*, Kostadin E. Atanasov, Antonio F. Tiburcio and Rubén Alcázar

Department of Biology, Healthcare and Environment, Section of Plant Physiology, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

*Presenting author

Polyamines are involved in defense against pathogenic microorganisms in plants. However, the role of the polyamine putrescine (Put) during plant defense has remained elusive. In this work, we studied the implication of polyamines during pathogen-associated molecular pattern (PAMP) triggered immunity (PTI) in the model species *Arabidopsis thaliana*. Our data indicate that polyamines, particularly Put, accumulate in response to non-pathogenic *Pseudomonas syringae* pv. *tomato* DC3000 *hrcC* and in response to the purified PAMP flagellin₂₂. Exogenously supplied Put to Arabidopsis seedlings induces defense responses compatible with PTI activation, such as callose deposition and transcriptional up-regulation of several PTI marker genes. Consistent with this, we show that Put primes for resistance against pathogenic bacteria. Through chemical and genetic approaches, we find that PTI-related transcriptional responses induced by Put are hydrogen peroxide and NADPH oxidase (*RBOHD* and *RBOHF*) dependent, thus suggesting that apoplastic ROS mediates Put signaling. Overall, our data indicate that Put amplifies PTI responses through ROS production, leading to enhanced disease resistance against bacterial pathogens.

Keywords: polyamines, putrescine, defense, pathogen-associated molecular pattern, reactive oxygen species, PAMP-triggered immunity

Relación entre las vesículas de membrana externa, el ATP extracelular y la formación de biofilms

Baeza, Nicolás*¹; Mercadé, Elena¹.

¹Departament de Biologia, Sanitat i Medi Ambient. Sección Microbiologia.

nicolasbaezalara@gmail.com

*Autor que presenta el trabajo

Las vesículas de membrana externa (VME) están presentes en el medio extracelular de muchas bacterias gramnegativas, y en algunos casos su producción está involucrada en la formación de biofilms. Se sabe que las VME tienen diferentes componentes, incluido el ATP, una molécula energética extremadamente valiosa en las células de todos los organismos vivos. La liberación de ATP extracelular (eATP) durante el crecimiento de células bacterianas ha sido descrito, pero su presencia dentro de VME o la correlación con la formación de biofilms permanecen sin explorar. Utilizando una colección de bacterias antárticas gramnegativas, el objetivo de este estudio ha sido determinar si existe una correlación entre la capacidad de liberar ATP al medio, exportar VME y la formación de biofilms.

Aplicació del MALDI-TOF en la identificació de leishmànies causants de leishmaniosi cutània

Fernández-Arévalo, A.^{1,2*}; Lachaud, L.³; Piarroux, R.⁴; Gállego, M.^{2,5} & Muñoz, C.¹

¹Servei de Microbiologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona; Institut de Recerca Biomèdica Sant Pau. Barcelona & Departament de Genètica i Microbiologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra; ²Secció de Parasitologia, Departament de Biologia, Sanitat i Medi Ambient, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona; ³Département de Parasitologie-Mycologie, Centre National de Référence des Leishmanioses, Université de Montpellier, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Montpellier, França; ⁴Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU Timone, Université d'Aix-Marseille, Marseille, França; ⁵ISGlobal, Hospital Clínic - Universitat de Barcelona, Barcelona. *Autor que presenta el treball

Les leishmaniosis cutànies estan produïdes per aproximadament 20 espècies de protozous del gènere *Leishmania* i engloben alteracions dèrmiques molt diverses. La identificació de l'espècie causal, o com a mínim a nivell de complex, és important per fer una bona prognosi de la malaltia i implementar el tractament més idoni. En la actualitat, existeixen diferents tècniques per dur a terme la identificació, però totes elles son costoses i amb un cert nivell de complexitat, el que fa que no sempre siguin accessibles en la rutina hospitalària. Darrerament, molts laboratoris assistencials han incorporat l'espectrometria de masses mitjançant MALDI-TOF (Matrix-assisted laser desorption ionization – time of flight) en la identificació rutinària de microorganismes. Aquesta és una tècnica simple, ràpida i amb baix cost de reactiu. Davant la falta de bases de dades comercials per a la identificació de *Leishmania* per MALDI-TOF, es va crear i validar una base d'espectres de leishmània disponible en una aplicació web i d'accés gratuït, per la seva posterior aplicació en la identificació de soques cutànies.

Primerament, es va crear una llibreria amb els espectres de 121 soques (33 espècies) de *Leishmania* que va ser validada front un panell format per 231 soques de leishmània i 37 soques d'altres microorganismes. En relació als valors dels percentatges de similitud i la veracitat dels resultats presentats per les soques del panell, es va establir com a punt de tall una similitud mínima del 20%. Cap microorganisme que no fos leishmània va ser identificat, en presentar valors inferiors al 17%. Amb l'excepció d'una soca, les leishmànies van ser identificades correctament a nivell de complex. A nivell d'espècie, es van trobar dificultats per diferenciar entre algunes properes; principalment, i tal i com passa amb altres metodologies, entre les espècies dels complexos *L. donovani*, *L. braziliensis* i *L. guyanensis*. La posterior utilització d'aquesta tècnica en la identificació de 53 soques cutànies va donar com a resultat 33 *L. infantum*, 10 *L. major*, 1 *L. tropica*, 2 *L. braziliensis*, 1 *L. peruviana*, 3 *L. braziliensis/L. peruviana*, 2 *L. panamensis*, 1 *L. panamensis/L. guyanensis*. Prenent com a referència la seqüenciació del gen *hsp70*, el 100% de les soques es van identificar correctament a nivell de complex i el 88,7% també a nivell d'espècie. Una vegada més, els complexos *L. braziliensis* i *L. guyanensis* van resultar els més problemàtics.

Si bé el MALDI-TOF sembla presentar un poder de resolució inferior al d'altres tècniques, continua sent un mètode fiable, amb els avantatges de ser més ràpid, senzill i a menor cost. El fet de que estigui disponible de forma *on-line*, facilita, a més a més, a que es pugui utilitzar per identificar leishmànies des de qualsevol laboratori del món.

Caracterització de bacteris rizosfèrics promotors de l'adquisició de nutrients en plantes

Miquel Llimós Turet

miquelllimos@ub.edu , Departament de Biologia, Sanitat i Medi Ambient, Secció de Sanitat Ambiental i Edafologia, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona.

El creixement de la població crea la necessitat de millorar els sòls problemàtics per usos agrícoles. El Zinc, és un micronutrient essencial, mentre que en excés inhibeix el creixement. La transformació per microorganismes de formes no disponibles a disponibles de Zn, contribueix a millorar la nutrició i promoure el creixement de plantes en sòls deficients en Zn. La mobilització de Zn en sòls contaminats pot ser necessària per millorar la fitoextracció en remediació de sòls.

El sòl ric en Zn és un motor per a la selecció natural també en bacteris de sòl i rizosfera. Per això es va fer extraccions i dilucions per tal de quantificar i aïllar bacteris amb capacitat de millorar les condicions de creixement en plantes. La majoria de bacteris tolerants a Zn es van trobar en el sòl de la mina contaminada per Zn. En el rizoplà del *deme* de *A. thaliana* CALA, va ser l'únic lloc no contaminat on es van trobar bacteris tolerants a Zn. Els millors candidats per la seva futura aplicació en base a la tolerància a Zn i Cd, la capacitat de mobilització de Zn i P i la producció de fitosteròfors i IAA, van ser: *Pseudomonas fluorescens* (soca uab9) amb excel·lent tolerància i mobilització de Zn, *P. antarctica* (uab7) que combina tolerància a Zn amb excel·lents mobilització de P, tolerància al Cd i producció de IAA, i *Serratia marcescens* (uab10) amb tolerància al Zn i Cd, combinades amb la màxima producció de IAA. *P. rhodesiae* (uab 4/5) i *S. marcescens* (uab1) són excel·lents candidats per a la promoció del creixement vegetal i la millora de la disponibilitat de Fe i Zn a les plantes de cultiu en sòls carbonats. Tots dos sent bons productors de sideròfors, capaços de solubilitzar Zn i P i produir IAA.



Placa de solubilització de ZnO, amb soca uab9

També s'ha caracteritzat genòticament les soques seleccionades per tal de saber quines espècies tenim. Finalment, s'han mirat altres paràmetres tals com: pH òptim, temperatura òptima, resistència a antibiòtics, entre d'altres.

Treballs futurs, exploraran la possible aplicació d'aquests resultats tant a la producció sostenible de cultius sobre el sòl deficient de Zn, com a la fitoextracció de Zn en sòls contaminats.