



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Farmàcia
i Ciències de l'Alimentació

XIV JORNADA DE RECERCA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

LLIBRE D'ABSTRACTS

Barcelona, 30 de novembre de 2023

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, la innovació i el desenvolupament, i la creació, transferència i difusió del coneixement. Per tal d'incidir en la promoció de la recerca, la Comissió de Recerca de la Facultat ha organitzat la XIV Jornada de Recerca, amb la col·laboració de Fedefarma.

Aquesta jornada vol ser un fòrum per donar a conèixer la recerca dels investigadors i de les investigadores predoctorals dels diferents grups de la facultat, així com també proporcionar un espai per a la interacció dels/de les joves investigadors/es entre sí i amb d'altres amb una carrera científica més consolidada. És també un aparador magnífic per mostrar la recerca que es fa als diferents grups de recerca dels departaments a l'alumnat dels graus que s'imparteixen a la Facultat.

COMITÈ ORGANITZADOR

Dra. Yolanda Cajal, Vicedegana de Recerca, Política Científica i Transferència.

Dr. Xavier Palomer Tarridas, Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica.

Estudiants de Doctorat: **Saman Bagherpour; Andrea Bertran Mostazo; Judit Costa Català; Pol Fernández; Jordi Ferrando Núñez; Adriana García Vara; Laura Guzmán Gómez; Nieves Martínez Peinado; Pol Puigseslloses Sánchez; Khadija Rouaz El Hajoui; Carolina Rovira Algara; Daniel Torres Oteros; Simonas Valiuska; Chi Zhang.**

MODERADORS

Dr. Oriol Comas Basté. Investigador postdoctoral i Professor associat; Departament de Nutrició, Ciències de l'Alimentació i Gastronomia.

Dr. Jordi Juarez Jimenez. Professor lector; Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, i Físicoquímica.

Dra. María Pilar Modamio Charles. Professora catedràtica d'universitat; Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, i Físicoquímica

JURAT PREMIS FEDEFARMA

Tres premis a les millors presentacions, dotats amb 500 €, 400 € i 300 €, dos premis de 100 € als millors pòsters.

Dr. Josep Maria Magrinyà, Responsable de formació del Consell Rector de Fedefarma.

Dra. Àngels Franch, Vicedegana Acadèmica de la facultat.

Dr. Xavier Palomer Tarridas, Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica.

Jurat pòsters: **Dr. Oriol Comas Basté, Dr. Jordi Juarez Jimenez, Dra. María Pilar Modamio Charles.**

PROGRAMA

9:15 **Acte inaugural.** Dr. Jordi Camarasa, Degà de la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació (UB), i Josep M. Magrinyà, responsable de formació del Consell Rector de Fedefarma.

Sessió 1.**Moderador: Dr. Jordi Juarez Jimenez**

- 9:30 *Structure-Activity Relationships of Serotonergic 5-MeO-DMT Derivatives: Insights into Psychoactive and Thermoregulatory Properties.* Pol Puigseslloses Sánchez (Farmacologia).
- 9:45 *Epigallocatechin-3-gallate as a new neuro- and nephro- protective agent against colistin induced toxicity.* Laura Guzmán Gómez (Toxicologia).
- 10:00 *Interaction of functionalized microparticles with living cells and their application for biosensing and photodynamic therapy.* Saman Bagherpour (Química Terapèutica).
- 10:15 *Targeting protein degradation: expanding the toolbox of E3 ligases.* Andrea Bertran Mostazo (Fisicoquímica).

Sessió 2.**Moderadores: Dr. Oriol Comas Basté**

- 10:30 *Polypurine Reverse Hoogsteen hairpins against undruggable KRAS and MYC oncogenes in human cancer lines.* Simonas Valiuska (Bioquímica i Biologia Molecular).
- 10:45 *Explorando la influencia de distintas fuentes de Selenio sobre la salud intestinal.* Adriana García Vara (Fisiologia).
- 11:00 *New sources of DAO enzyme for the dietary management of histamine intolerance.* Judit Costa Català (Nutrició i Bromatologia).
- 11:15 *Female FGF21 liver knockout mice aged in better metabolic condition.* Daniel Torres Oteros (Ciències Bàsiques Aplicades a l'Alimentació).
- 11:30 *Desarrollo de un método colorimétrico para la inserción simultánea de múltiples copias génicas en Bacillus subtilis mediante CRISPR-Cas9.* Jordi Ferrando Núñez (Microbiologia).
- 11:45 PAUSA/CAFÈ/PÒSTERS

12:20 Conferència plenària: **Turning universal O into rare Bombay type blood.**
Dr. Prof. Marcelo E. Guerin. Head Structural Glycobiology Laboratory, Institute of Molecular Biology of Barcelona (IBMB) CSIC.

Sessió 3.

Moderadors Dra. María Pilar Modamio Charles

- 13:20 *Atención centrada en la persona por un equipo multidisciplinar para optimizar el plan farmacoterapéutico en pacientes geriátricos polimedicados (R_PCP): ensayo aleatorizado controlado.* Carolina Rovira Algara (Farmàcia Clínica i Atenció Farmacèutica).
- 13:35 *Optimisation of the Manufacturing Process of Organic-Solvent-Free Omeprazole Enteric Pellets for the Paediatric Population: Full Factorial Design.* Khadija Rouaz El Hajoui (Tecnologia Farmacèutica).
- 13:50 *Plantas de la familia Amaryllidaceae: un potencial recurso natural para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.* Nieves Martínez Peinado (Parasitologia).
- 14:05 *Untangling the evolution of giant genomes in ferns: a case study in Tmesipteris (Psilotales).* Pol Fernandez (Botànica).
- 14:20 The multifaceted roles of polyamines in the defense response to *Pseudomonas syringae* in *Arabidopsis*. Chi Zhang (Fisiologia Vegetal).
- 14:35 DINAR/PÒSTERS
- 15:40 Lliurament de Diplomes. Lliurament de Premis Fedefarma

Structure-Activity Relationships of Serotonergic 5-MeO-DMT Derivatives: Insights into Psychoactive and Thermoregulatory Properties

Pol Puigseslloses^{1,2*}, Núria Nadal-Gratacós^{1,2}, Gabriel Ketsela², Nicola Weiss¹, Xavier Berzosa², Roger Estrada², David Pubill¹, Jordi Camarasa¹, Elena Escubedo¹, Raúl López-Arnau¹

¹Department of Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Chemistry, Pharmacology Section and Institute of Biomedicine (IBUB), Faculty of Pharmacy, University of Barcelona, 08028 Barcelona, Spain.

²Pharmaceutical Chemistry Group (GQF), IQS School of Engineering, Universitat Ramon Llull, 08017 Barcelona, Spain.

*Autor/a que presenta el treball: polpuigseslloses@ub.edu

Recent studies have sparked renewed interest in the therapeutic potential of psychedelics for treating depression and other mental health conditions. Simultaneously, the novel psychoactive substances (NPS) phenomenon with a huge number of NPS emerging constantly, has changed remarkably the illicit drug market, being their scientific evaluation an urgent need. Thus, this study aims to elucidate the impact of amino-terminal modifications to the 5-MeO-DMT molecule on its interactions with serotonin receptors and transporters, as well as its psychoactive and thermoregulatory properties.

Our findings demonstrated, using radioligand binding methodologies, that all examined 5-MeO-tryptamines exhibited selectivity for 5-HT_{1A}R over 5-HT_{2A}R. Our investigation also proved the interaction of these compounds with SERT, revealing that the molecular size of the amino-group significantly influenced their affinity.

All tested tryptamines elicited, at some degree, the head twitch response (HTR) in mice, indicative of a potential hallucinogenic effect and mainly mediated by 5-HT_{2A}R activation. However, 5-HT_{1A}R was also shown to be implicated in the hallucinogenic effect, whose activation attenuated the HTR. In fact, tryptamines that produce a higher hypothermic response, mediated by 5-HT_{1A}R, tend to exhibit a lower hallucinogenic effect, highlighting the opposite role of both 5-HT receptors. Moreover, although some 5-MeO-tryptamines elicited very low HTR, they still act as potent 5-HT_{2A}R agonist.

In summary, this research offers a comprehensive understanding of the psychopharmacological profile of various amino-substituted 5-MeO-tryptamines, keeping structural aspects in focus and accumulating valuable data in the frame of NPS. Moreover, the unique characteristics of some 5-MeO-tryptamines render them intriguing molecules and provide insight within the search of non-hallucinogenic but 5-HT_{2A}R ligands as therapeutic agents.

Epigallocatechin-3-gallate as a new neuro- and nephro- protective agent against colistin induced toxicity

Laura Guzmán^{1,2,3*}, Amanda Cano^{3,4,5}, Elena Sánchez-López^{3,4,5}, Yolanda Cajal⁴, Francesc Rabanal⁶, Antoni Camins^{1,2,3}, Marta Barenys¹, Miren Ettcheto^{1,2,3}

¹Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona (UB), Av. de Joan XXIII, 27-31, 08028 Barcelona, Spain.

²Institut de Neurociències, Universitat de Barcelona, Pg. de la Vall d'Hebron, 171, 08035 Barcelona, Spain.

³Departament de Farmàcia, Tecnologia farmacèutica i fisicoquímica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona (UB), Av. de Joan XXIII, 27-31, 08028 Barcelona, Spain.

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto de Carlos III, Av. Monforte de Lemos, 3-5, 28029 Madrid, Spain.

⁵Unitat de Química Orgànica, Departament de química inorgànica i orgànica, Facultat de Química, Universitat de Barcelona (UB), C/Martí i Franquès, 1-11, 08028 Barcelona, Spain

⁶Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària (INSA), Universitat de Barcelona (UB), Av. Prat de la Riba, 171, 08921 Barcelona, Spain.

*Autor/a que presenta el treball: laura.guz.gomez@gmail.com

The appearance of drug-resistant bacteria has made necessary the reintroduction of old antibiotics that were effective but had a narrow therapeutic window. This is the case of polymyxins, a family of old antibiotics that, due to their toxicity, are only used as a last resource treatment against multidrug-resistant gram-negative bacteria. Recent studies have demonstrated that polymyxin-induced toxicity appears to be mediated by the generation of reactive oxygen species. Hence, the administration of epigallocatechin-3-gallate, a component of green tea known for its anti-inflammatory and antioxidant properties, could alleviate polymyxin-induced toxicity and increase its therapeutic window. This study aims to investigate the neuro- and nephro- protective effects of epigallocatechin-3-gallate on polymyxin-induced toxicity using two *in vitro* models and an *in vivo* study.

Protection of epigallocatechin-3-gallate against polymyxin-induced toxicity was first studied in two *in vitro* models. On the one hand, primary neuronal cells were pre-exposed for 2 h to epigallocatechin-3-gallate followed by a 24 h incubation with polymyxin. Then viability of the cells was assessed by a MTT test. On the other hand, zebrafish embryos were exposed from 2-6 h post-fertilization (hpf) to epigallocatechin-3-gallate and kept until 72 hpf with polymyxin when the neuro- and systemic toxicity was evaluated with a touch-evoked response assay. To better extrapolate the results to a clinically relevant scenario, an *in vivo* study with 7 weeks old C57BL/6 female mice was performed. Animals were administrated for one week with epigallocatechin-3-gallate followed by a 14-day administration with polymyxin. Behavioral tests were performed, and brains and kidneys were collected and preserved for immunohistochemistry, Golgi staining or HPLC analysis.

We have identified that a pre-exposure of epigallocatechin-3-gallate can protect against polymyxin-induced neurotoxicity in primary neuronal cell culture and in the zebrafish embryo model. Moreover, epigallocatechin-3-gallate reduces polymyxin-induced neuroinflammation, prevents dendritic spine loss and protects against kidney damage in mice.

The pre-administration of epigallocatechin-3-gallate seems to be a good protective therapy against polymyxin-induced toxicity. However, more studies to determine the mechanism of protection should be performed.

Interaction of functionalized microparticles with living cells and their application for biosensing and photodynamic therapy

Saman Bagherpour^{1,2*}, Gordon Bruce³, Snow Stolnik³, Marta Duch⁴, Maribel Arjona⁴, Jose Antonio Plaza⁴, Consuelo González-Manchón⁵, Patricia Vázquez⁵, Mariano Redondo-Horcajo⁵, Teresa Suárez⁵, Lluïsa Pérez-García^{1,2,3}

¹Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica, Universitat de Barcelona, Av. Joan XXIII 27-31, Barcelona, 08028 Spain.

²Institut de Nanociència i Nanotecnologia IN2UB, Universitat de Barcelona, Barcelona, 08028 Spain.

³Division of Advanced Materials and Healthcare Technologies, School of Pharmacy, University of Nottingham, Nottingham NG7 2RD, UK.

⁴Instituto de Microelectrónica de Barcelona, IMB-CNM (CSIC), Campus UAB, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, 08193 Spain.

⁵Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas, CIB (CSIC), Madrid, 28040 Spain.

*Autor/a que presenta el treball: saman.bagherpour@ub.edu

Nano and micro-carriers of therapeutic molecules offer numerous advantages for drug delivery. The shape of particles plays a vital role in how they are distributed in the body. On the other hand, self-assembly monolayers (SAMs) are considered a key tool in the surface design of nanolayers for the bioactive coating of biomedical devices applying for biosensing or photodynamic therapy applications.^{1,2}

Silicon oxide microchips with various shapes were chemically functionalized, and their interactions with living cells were examined using the Imaging Flow Cytometry (IFC) method. A glutathione (GSH) probe was synthesized and characterized using spectroscopic techniques, followed by its conjugation to the microchips' surface. The sensitivity of the functionalized microchips was assessed with respect to intracellular GSH.

Furthermore, a fluorescent photosensitizer was either conjugated or supramolecularly encapsulated using an imidazolium-gemini amphiphile. The cell internalization of functionalized microchips and photodynamic experiments were also investigated in HeLa and Raw 264.7 cell lines.

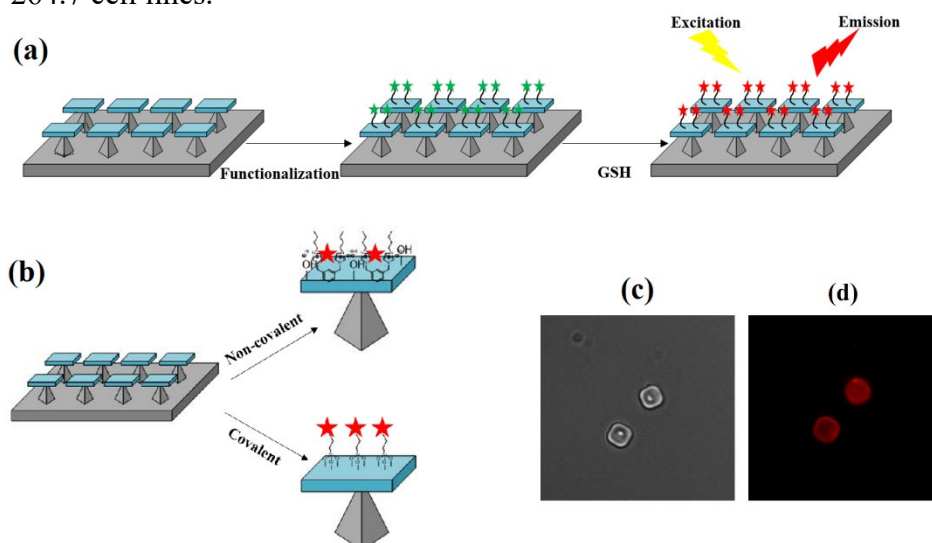


Figure 1. (a) Schematic of surface functionalization of silicon oxide microchips for GSH sensing experiments. (b) Conjugated or supramolecularly encapsulated fluorescent photosensitizer for PDT application. (c) Bright-field and (d) fluorescent image of functionalized microchips.

References:

- (1) Torras, N.; Aguil, J. P.; Vázquez, P.; Duch, M.; Hernández-Pinto, A. M.; Samitier, J.; De La Rosa, E. J.; Esteve, J.; Suárez, T.; Pérez-García, L.; Plaza, J. A. Suspended Planar-Array Chips for Molecular Multiplexing at the Microscale. *Adv. Mater.* 2016, 28 (7), 1449–1454.
- (2) Limón, D.; Hornick, J. E.; Cai, K.; Beldjoudi, Y.; Duch, M.; Plaza, J. A.; Pérez-García, L.; Stoddart, J. F. Polysilicon Microchips Functionalized with Bipyridinium-Based Cyclophanes for a Highly Efficient Cytotoxicity in Cancerous Cells. *ACS Nano* 2022, 16 (4), 5358–5375.

Acknowledgment:

Project PID2020-115663GB-C3 was funded by MCIN/AEI/10.13039/501100011033. We also thank AGAUR (Generalitat de Catalunya) for a grant to consolidated research groups 2021 SGR 01085. S. B. thanks Generalitat de Catalunya for a predoctoral FIDUR scholarship.

Targeting protein degradation: expanding the E3 ligase toolbox.

Andrea Bertran-Mostazo^{1*}, Míriam Martínez-Cartró¹, Álvaro Serrano¹, Roger Castaño-Muñiz¹, Salvatore Scaffidi¹, Rosa Barrio³, James D. Sutherland³, Xavier Barril^{1,2}, Carles Galdeano¹.

¹Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Institut de Biomedicina (IBUB), Universitat de Barcelona. Barcelona, Spain.

²Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA), Barcelona, Spain.

³Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE). Bilbao, Spain.

*Autor/a que presenta el treball: abertran@ub.edu

Targeted protein degradation (TPD) has emerged as a new therapeutic modality to overcome the limitations of the existing pharmacological interventions that are mainly focused in controlling protein activity. TPD harnesses the power of the cells' degradative machinery towards a selected target or protein of interest (POI) to trigger its ubiquitination and degradation by the ubiquitin-proteasome system. [1,2] Specifically, the PROTAC approach works through a validated sub-stoichiometrically catalytic mechanism based on a dual interaction. One head of the degrader binds to a POI, while the other head recruits a specific E3 ligase protein forming a ternary complex (E3 ligase-PROTAC-POI) that allows ubiquitin transfer to the POI, which leads to the POI degradation.

However, still today, only a handful of E3 ligases have been exploited for TPD strategies.[3] The major hurdle for exploiting these E3 ligases is the lack of corresponding small molecule binders that could be incorporated into the degrader structure as a head-ligands. Considering that there are more than 600 E3 ligases, many of which are phylogenetically unrelated, there is a clear mismatch between the number of members of the family and the number of E3 that have been successfully engaged and harnessed by degraders. This reflects the immaturity of the field, rather than intrinsic undruggability of the protein family.

Here, I will first present a structure-based computational approach to study E3 ligases ligandability. We have identified ligandable allosteric pockets in a major part of the 23 E3 ligases studied. Remarkably, the Fbw7 E3 ligase presented an extremely interesting scenario of allosteric pockets for drug discovery purposes. [4] Also giving its biological relevance in cancer by recruiting for degradation oncogenes such as c-Myc or NOTCH, we selected the unexplored Fbw7 as a benchmark E3 ligase to develop a structure-based approach that combines computational and biophysical techniques. In this talk, I will also introduce how we have been able to identify small molecules that target allosterically Fbw7 in the low digit micromolar range. Preliminary results have shown that these molecules can enhance c-Myc degradation in a dose-dependent and proteasome-dependent manner.

References

[1] Samarasinghe, K. T. G., & Crews, C. M. *Cell Chemical Biology*. 2021;28(7), 934-951.

[2] Zhao, L, et al. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022; 7:113.

[3] Galdeano C. *Future Med Chem*. 2017;9(4):347-350.

[4] Hao B, Oehlmann S, Sowa ME, Harper JW, Pavletich NP. *Mol Cell*. 2007;26(1):131-143.

Effects of Polypurine Reverse Hoogsteen hairpins against undruggable targets in human cancer lines

Simonas Valiuska^{1*}, Verònica Noé¹ & Carlos J. Ciudad¹

¹Cancer Therapy group, Department of Biochemistry and Physiology, School of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, and IN2UB, Barcelona, 08028, Spain.

*Autor/a que presenta el treball: simonasvaliuska@ub.edu

This study is focused on the usage of Polypurine Reverse Hoogsteen (PPRH) hairpins as a gene silencing tool. PPRHs are unmodified DNA oligonucleotides formed by two polypurine strands running in antiparallel orientations, linked by four thymidine loop, which are bound through intramolecular reverse Hoogsteen bonds. PPRHs interact with their specific polypyrimidine dsDNA target via Watson-Crick bonds, allowing the formation of a triplex structure that leads to the displacement of the complementary strand and consequent gene silencing. In this work, we have studied the effects of PPRHs against putative and known targets that can form G-quadruplexes (G4) in the "undruggable" proto-oncogenes *KRAS* and *MYC*. We have discovered and validated new G4 formations for both oncogenes. The designed PPRHs showed specific interaction with their targets, displacing the complementary strands and allowing the formation of G4s. The interaction of target-PPRHs with *KRAS* resulted in the downregulation of its mRNA, causing cell death in different cancer cell lines. PPRHs directed against *MYC* sequences led to the downregulation of its mRNA and protein levels at very low PPRH concentrations, resulting in a reduction of cell viability. We wanted to expand our research in this field by studying the combinatorial effects of PPRHs *in vitro* in the PC-3 prostate cancer cell line, which showed to be sensitive and dependent on the expression of the two oncogenes *KRAS* and *MYC*. We selected two PPRHs directed against each oncogene and performed combination treatments, comparing their effects with those of the individual PPRHs. The modulations of mRNA levels showed an initial increase a few hours after transfection of the PPRHs, followed by a decrease that reached minimal levels five days post-treatment. Protein levels for both two proto-oncogenes decreased significantly in most cases and the combinations were more effective than the individual approaches. The modulations of mRNA and protein levels led to a reduction in the viability of PC-3 cells and the different PPRH combinations showed a synergistic effect. This synergy between PPRHs demonstrates their potential when administered in combination at very low concentrations. The combination of PPRHs against more than one target could be a future strategy for the treatment of tumors that overexpressed *KRAS* and *MYC*, and especially for cancers depending on *MYC* expression.

Funding: Research funded by Plan Nacional de Investigación Científica (Spain), grant number PID2021-122271OB-I00

Explorant la influència de diferents fonts de seleni sobre la salut intestinal

García-Vara, A^{1,2*}, Ferrer, R^{1,2}, Martín-Venegas, R.^{1,2}

¹Departament de Bioquímica i Fisiologia, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona, Barcelona.

²Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària (INSA-UB), Universitat de Barcelona, Barcelona.

*Autor/a que presenta el treball: adriana.garcia@ub.edu

El seleni (Se) és un element essencial que té un paper important en els processos metabòlics relacionats amb la formació i la funció de les selenoproteïnes, en els processos de senyalització d'oxidació-reducció (redox) i en la protecció de l'organisme davant l'estrès oxidatiu. En aquest sentit, la glutatió peroxidasa (GPX) és un dels enzims cabdals per al manteniment de l'equilibri redox. A l'intestí, una aportació inadequada de Se es considera un factor de risc per a diverses malalties cròniques associades a l'estrès oxidatiu i a la inflamació. A més, s'ha descrit que el Se contribueix a la prevenció del càncer, de malalties cardiovasculars, de la diabetis i de la infertilitat (veure la referència 1 per a revisió), en les que es considera al Se com a potencial agent terapèutic.

Un estudi previ realitzat al nostre grup de recerca ha posat de relleu que la restricció de Se en cultius de cèl·lules intestinals Caco-2, redueix de forma reversible l'expressió gènica de diverses selenoproteïnes entre les que destaca la GPX. A més, en aquest model *in vitro*, una font orgànica de Se (a diferència d'una font inorgànica) és capaç de modificar l'expressió gènica de GPX1 i GPX2 per tal de contrarestar l'estrès oxidatiu generat per la incubació amb dels cultius amb H₂O₂ (2). En un altre estudi realitzat en macròfags hem demostrat que una font de Se orgànic modula positivament la resposta inflamatòria dels macròfags estimulats amb lipopolisacàrid (3).

L'objectiu del present estudi és determinar si el Se, en la seva forma orgànica i inorgànica, pot influir en l'expressió gènica de les selenoproteïnes d'un altre element clau de la funció intestinal de barrera com és la microbiota i avaluar-ne l'efecte sobre l'epiteli intestinal. Per assolir aquest objectiu, primer s'ha determinat l'efecte de la incubació de *Lactobacillus plantarum* (LP) amb diferents fonts de Se (selenit de sodi i selenometionina) sobre l'expressió de GPX1 i a continuació, l'efecte de la incubació de LP suplementat amb Se sobre l'expressió de GPX1 en cèl·lules intestinals Caco-2. Els resultat obtinguts fins al moment mostren un increment en l'expressió de GPX1 en LP suplementat amb ambdues formes de Se. En cèl·lules Caco-2, s'ha comprovat que la incubació de LP no suplementat amb Se no modifica l'expressió de GPX1. En canvi, si la incubació de les cèl·lules intestinals es duu a terme amb LP suplementat amb Se, s'observa un increment en l'expressió de GPX1 de les cèl·lules Caco-2 que és independent de la forma de Se utilitzada. Per tant, la suplementació de Se a través de la utilització de LP suplementat pot ser una opció prometedora per a millorar la salut intestinal.

References

- (1) Sun et al. Front Nutr 2023;10:1136458. doi: 10.3389/fnut.2023.1136458.
- (2) Campo-Sabariz et al. J Nutr 2019;149:2191-2198. doi: 10.1093/jn/nxz190.
- (3) Campo-Sabariz et al. Antioxidants (Basel). 2022;11:1876. doi: 10.3390/antiox11101876.

Noves fonts d'enzim diamino oxidasa (DAO) per a la gestió dietètica de la intolerància a la histamina

Costa-Catala, J*; Iduriaga-Platero, I; Sánchez-Pérez; S Veciana-Nogués, MT; Latorre-Moratalla, ML; Comas-Basté, O; Vidal-Carou, MC.

Departament de Nutrició, Ciències de l'Alimentació i Gastronomia, Campus de l'Alimentació de Torribera, Universitat de Barcelona (UB). Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària (INSA·UB). Santa Coloma de Gramenet. Spain.

*Autor/a que presenta el treball: jcostacatala@ub.edu

La diamino oxidasa (DAO) és el principal enzim encarregat de la degradació de la histamina procedent dels aliments a nivell intestinal, controlant la seva absorció cap a la circulació sistèmica. Un dèficit d'aquest enzim pot provoca una alteració en l'homeòstasi d'aquesta amina, un desordre conegut com intolerància a la histamina. Actualment, el tractament per a aquesta intolerància alimentària consisteix fonamentalment en el seguiment d'una dieta baixa en histamina. A més, l'any 2017, l'EFSA va aprovar l'ús d'enzim DAO exogen procedent de ronyó porcí com a complement alimentari per a la gestió dietètica de la intolerància a la histamina. Recentment, s'ha reportat que els brots d'algunes espècies de llegums presenten també capacitat per degradar histamina, els quals podrien esdevenir una nova font d'enzim d'origen vegetal. En aquest content, l'objectiu d'aquest treball va ser estudiar l'activitat DAO *in vitro* de brots de diferents espècies vegetals de consum humà i avaluar la influència de diferents factors relacionats amb el procés de germinació en aquesta activitat enzimàtica.

Es va realitzar un *screening* de la capacitat de degradar histamina *in vitro* d'un total de 16 brots liofilitzats de diferents llavors germinades durant 6 dies en obscuritat a 27°C i 70% d'humiditat relativa. A més, es va estudiar l'efecte de diferents condicions de desinfecció (etanol 70% i hipoclorit sòdic 70 i 100 ppm durant 5 o 15 minuts), temperatura (4, 14, 22 i 30 °C) i salinitat (clorur de sodi a concentracions de 50 o 100 mM en l'aigua de reg) en l'activitat DAO dels germinats de pèsol (*Pisum sativum* L.), llentia (*Lens culinaris* Medik.), cigró (*Cicer arietinum* L.) i soia (*Glycine max* (L.) Merr.). L'activitat enzimàtica DAO *in vitro* es va analitzar mitjançant el mètode descrit per Comas-Basté i col., 2020, i s'expressa en mU/mg d'extracte (nmol d'histamina degradada per minut/mg de brot liofilitzat).

D'entre totes les espècies de llavors germinades que mostraren capacitat per degradar histamina *in vitro*, les de llegums foren les que van mostrar una major activitat DAO. Concretament, els brots liofilitzats de pèsols, llentia, cigrons i soia van presentar una activitat DAO que oscil·lava entre 0.30 i 0.43 mU/mg. Pel que fa a la desinfecció de les llavors, tot i que no s'observà cap efecte sobre l'activitat enzimàtica DAO, aquest tractament sí va mostrar una influència positiva en la taxa de germinació d'aquestes quatre espècies de llegums. El binomi temps-temperatura va resultar clau per tal d'obtenir la màxima activitat DAO durant el procés de germinació, amb resultats variables en funció de l'espècie analitzada. Per exemple, mentre que els brots de cigrons presentaven la seva màxima activitat DAO després de 8 dies de germinació a 14 °C (0.42 ± 0.01 mU/mg), la soia mostrava la màxima capacitat enzimàtica als 5 dies de germinació a 30 °C (0.43 ± 0.01 mU/mg). Finalment, pel que fa a l'addició de sal en l'aigua de reg, no es va mostrar com una estratègia avantatjosa ni en l'activitat enzimàtica DAO dels brots ni sobre la seva taxa de germinació.

La desinfecció de les llavors, la temperatura i el temps de germinació s'han mostrat factors clau per a l'obtenció de brots de llegum amb la màxima activitat enzimàtica DAO. L'obtenció de brots de llegum amb capacitat per degradar la histamina és una aproximació innovadora per a la gestió dietètica de la intolerància a la histamina.

Female FGF21 liver knockout mice aged in better metabolic condition

Torres-Oteros D^{1,2*}, Nicola Llorente M^{1,2}, Sanz-Lamora H^{1,2}, Pérez-Martí A¹, Marrero PF^{1,3,4}, Haro D^{1,3,4}, Canudas S^{1,2}, Relat J^{1,2,4}

¹Department of Nutrition, Food Science and Gastronomy, Faculty of Pharmacy and Food Science, Torribera Campus. University of Barcelona. Barcelona, Spain.

²Institute of Nutrition and Food Safety of University of Barcelona (INSA-UB) Maria de Maeztu Unit of Excellence (Grant CEX2021-0012340M) funded by MICIN/AEI/FEDER, UE. Barcelona, Spain.

³Institute of Biomedicine of the University of Barcelona (IBUB). Barcelona, Spain.

⁴CIBER Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBER-OBN), Instituto de Salud Carlos III, E-28029 Madrid, Spain.

*Autor/a que presenta el treball: d.torres.oteross@ub.edu

Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is an important hormone that exhibits a homeostatic function during metabolic dysregulation such as obesity, aging, or diabetes. The metabolic impact of FGF21 has been mostly evaluated in males and low studies in elder female mice were performed. The aim of this work was to analyse the role of FGF21 on 12-month-old female mice with free access to food and beverage. LoxP and FKO (liver specific FGF21 knockout) mice were used. Our data showed that the absence of hepatic FGF21 diminished the body weight and improved the glucose response. Related with lipid metabolism a reduction in the expression of several genes related to de novo lipogenesis were detected in the liver of FKO mice. On the other hand, an upregulation of *Cd36* without changes in the triglyceride content were seen in these animals. Looking for ageing markers we observed that the telomeres of FKO mice were longer than those in Loxp group. In scWAT *Adiponectin* and *FgfR1* expression levels were higher in FKO group. Furthermore, some genes related to lipogenesis and lipolysis were also upregulated. These results suggest that the lack of hepatic FGF21 maintains longer telomeres at old ages and improves the metabolic condition of elder female mice probably through the action of adiponectin.

Desarrollo de un método colorimétrico para la inserción simultánea de múltiples copias génicas en *Bacillus subtilis* mediante CRISPR-Cas9

Jordi Ferrando Núñez^{1*}, Oriana Filluelo¹, Pere Picart Faiget¹

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

*Autor/a que presenta el treball: jferranu7@alumnes.ub.edu

Bacillus subtilis es ampliamente conocido en la industria biotecnológica por su destacada capacidad para producir enzimas industriales clave y su estatus de ser considerado generalmente seguro (GRAS). A pesar de los recientes avances en las herramientas de ingeniería genética para la regulación y manipulación eficaz de genes en *B. subtilis*, aún no se han establecido métodos eficientes de inserción simultánea de múltiples genes en esta cepa. Hasta la fecha, los sistemas de integración en múltiples loci en *B. subtilis* dependen de rondas iterativas de construcción de plásmidos para las inserciones secuenciales de genes en el cromosoma, lo que resulta en un proceso tedioso y que consume mucho tiempo. En este estudio, por primera vez, presentamos el desarrollo y la prueba de concepto de una nueva estrategia de edición genética basada en el sistema CRISPR-Cas9 para la detección colorimétrica de inserciones simultáneas de hasta tres copias génicas en el cromosoma de *B. subtilis*. Con este fin, se incorporaron de una a tres copias del operón *crtMN* de *Staphylococcus aureus*, cuya expresión produce un pigmento amarillo, en tres sitios diferentes dentro del cromosoma de *B. subtilis*, obteniendo de este modo cepas formadoras de colonias amarillas. A continuación, se desarrolló un sistema CRISPR-Cas9 basado en un único plásmido portador de un ARN guía específico, dirigido al operón *crtMN*, y un molde de reparación editable para permitir la integración simultánea del gen de interés en múltiples sitios mediante recombinación homóloga. Finalmente, tras la transformación de estas cepas con el plásmido recombinante, solo aquellas en las que se ha producido las múltiples sustituciones de los operones *crtMN* por el gen de interés formarán colonias blancas, debido a la eliminación de este operón. En cambio, aquellas colonias donde no se haya producido la edición genética con éxito mantendrán al menos una copia intacta del operón *crtMN* y, por consiguiente, seguirán formando colonias amarillas. El nuevo sistema desarrollado en el presente estudio permite la construcción de cepas de *B. subtilis* con una elevada expresión del gen de interés de manera sencilla y eficiente, sin marcadores de resistencia ni plásmidos en solo siete días, demostrando el potencial que alberga la implementación de esta tecnología para fines biotecnológicos.

Atención centrada en la persona por un equipo multidisciplinar para optimizar el plan farmacoterapéutico en pacientes geriátricos polimedicados (R_PCP): ensayo clínico controlado aleatorizado

Carol Rovira^{1,2,3*}, Mar Casanovas¹, Ester Vizcaino¹, Marta Massanés¹, Queralt Miró^{1,2}, Laia Solà^{1,2} Eduardo L Mariño^{3,4}, Pilar Modamio^{3,4}

¹Gerència Territorial de la Catalunya Central, Institut Català de la Salut.

²Grup de Recerca Promoció de la Salut a l'Àrea Rural Territorial de la Catalunya Central, Institut Català de la Salut.

³Unitat de Farmàcia Clínica i Atenció Farmacèutica, Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, i Físicoquímica. Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona.

⁴Grup de Recerca Farmàcia Clínica i Farmacoteràpia, Universitat de Barcelona.

*Autor/a que presenta el treball: crovira.cc.ics@gencat.cat

Objetivos: Principal: Evaluar la eficacia de la intervención en la optimización de la medicación en pacientes geriátricos polimedicados mediante la aplicación del modelo de atención centrado en la persona. Secundario: Evaluar la seguridad de la intervención.

Material y Métodos: Diseño: Ensayo clínico controlado multicéntrico. Período de estudio: julio 2020-enero 2024. Se aleatorizaron 11 equipos de atención primaria (EAP). Se incluyeron pacientes ≥ 75 años con ≥ 8 fármacos. En el grupo de intervención (G-INT), el equipo multidisciplinar (farmacéutico de atención primaria, médico de familia y enfermera) efectuó revisiones estructuradas multidimensionales (fragilidad, morbilidad y adecuación terapéutica), consensuó los cambios con el paciente y realizó visitas de seguimiento a los 6 y 12 meses. En el grupo control (G-CONT) se mantuvo la práctica clínica habitual. Variables principales: cambio en el número medio de medicamentos prescritos (MED), medicamentos potencialmente inapropiados (MPI), cambios en el plan farmacoterapéutico (PFT) y de los ingresos hospitalarios. Variable secundaria: cambio en el número medio de incidencias de seguridad. Aspectos éticos: Aprobación por el CEIm del IDIAPJGol y la CBUB.

Resultados: Muestra de 210 sujetos, edad 83.7 ± 6.32 años, 65.4% mujeres. En el análisis intermedio (6 meses) se observaron diferencias significativas a favor del G-INT en la mayoría de variables, excepto en el número de ingresos hospitalarios e incidentes de seguridad (tabla 1).

Tabla 1. Resultados preliminares del estudio

VARIABLES (0-6 meses)	G-CONT (n=106)	G-INT (n=104)	p
Variación de MED	-0.03 (2.28)	-1.76 (2.46)	<0.001
Variación de MPI	0.01 (0.86)	-2.38 (2.34)	<0.001
Variación del número de cambios en el PFT	1.22 (2.26)	3.20 (2.37)	<0.001
Número de ingresos hospitalarios	0.15 (0.47)	0.13 (0.44)	0.796
Incidencias de seguridad	0.25 (0.72)	0.27 (0.51)	0.866

Conclusiones: La aplicación del modelo de atención centrado en la persona mediante el equipo multidisciplinar resulta ser eficaz en la optimización del uso de medicamentos en pacientes geriátricos polimedicados.

Optimisation of the Manufacturing Process of Organic-Solvent-Free Omeprazole Enteric Pellets for the Paediatric Population: Full Factorial Design

Khadija Rouaz El Hajoui^{1*}, Encarna García Montoya^{1,2}, Andrea López Urbano¹, Miquel Romero Obon³, Blanca Chiclana Rodríguez¹, Àlex Frasci Nieto¹, Anna Nardi Ricart¹, Marc Suñé Pou^{1,2}, Josep Maria Suñé Negre^{1,2}, Pilar Pérez Lozano^{1,2}

¹Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Av. Joan XXIII, 27-31, 08028 Barcelona, Spain.

²Pharmacotherapy, Pharmacogenetics and Pharmaceutical Technology Research Group, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Av. Gran Via de l'Hospitalet, 199-203, 08090 Barcelona, Spain.

³Laboratorios ALMIRALL, Ctra. de Martorell, 41-61, 08740 Sant Andreu de la Barca, Spain.

*Autor/a que presenta el treball: khadijarouaz@ub.edu

Liquid formulations are mostly used in the paediatric population. However, with certain active pharmaceutical ingredients (APIs), it is very difficult to guarantee quality and stability; this is the case, for example, with omeprazole. Omeprazole is used as a model drug due to the lack of a paediatric formulation meeting gastro-resistance requirements, which remains a challenge today. In this experimental study, the development of enteric polymer-coated pellets is proposed. It is proposed to use aqueous coating dispersions without the use of organic solvents, which are commonly used in fluidised bed coatings. To do this, the design of experiments method is used as a statistical tool for experiment creation and the subsequent analysis of the responses. In particular, this study uses a randomised full factorial design. The mean weight increases of the protective layer and the enteric coating are chosen as factors. Each factor is assigned two levels. Therefore, the design of the used experiments is a $2^2 + 1$ central point.

This study has shown the development of 0.6–0.5 mm diameter omeprazole enteric pellets. The results showed that an optimal coating was achieved using only aqueous coating dispersions, without the use of organic solvents, which has not been published before as far as the authors are aware of. This is of great importance in the paediatric population, as the use of organic solvents in this population is not recommended due to the possible side effects they may cause. We know that due to their morphological characteristics and gastro-resistance properties, OME enteric pellets can be used in pharmaceutical forms for paediatric use as a possible alternative to the compounding formulas of omeprazole currently used in the paediatric population, which must meet the gastro-resistance and quality specifications required to guarantee the therapeutic efficacy of this API. After experimentation, batch 4 is shown to be suitable, which corresponds to the conditions of 2% protective layer and 100% of the enteric layer. The EDS microanalysis of the elemental composition of the inert pellets of experiment 4 of the FFD demonstrated a homogeneity of the coating layers. In the evaluation of the omeprazole content, a percentage of 100% was achieved. In the gastro-resistance test, 95% was not achieved, and in the dissolution test, a release rate of more than 80% was achieved in under 15 min. With these results, Ph. Eur. and USP-NF specifications for omeprazole have been met. Despite the conservative assessment of the statistical analysis results of the FFD, due to its lack of robustness, the proposal of this design is a good strategy to describe the optimal workspace for the two studied factors. Furthermore, the design can also be used to guide further research to optimise the overall coating process.

Plantas de la familia Amaryllidaceae: un potencial recurso natural para el tratamiento de la enfermedad de Chagas

Martínez-Peinado, N.*¹; Ortiz, J.E.^{2,3}; Cortes-Serra, N.¹; Piñeiro, M.^{2,3}; Tallini, L.R.⁴; Torras-Claveria, L.⁴; Pinazo, M.J.¹; Gascon, J.^{1,5}; Feresin, G.E.^{2,3}; Bastida, J.⁴ & Alonso-Padilla J.^{1,5}

¹Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal), Hospital Clinic-University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain.

²Instituto de Biotecnología, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de San Juan, Av. Libertador General San Martín, 1109 O San Juan, Argentina.

³Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), CCT CONICET San Juan, Argentina.

⁴Departament de Biologia, Sanitat i Medi Ambient, Facultat de Farmàcia i Ciències de L'Alimentació, Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, Spain.

⁵CIBER de Enfermedades Infecciosas, Instituto de Salud Carlos III (CIBERINFEC, ISCIII), Madrid, Spain.

*Autor/a que presenta el treball: nieves.martinez@isglobal.org

La enfermedad de Chagas, causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, afecta a más de 7 millones de personas en todo el mundo. Su principal manifestación clínica es daño cardíaco. A pesar de que existen dos medicamentos antiparasitarios disponibles – benznidazol y nifurtimox – ambos tienen eficacia variable a costa de una toxicidad frecuente. Por tanto, el descubrimiento de mejores opciones quimioterapéuticas es urgente. Los productos naturales son una fuente rica de nuevas moléculas bioactivas. En este contexto, las plantas de la familia Amaryllidaceae han ganado atención en los últimos años debido a sus alcaloides de tipo isoquinolina con estructuras químicas únicas y múltiples actividades biológicas. Con el objetivo de encontrar entidades químicas activas y específicas contra *T. cruzi*, hemos evaluado diferentes extractos de plantas de la familia Amaryllidaceae y alcaloides aislados de ellos a través de una cascada de screening de compuestos. En primer lugar, se evaluaron mediante un ensayo fenotípico utilizando parásitos *T. cruzi* Tulahuen-β-galactosidasa modificados genéticamente y células Vero como huéspedes. Aquellos que resultaron activos progresaron a un ensayo de toxicidad en células Vero para garantizar su selectividad. Después, se evaluaron en un ensayo de toxicidad en células HepG2, un modelo utilizado para anticipar toxicidad en hígado. Aquellos compuestos con baja toxicidad, fueron además cualificados mediante un ensayo anti-parasitario extra dirigido específicamente contra las formas amastigotas replicativas, principal objetivo para cualquier fármaco para tratar la fase crónica. El resultado de nuestros esfuerzos identificó dos extractos, uno de *Crinum erubescens* y otro de *Rhodophiala andicola*, con actividad específica contra las formas amastigotas (IC₅₀ = 11.10 y 10.18 ppm, respectivamente). El alcaloide hipeastrina aislado de *Narcissus* cv. Salome también mostró actividad contra las formas amastigotas con un valor de IC₅₀ de 3.31 μM y un índice de selectividad (SI) de 13.89. De manera similar, el extracto de *Habranthus brachyandrus* mostró una potente actividad contra *T. cruzi*. Entre los alcaloides aislados de *H. brachyandrus*, la ismina fue activa en el ensayo primario (IC₅₀ = 31.13 μM, SI > 10) y tuvo una baja toxicidad contra las células HepG2 (TC₅₀ > 300 μM), pero no mostró actividad contra formas amastigotas. Finalmente, el extracto de *H. escoipense* Slanis & Huaylla y el alcaloide más abundante, la candimina, mostraron actividad en todos los ensayos antiparasitarios. Estos resultados promueven continuar investigando el uso de Amaryllidaceae para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

Untangling the evolution of giant genomes in ferns: a case study in *Tmesipteris* (Psilotales)

Pol Fernández^{1,2*}, Lisa Pokorny^{3,4}, Ilia J. Leitch⁴, Andrew R. Leitch⁵, Maarten J. M. Christenhusz⁴, Germinal Rouhan⁶, Rémy Amice⁷, Oriane Hidalgo^{1,4} and Jaume Pellicer^{1,4}

¹Institut Botànic de Barcelona (IBB, CSIC-Ajuntament de Barcelona), Passeig del Migdia s.n., Parc de Montjuïc, 08038 Barcelona, Spain.

²Facultat de Farmàcia i Ciències de l'alimentació, Campus Diagonal, Universitat de Barcelona, Av. de Joan XXIII, 27-31, 08028 Barcelona, Spain.

³Royal Botanic Gardens, Kew, Richmond TW9 3AE, UK.

⁵Real Jardín Botánico (RJB-CSIC), Plaza de Murillo 2, 28014 Madrid, Spain.

⁴School of Biological and Behavioural Sciences, Queen Mary University of London, London E1 4NS, UK.

⁶Institut de Systématique, Évolution, Biodiversité (ISYEB), Muséum National d'Histoire Naturelle, Sorbonne Université, École Pratique des Hautes Études, CNRS, Université des Antilles, 57 Rue Cuvier, CP 39, 75005, Paris, France.

⁷Independent researcher, Nouméa, Nouvelle-Calédonie.

*Autor/a que presenta el treball: pol.fernandez@csic.es

Giant genomes are a rarity across the plant kingdom, and so is the study of genomic expansions at gigantic scales (i.e. > 35 Gb/1C) because of the existing sequencing and computational constraints. An example comes from the genus *Tmesipteris*, a group of mostly epiphytic ferns native to Oceania, where giant genomes have been described in two species (*T. tannensis* and *T. obliqua*, 1C = 73.19 - 147.29 Gbp respectively). In order to have a comprehensive understanding of the evolution of giant genomes in the genus, we (i) reconstructed a phylogeny of all extant species using a self-designed capture kit targeting 288 single copy nuclear genes and plastid DNA, (ii) estimated nuclear DNA contents by flow cytometry, and (iii) characterized the composition of the repetitive DNA fraction of the genome for two species using the RepeatExplorer2 pipeline.

Both nuclear and plastid phylogenies identified two main clades: the Pacific Ocean Clade (PC) and the Tasman Sea Clade (TC). Hybridization is the main driver of diversification in the PC while whole genome multiplication events (WGMs) underpinned speciation in the TC, where we also discovered the largest eukaryotic genome in *T. oblanceolata* (1C = 160.45 Gbp). Moreover, species seem to share a similar genomic composition, with high repeat diversity compared to taxa with small (1C < 10 Gbp) genomes. Our results indicate that the evolution of these genomes was driven by a combination of hybridization, WGMs, gradual accumulation of repetitive elements and recent activation of repeats. This study improves significantly our understanding of the dynamics underlying the rise of giant genomes in plants.

The multifaceted roles of polyamines in the defense response to *Pseudomonas syringae* in *Arabidopsis*

Chi Zhang*, Kostadin E. Atanasov and Rubén Alcázar

Departament de Biologia, Sanitat i Medi Ambient. Secció de Fisiologia Vegetal. Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació. Universitat de Barcelona. Barcelona, Spain.

*Autor/a que presenta el treball: zhangchiub@gmail.com

Polyamines are small polycationic amines whose levels increase during defense. Previous studies support the contribution of polyamines to defense responses. However, the molecular mechanisms underlying polyamine functions remain elusive. We recently found that different polyamines show opposite effects on pathogen-associated molecular pattern (PAMP)-elicited immunity, with Put increasing, whereas Spm lowering PAMP-triggered immunity and flg22-stimulated ROS burst. Through genetic and pharmacological approaches, we found that Spm inhibits RBOHD (RESPIRATORY BURST OXIDASE HOMOLOG D) function by interfering with PAMP-elicited Ca^{2+} signaling, which impacts transcriptional reprogramming and disease resistance. We further report that Spm shifts the balance between jasmonic acid and salicylic acid signaling in response to *Pseudomonas syringae*, and the polyamine is required for a proper buffering of ER stress responses during defense. Overall, we provide evidence for the involvement of polyamines in different layers of defense through different mechanisms that involve calcium signaling and hormone cross-talk modulation.

Keywords: polyamines, defense, spermine, signaling