



**XIV Reunión de  
Jóvenes Farmacólogos  
de Andalucía  
Universidad de Málaga**

# **LIBRO DE ABSTRACTS**

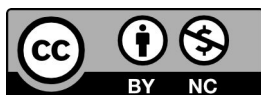
12 de julio de 2024  
Departamento de Farmacología y Pediatría  
Universidad de Málaga  
Málaga

© UMA Editorial. Universidad de Málaga  
Bulevar Louis Pasteur, 30 (Campus de Teatinos) - 29071  
Málaga [www.umaeditorial.uma.es](http://www.umaeditorial.uma.es)

© Los autores

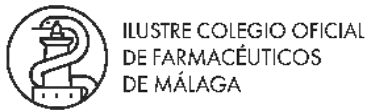
Diseño y maquetación: Los autores

ISBN: 978-84-1335-390-6



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:  
Reconocimiento - No comercial - (cc-by-nc):  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es>  
Esta licencia permite a los reutilizadores distribuir,  
remezclar, adaptar y desarrollar el material en cualquier  
medio o formato únicamente con fines no comerciales y  
siempre que se otorgue la atribución al creador.

## Patrocinadores



## Colaboradores



## XIV Reunión de jóvenes farmacólogos de Andalucía 2024

Estimados compañeros y amigos:

Con gran entusiasmo, os damos la bienvenida a la XIV Reunión de Jóvenes Farmacólogos de Andalucía (RJFA), organizada por el Departamento de Farmacología y Pediatría de la Universidad de Málaga, que estamos preparando con tanta ilusión.

Es para nosotros un orgullo poder realizar este evento en nuestra Facultad de Medicina, el día 12 de julio de 2024, un evento ya considerado de alta calidad científica, donde queremos dar espacio tanto a la investigación básica, clínica y traslacional y a las metodologías docentes más innovadoras. Pensamos que es un foro excepcional y enriquecedor para compartir experiencias, técnicas y conocimiento, a la vez que se establecen colaboraciones y lazos de amistad, todo ello liderado por nuestros jóvenes investigadores en Farmacología.

Os animamos a comunicar vuestros trabajos, queremos fomentar vuestra participación, valorando las comunicaciones en varias categorías: (1) organización de varias sesiones de poster tour de forma simultánea, (2) para nuestros estudiantes de doctorado tendremos un espacio para discutir las Tesis Doctorales en 3 minutos (Thesis Talk) y (3) comunicaciones orales.

Las áreas temáticas incluirán Cáncer, Metabolismo y Sistema Digestivo, Sistema Cardiovascular, Sistema Nervioso, Dolor e Inflamación, Atención Farmacéutica, Farmacología Clínica, Productos Naturales, Nuevas Terapias y experiencias en la Formación e Innovación Docente en el ámbito de la Farmacología.

Desde el Comité Organizador y el Comité Científico queremos agradecer de forma anticipada vuestra participación en la próxima XIV Reunión de Jóvenes Farmacólogos de Andalucía.

¡Estaremos encantados de recibirlos en Málaga!

Un saludo afectuoso,  
Comité Organizador y Científico.



## Comité de honor:

- D. Teodomiro López Navarrete, Rector Magnífico de la Universidad de Málaga.
- D. José Pablo Lara Muñoz, Decano de la Facultad de Medicina.
- D. José Miguel Guzmán de Damas, Gerente de IBIMA-Plataforma Bionand
- D. Pedro Navarro Merino, Presidente del Ilustre Colegio de Médicos de Málaga
- D. Ángel Martín Reyes, Vicepresidente del Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Málaga

## COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente: Sergio Pérez Burillo

([spburillo@uma.es](mailto:spburillo@uma.es))

Vicepresidenta: Ana María Sánchez Tévar

([amstevar@uma.es](mailto:amstevar@uma.es)). 0000-0001-8190-229X

Secretaria: Laura Ortega Hombrados

([hombrados@uma.es](mailto:hombrados@uma.es)). 0000-0002-5286-6063

Antonio García Ruíz

José Pedro de la Cruz Cortés

M<sup>a</sup> Isabel Lucena. 0000-0001-9586-4896

Aurelio Gómez Luque

Javier Pérez Frías

José Pavía Molina

Francisco Martos Crespo

Elisa Isabel Márquez

Laura Leyva Fernández. 0000-0003-0620-9625

María Rosario Cabello Porras

Gonzalo Matilla Cabello. 0000-0001-8295-6708

Ángela Remesal Doblado. 0009-0009-0906-0740

Daniel Di Zeo Sánchez. 0000-0002-9068-0518

Patricia Macías Guillén

Aurélie Sandra Papineau

Pedro Jesús Vilches Godoy

Alejandro Barroso González

Judith Adriana Sanabria Cabrera

José Luis Guerrero Orriach

Aida Raignon Ponferrada

## COMITÉ CIENTÍFICO

Presidenta: Marina Villanueva Paz

([mvilpaz@uma.es](mailto:mvilpaz@uma.es)). 0000-0003-4728-201X

Vicepresidenta: Nadia Valverde Moreno

([nadiavm@uma.es](mailto:nadiavm@uma.es))

Secretario: Daniel Di Zeo Sánchez

([danieldizeo@uma.es](mailto:danieldizeo@uma.es)). 0000-0002-9068-0518

José Antonio González Correa. 0000-0001-8862-3760

Inmaculada Medina Cáliz. 0000-0003-0471-6658

Elisa Martín Montañez. 0000-0002-3637-3285

Nuria García-Agua Soler. 0000-0003-2979-5241

Encarnación Blanco Reina. 0000-0001-5892-5450

Inmaculada Bellido Estévez. 0000-0002-9362-8635

María Dolores Rodríguez Pérez. 0000-0002-8722-4378

Gonzalo Matilla Cabello. 0000-0001-8295-6708

Ángela Remesal Doblado. 0009-0009-0906-0740

Patricia Macías Guillén

Ismael Álvarez Álvarez

Hao Niu

Camilla Stephens

Ana María Sánchez Tévar. 0000-0001-8190-229X

Irene Zapata Martínez

Rafael Martín Masot

Cristina Verdugo Cabello

## PROFESIONALES A LOS QUE SE DIRIGE

Estudiantes de grado, máster e investigadores predoctorales y posdoctorales del ámbito de la Farmacología que desarrollen su actividad laboral en algún centro de investigación o universidad de la comunidad autónoma de Andalucía.



## PROGRAMA

**08:30-09:30h:** Recogida de documentación y colocación de pósteres

**09:30-10:00h:** Inauguración de la Jornada (*Aula Magna*)

- D. José Pablo Lara Muñoz, Decano de la Facultad de Medicina
- D. José Miguel Guzmán de Damas, Gerente de IBIMA-Plataforma Bionand
- D. Pedro Navarro Merino, Presidente del Ilustre Colegio de Médicos de Málaga
- D. Ángel Martín Reyes, Vicepresidente del Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Málaga
- Dña. Marina Villanueva Paz, Presidenta del Comité Científico
- D. Sergio Pérez Burillo, Presidente del Comité Organizador

**10:00-10:20h:** Conferencia “El Aprendizaje-Servicio. Una oportunidad de formación para transformar el entorno” (*Prof. María Cabello Porras*) (*Aula Magna*)

**10:20-10:40h:** Conferencia “Cuento de vecindad” (*Prof. Rafael Martín Masot*)

**10:40-11:00h:** Café

**11:00-12:30h:** Comunicaciones orales (*primera sesión en paralelo*)

- Sistema Cardiovascular y Nervioso (*Aula V*)
- Cáncer y Nuevas Terapias (*Aula VI*)

**12:30-14:00h:** Comunicaciones orales (*segunda sesión en paralelo*)

- Metabolismo y Sistema Digestivo, Farmacología Clínica y Docencia (*Aula V*)
- Cáncer y Productos naturales (*Aula VI*)

**14:00-15:30h:** Almuerzo (*Cafetería de la Facultad de Derecho*)

**15:30-16:45h:** Poster tour

**17:00-17:40h:** Concurso Thesis talk (*Aula Magna*)

**17:40-18:25h:** Conferencia “Perspectiva histórica de ensayos preclínicos con animales de experimentación. Modelos actuales de diabetes” (*Prof. María Dolores Rodríguez Pérez*) (*Aula Magna*)

**18:25-19:00h:** Entrega de premios y acto de clausura (*Aula Magna*)



XIV Reunión de  
Jóvenes Farmacólogos  
de Andalucía  
Universidad de Málaga

# **Comunicaciones orales**

## **Primera sesión**

## Sistema Cardiovascular

### La microbiota intestinal de pacientes lúpicos contribuye al desarrollo de complicaciones cardiovasculares

Javier Moleón Moya<sup>1</sup>, Sofía Miñano Meneres<sup>1</sup>, Cristina González Correa<sup>1</sup>, Marta Toral Jiménez<sup>1</sup>, Juan Manuel Duarte Pérez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica asociada a enfermedades cardiovasculares, siendo la hipertensión la más prevalente. A pesar de la sólida información que vincula la disbiosis intestinal y la autoinmunidad en el LES, escasas investigaciones han demostrado el papel de la microbiota en el desarrollo de la hipertensión del LES en modelos murinos. En el presente estudio, pusimos a prueba la hipótesis de que la microbiota intestinal de los pacientes hipertensos con LES es diferente a la de los pacientes normotensos con LES y estaría implicada en el aumento de la presión arterial (PA). Por lo tanto, investigamos si la microbiota de pacientes con LES normotensos e hipertensos puede inducir cambios en la PA cuando se administra a ratones exentos de microbiota (germfree).

Se obtuvieron muestras fecales de controles sanos (SN), pacientes normotensos con LES (LN) y pacientes hipertensos con LES (LH). Como animales receptores se utilizaron ratones hembra C57BL/6J normotensos de diez semanas de edad. A estos ratones se les administró por sonda oral el contenido fecal del donante (0,1 mL) durante 2 días consecutivos y se mantuvieron durante un periodo total de 10 semanas. Los animales se asignaron aleatoriamente a 3 grupos diferentes (n = 12): Control con microbiota de control de SN, control con microbiota de LN, y control con microbiota de LH. En la última semana se realizó una evaluación de la PA mediante el pletismografía de la cola.

La actividad de la enfermedad, medida como anti-ds-DNA plasmático, aumentó tras la inoculación de microbiota lúpica. Además, se observaron cambios significativos en la PA sistólica de los ratones a punto final, mostrando un incremento considerable los receptores de heces lúpicas. La relajación aórtica inducida por la acetilcolina se vio alterada en los ratones que recibieron microbiota de pacientes con LES hipertensos en comparación con los sujetos sanos. Estos resultados podrían estar relacionados con una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) de la NADPH oxidasa en la pared vascular en el grupo LH. Además, cuando incubamos los anillos aórticos con VAS2870, un inhibidor de la NADPH oxidasa, la relajación fue similar entre los grupos.

En conclusión, los resultados observados sugieren que la microbiota de los pacientes con LES está implicada en la progresión de la autoinmunidad así como el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares.





## **Impacto de los moduladores metabólicos sobre la disfunción vascular en un modelo murino de lupus eritematoso sistémico**

Sofía Miñano Meneres<sup>1</sup>, Javier Moleón Moya<sup>1,2</sup>, Cristina González Correa<sup>1,2</sup>, Manuel Gómez Guzmán<sup>1,2</sup>, Miguel Romero Pérez<sup>1,2</sup>, Rosario Jiménez Moleón<sup>1,2,4</sup>, Marta Toral Jiménez<sup>1,2,4</sup>, Juan Duarte Pérez<sup>1,2,4</sup>.

1 Universidad de Granada, Granada, España.

2 Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, ibs.GRANADA, Granada, España. 3 Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España.

4 Ciber de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España.

**Introducción:** El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica asociada a un alto riesgo de enfermedad cardiovascular, siendo la hipertensión arterial el mayor factor de riesgo de eventos cardíacos en LES. La activación anormal del sistema inmunitario está asociada con la patogenia de la hipertensión. La activación, proliferación y diferenciación de las células T CD4<sup>+</sup> están fuertemente reguladas por el metabolismo celular. Su activación aumenta la glucólisis y el metabolismo mitocondrial y, con ello las funciones efectoras inflamatorias. El tratamiento de modelos murinos de lupus, con una combinación de metformina (inhibe el complejo I de la cadena de transporte de electrones mitocondrial) y 2-desoxy-D-glucosa (2DG) (inhibe el metabolismo de la glucosa) se ha visto que normaliza el metabolismo de las células T y los biomarcadores de la enfermedad. El objetivo es encontrar nuevas estrategias farmacológicas basadas en el control del metabolismo celular que prevengan o mejoren no sólo el índice de actividad de la enfermedad sino también la función endotelial y el desarrollo de hipertensión en un modelo murino de lupus.

**Metodología:** Se utilizaron ratones hembra NZBWF1 de 29 semanas de edad (n=18) y sus correspondientes controles no lúpicos, ratones hembra NZW/Lac (n=10). Los animales fueron distribuidos en 3 grupos experimentales: a) Grupo control no tratado (CTR); b) Grupo Lúpico no tratado (SLE); c) Grupo Lúpico tratado con metformina y 2-desoxi-D-glucosa (SMD): se les administró metformina (3 mg/mL) + 2DG (5 mg/mL) en el agua de bebida. La duración del tratamiento fue de 4 semanas.

**Resultados:** El bloqueo del metabolismo de la glucosa con 2DG combinado con metformina, un inhibidor del complejo mitocondrial I, redujo la progresión del lupus al inhibir la diferenciación de las células B productoras de autoanticuerpos y mejorar las complicaciones renales y cardiovasculares asociadas. Esto se logró en parte al inhibir la proliferación de linfocitos Th17 y su infiltración en el sistema vascular. Además, se observaron efectos directos en la pared vascular tras el tratamiento, reduciendo la actividad glucolítica, activando la AMPK y aumentando la relajación dependiente del endotelio.

**Conclusiones:** Nuestros resultados identifican que la combinación de moduladores metabólicos pueden actuar como un regulador del sistema inmunológico involucrado en el desarrollo de autoinmunidad y disfunción endotelial en ratones LES. La mejora de la función endotelial está mediada por una mayor biodisponibilidad de NO por activación directa de la vía vascular AMPK/eNOS y una menor inactivación de NO por producción de ROS a través de la vía Th17/IL17/Rho quinasa/NADPH oxidasa.

## **Efecto de la inhibición de mTOR sobre la hipertensión arterial en lupus eritematoso sistémico**

Cristina González Correa<sup>1,2</sup>, Sofía Miñano Meneres<sup>1</sup>, Javier Moleón Moya<sup>1,2</sup>, Manuel Gómez Guzmán<sup>1,2</sup>, Miguel Romero Pérez<sup>1,2</sup>, Rosario Jiménez Moleón<sup>1,2,4</sup>, Marta Toral Jiménez<sup>1,2,4</sup>, Juan Duarte Pérez<sup>1,2,4</sup>.

1 Universidad de Granada, Granada, España.

2 Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, ibs.GRANADA, Granada, España.

3 Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España.

4 Ciber de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España.

**Introducción:** El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta a múltiples órganos. Se caracteriza por la producción excesiva de autoanticuerpos, lo que conduce a la formación y depósito de complejos inmunes que pueden dañar diversos tejidos. Los pacientes con LES tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades renales y cardiovasculares, siendo la hipertensión arterial el principal factor de riesgo. La activación anormal del sistema inmunitario está asociada con el desarrollo de hipertensión en LES. Se ha demostrado la existencia de múltiples defectos del metabolismo inmunitario en pacientes con lupus y en modelos murinos de LES. La inhibición de mTOR a través de la rapamicina, un modulador metabólico, ha demostrado reducir la actividad del LES en ratones MRL/lpr y en pacientes con LES. Sin embargo, no se ha estudiado su impacto en la disfunción endotelial e hipertensión. El objetivo principal del estudio es investigar cómo la rapamicina afecta al desarrollo de la enfermedad autoinmune, así como su impacto en la función endotelial y la presión arterial en un modelo murino con LES.

**Metodología:** Se utilizaron ratones hembra NZBWF1 de 29 semanas de edad (n=18). Los animales fueron distribuidos en 2 grupos experimentales: a) Grupo Lúpico no tratado (SLE); b) Grupo Lúpico tratado con rapamicina (SR): ratones NZBWF1 a los que se les administró por vía oral rapamicina (3 mg/Kg/día). La duración del tratamiento fue de 4 semanas.

**Resultados:** La inhibición de mTOR con rapamicina redujo significativamente la actividad de la enfermedad (menores niveles de linfocitos B y anti-ds-DNA) y la polarización de las células Th a Th17 glucolíticas, con la consiguiente reducción de la infiltración de estas células proinflamatorias en la aorta y la reducción del estado inflamatorio y oxidativo vascular. Como consecuencia, se observó una mejora de la función endotelial, la cual está mediada, por tanto, por una menor inactivación de NO por producción de ROS a través de la vía Th17/IL17/Rho quinasa/NADPH oxidasa.

**Conclusiones:** En conclusión, nuestros resultados identifican que la inhibición de mTOR con rapamicina mejoró la disfunción vascular y redujo la presión arterial, como resultado de la reducción de la infiltración Th17 en los tejidos vasculares.

## **Valoración del efecto de algunos polifenoles del aceite de oliva virgen extra en muestras vasculares sometidas a condiciones de hiperglucemia**

Ana María Sánchez Tévar<sup>1</sup>, Laura Ortega Hombrados<sup>1</sup>, María Dolores Rodríguez Pérez<sup>1</sup>, Cristina del Carmen Verdugo Cabello<sup>1</sup>, José Pedro de la Cruz Cortés<sup>1</sup>, José Antonio González-Correa<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Farmacología (Grupo de Investigación IBIMA A07, CTS655-PAIDI). Facultad de Medicina, Universidad de Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga – Plataforma BIONAND.

**Introducción:** El efecto cardiosaludable del aceite de oliva virgen extra (AOVE), alimento indispensable en la dieta mediterránea, se relaciona con su contenido en polifenoles en base, principalmente, a su efecto antioxidante.

**Objetivo:** El objetivo principal de este estudio es evaluar el efecto de los principales polifenoles del AOVE en un modelo de daño vascular.

**Métodos:** Incubamos aortas procedentes de ratas Wistar adultas, sometidas a condiciones de normoglucemia (100 mg/dL) e hiperglucemia (300 mg/dL), con diferentes concentraciones de polifenoles (1 - 500  $\mu\text{mol/L}$ ). Se incubaron los siguientes polifenoles: tirosol, hidroxitirosol, 3,4-dihidroxifenilglicol, oleocantal y oleaceína. En el homogeneizado de arteria se determinaron los niveles de estrés oxidativo tisular (peroxidación lipídica (cuantificación de TBARs), determinación de la capacidad antioxidante: glutatión total (oxidado y reducido)), de estrés nitrosativo (3-nitrotirosina) y el equilibrio prostaciclina/tromboxano (el cual se determinó en suero), y así calcular la IC<sub>50</sub> en cada caso.

**Resultados:** Las curvas concentración-efecto para los diferentes polifenoles estudiados muestran un rango de efecto dentro de las cantidades habitualmente consumidas con el AOVE, principalmente en relación con la inhibición en la producción de TBARs y 3-nitrotirosina. Los polifenoles presentan un marcado efecto sobre la reducción de la producción de tromboxano en un rango de concentración entre 1-150  $\mu\text{M}$  (presentando oleaceína y oleocantal la menor IC<sub>50</sub>).

**Conclusiones:** La administración de polifenoles presentes en el AOVE, además de disminuir el estrés oxidativo tisular, reduce la capacidad trombogénica en el modelo experimental de inflamación arterial.

# Sistema Nervioso, Dolor e Inflamación

## Actividad inmunomoduladora de (R)-Hirsutina, un isotiocianato del berro, en macrófagos peritoneales murinos estimulados con LPS: Síntesis enantioselectiva y mecanismos de señalización molecular

Alcarranza M<sup>1,2</sup>, Villegas I<sup>1,2</sup>, Recio R<sup>3</sup>, Fernández I<sup>3</sup> y Alarcón-de-la-Lastra C<sup>1,2</sup>.

1 Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBI/Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, 41013, Sevilla, Spain.

2 Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, 41012, Sevilla, España.

3 Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, 41012 Sevilla.

**Introducción:** El berro es una planta herbácea originaria de Asia, Europa y Norte de África, perteneciente a la familia vegetal de las crucíferas, rica en diversos fitoquímicos como polifenoles, glucosinolatos e isotiocianatos (ITC) como la (R)-hirsutina. Esta planta ha mostrado interesantes propiedades en el campo nutricional, cosmético y medicinal, en concreto cardioprotectora, hipolipidémica, anticancerígena, antioxidante, antiinflamatoria, entre otras. No obstante, en apenas existen estudios experimentales sobre la actividad farmacológica de (R)-hirsutina.

**Objetivos:** Síntesis del enantiómero natural (R)-hirsutina mediante la “metodología diacetón-D-glucosa (DAG)” y estudio de su actividad inmunomoduladora en un modelo preclínico de inflamación.

**Material y métodos:** La síntesis química fue desarrollada mediante la “metodología DAG”. Para la obtención de los macrófagos peritoneales murinos se emplearon ratones CD1, recibiendo 1 mL de una solución de tioglicolato sódico al 3,8% (p/v) por vía intraperitoneal. 72 horas después, las células inmunes fueron extraídas, cultivadas y pretratadas con el compuesto natural enantiopuro (12.5 o 6.25  $\mu$ M) en presencia de lipopolisacárido bacteriano (LPS) (5  $\mu$ g/mL) durante 18 horas. La viabilidad celular fue determinada mediante el ensayo de sulforodamina B. La producción de citocinas proinflamatorias (interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 y factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ ) se llevó a cabo mediante ensayos de inmunoabsorción ligados a enzima (ELISA). La cuantificación de la expresión proteica se realizó mediante Western Blot. El estudio de los niveles de especie reactivas de oxígeno (ERO) intracelular y los niveles de óxido nítrico (NO) fueron cuantificados mediante el kit de diacetato de 2',7'-diclorofluoresceína (DCFDA) y ensayo de Griess, respectivamente.

**Resultados:** Se ha desarrollado por primera vez una ruta sintética coste-efectiva para obtener (R)-hirsutina mediante la “metodología DAG”. El tratamiento con este compuesto natural redujo de forma estadísticamente significativa los niveles de producción de mediadores inflamatorios (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, IL-18 y TNF- $\alpha$ ) y oxidantes (ERO intracelular y NO). Asimismo, este ITC fue capaz de disminuir la expresión proteica de enzimas proinflamatorias iNOS, COX-2 y mPGES-1. Estos efectos beneficiosos pudieron ser debidos a la modulación de diversas vías de señalización molecular como Nrf2/HO-1, MAPK (p38, ERK y JNK), JAK2/STAT3 y las vías canónica y no canónica del inflammasoma.

**Conclusión:** Aunque serían necesarios futuros ensayos in vivo para su validación preclínica, los resultados obtenidos sugieren que este ITC, podría ser un candidato nutraceútico prometedor para el tratamiento de patologías inmunomediadas.

## Neuroprotective effects of alperujo-derived pectin in a murine model of Alzheimer's disease

José Luis del Río-Vázquez<sup>1</sup>, Luna Barrera-Chamorro<sup>1,2</sup>, África Fernandez-Prior<sup>1,2</sup>, María Torrecillas-Lopez<sup>1,2</sup>, Teresa González-de la Rosa<sup>1,2</sup>, Elvira Marquez-Paradas<sup>1,2</sup>, Carmen M. Claro-Cala<sup>2,3</sup>, Sergio Montserrat-de la Paz<sup>1,2</sup>.

1 Department of Medical Biochemistry and Molecular Biology and Immunology, School of Medicine, University of Seville.

2 Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBiS / Hospital Universitario Virgen del Rocío / CSIC / Universidad de Sevilla.

3 Department of Pharmacology, Pediatrics, and Radiology, School of Medicine, University of Seville.

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that primarily affects the memory, thinking and behaviour of those who suffer from it. Characterized by the accumulation of beta-amyloid protein plaques and hyperphosphorylated tau protein tangles in the brain, it leads to neuronal depletion primarily in the hippocampus. AD results in the gradual loss of cognitive and motor skills. As it progresses, individuals may experience difficulties remembering recent information, recognizing their loved ones and even carrying out simple daily tasks. Moreover, neuroinflammation is also a key aspect that has been extensively studied in AD. Therefore, it is important to investigate the cellular and molecular mediators involved in this process, such as astrocytes, microglia, and pro- and anti-inflammatory cytokines. Fiber, a key component of a healthy diet, has been associated with numerous benefits, including promoting a healthy gut microbiota and, through this, positively influencing the gut-brain axis. The microbiota, through its composition or metabolite production, has a clear impact both systemically and cerebrally via the gut-brain axis, which can be useful in managing AD. Consequently, a branch of nutritional research is emerging that seeks molecules capable of inducing a change in the intestinal bacterial distribution, which in turn benefits various levels (inflammatory, metabolic, immune and neuronal) in AD. The aim of the present study was to investigate how a prebiotic based on pectin derived from by-products of the olive oil industry can prevent the development of AD. For this purpose, C57BL/6J mice were fed a standard diet (SD) and orally gavaged daily with either mineral water or pectin (100 mg/kg/day) for 11 weeks. In the last week, AD was induced by intraperitoneal administration of scopolamine (Sco). Behavioural tests were conducted before and after Sco administration, and fluorescence staining of degenerated neurons was performed to validate our AD animal model. Biochemical studies, immunohistochemistry, RT-qPCR of the hippocampus and bone marrow-derived macrophages (BMDM), and determination of brain monoamines in this area were also studied, along with a metagenomic analysis of the gut microbiota. Pectin showed immunomodulatory properties, reduced microglial and astrocytic reactivity, decreased neurodegeneration, restored physiological levels of the main neurotransmitters involved in AD, improved behaviour in mice, demonstrated hypoglycemic properties, and increased intestinal microbiota diversity. Thus, dietary supplementation with pectin derived from by-products of the olive oil industry demonstrated a neuroprotective effect on the development of AD in a Sco-induced murine model of AD, through its effect on increasing beneficial microbial strains. This represents progress in both the prevention of AD and the utilization of by-products from the food industry, which is key to the development of the circular economy.

## **Anti-inflammatory and neuroprotective effect of mealworm protein hydrolysate-derived bioactive peptides**

Teresa González-de la Rosa<sup>1,2</sup>, Fernando Rivero-Pino<sup>1,2</sup>, Miguel Ángel del Valle-Alonso<sup>1</sup>, Luna Barrera-Chamorro<sup>1,2</sup>, Elvira Marquez-Paradas<sup>1,2</sup>, Sergio Montserrat-de la Paz<sup>1,2</sup>.

1 Department of Medical Biochemistry and Molecular Biology, and Immunology, School of Medicine, University of Seville.

2 Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBIS / Hospital Universitario Virgen del Rocío / CSIC / Universidad de Sevilla.

*Tenebrio molitor* larvae, better known as meal worm, is one of the most studied edible insects nowadays, given that it was recently cataloged as safe for human consumption. The high average protein content of this insect has attracted the interest of researchers as a source of bioactive peptides, and properties going from anti-inflammatory to neuroprotective.

In this study, three protein hydrolysates were obtained by enzymatic hydrolysis employing two food-grade proteases (i.e., Alcalase and Flavourzyme), and a complete characterization of their composition was done in addition to their respective digested, obtained using INFOGEST protocol. In vitro antioxidant activity and anti-inflammatory activity in CACO-2 cells were evaluated. Furthermore, the peptidome was fully determined for the first time for *T. molitor* hydrolysates and digests, and 40 gastroresistant peptides were selected based on their bioactivity to be evaluated by in silico analyses. In addition, 4 of these previously selected peptides were synthesised. The effect of one of the digested hydrolysates and these peptides were evaluated in LPS and A $\beta$ -treated HMC3 microglial cells, specifically measuring the gene expression levels for several cytokines as IL-6, IL-10, and IL-1 $\beta$ . Furthermore, molecular docking analysis was performed for the four peptides determined the interactions between each peptide with TLR4 inflammatory receptor.

*Tenebrio molitor* flour and protein hydrolysates showed a high ability to scavenge free radicals. The digestion-derived products decreased the gene expression of pro-inflammatory genes after digestion in CACO-2 cells, especially the one obtained using Alcalase with a ten percent of hydrolysis, which shown the highest anti-inflammatory activity in CACO-2 cells. Finally, the selected peptides were able to modulate the inflammatory-related genes expression of microglial cells, particularly the results against the A $\beta$  peptide as an inflammatory stimulus.

These results provide new perspectives on the use of edible insects as sustainable and non-nutritionally disadvantageous food for human consumption, with the potential to improve human health, highlighting the use of bioactive peptides as nutritional strategies to prevent inflammation at the nervous system, a process sometimes related to neurodegenerative diseases.

**Keywords:** *Tenebrio molitor* larvae, bioactive peptides, protein hydrolysates, digestion-derived products, molecular docking.



## **FaceReader: una metodología para la valoración del dolor en reposo en el ratón mediante la selección automática de expresiones faciales**

Aitana Rickert-Llàcer<sup>1,2</sup>, Miriam Santos-Caballero<sup>1,2</sup>, Makeya Abduljabbar Hasoun<sup>1,2</sup>, Miguel Ángel Tejada<sup>1,2</sup>, Enrique José Cobos del Moral<sup>1,2</sup>, Rafael González Cano<sup>1,2</sup>.

1 Departamento de Farmacología, e Instituto de Neurociencias (Centro de Investigación Biomédica), Universidad de Granada; Instituto de Investigación Biosanitaria, ibs.GRANADA, Granada, España.

2 Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Universidad Autónoma de Madrid.

**Introducción:** La escala desarrollada por Langford en el año 2010 [1], es una herramienta valiosa para evaluar el dolor no evocado en animales de experimentación. Esta escala permite la identificación de cambios faciales asociados con el dolor, proporcionando una metodología estándar para la evaluación del bienestar animal. Tuttle avanzó en esta área al automatizar la evaluación de las caras de los animales utilizando una red neuronal convolucional (CNN) [2]. Esta automatización busca eliminar el sesgo del evaluador humano, proporcionando una clasificación más objetiva de las expresiones faciales de los animales. Sin embargo, las imágenes utilizadas para entrenar la red neuronal se seleccionan basándose en la escala de valoración del dolor en reposo, lo que introduce un sesgo inherente debido a la percepción humana de las caras de dolor.

**Métodos:** Proponemos que la identificación de los cambios faciales asociados con el dolor puede mejorarse automatizando parcialmente la selección de las imágenes utilizadas para entrenar la red neuronal. Nuestro enfoque utiliza una clasificación no supervisada mediante el algoritmo k-means para agrupar todas las imágenes de entrenamiento (incluyendo caras de dolor y no dolor). Posteriormente, seleccionamos los grupos que muestran diferencias significativas entre animales con y sin dolor.

**Resultados:** Nuestros resultados indican que características faciales específicas, como la inclinación de la cabeza, no consideradas en la escala desarrollada por Langford, pueden ser valiosas para mejorar la identificación del dolor en animales de experimentación. Al integrar estas características adicionales en el proceso de entrenamiento de la red neuronal, podemos mejorar la precisión y la fiabilidad de la evaluación del dolor.

**Conclusiones:** Este estudio demuestra el potencial de la clasificación no supervisada para optimizar el proceso de selección de imágenes para el entrenamiento de redes neuronales en la identificación del dolor en animales. La inclusión de nuevas características faciales, no consideradas previamente, puede desempeñar un papel crucial en la mejora de las herramientas de evaluación del dolor, mejorando las herramientas disponibles para la evaluación de analgésicos.

### Referencias:

[1] Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, Clarke SE, Drummond TE, Echols S, Glick S, Ingrao J, Klassen-Ross T, Lacroix-Fralish ML, Matsumiya L, Sorge RE, Sotocinal SG, Tabaka JM, Wong D, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Craig KD, Mogil JS. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat Methods*. 2010 Jun;7(6):447-9. doi: 10.1038/nmeth.1455. Epub 2010 May 9. PMID: 20453868.

[2] Tuttle AH, Molinaro MJ, Jethwa JF, Sotocinal SG, Prieto JC, Styner MA, Mogil JS, Zylka MJ. A deep neural network to assess spontaneous pain from mouse facial expressions. *Mol Pain*. 2018 Jan-Dec;14:1744806918763658. doi: 10.1177/1744806918763658. PMID: 29546805; PMCID: PMC5858615.

## Antioxidant Evaluation of HT-C6 in Endothelial Cells Using Advanced High Content Screening

Joel D. Posligua-García<sup>1,2</sup>, Manuel Bernal<sup>1,2</sup>, Beatriz Martínez-Poveda<sup>1,2,3</sup>, Miguel Ángel Medina<sup>1,2,4</sup>

1 Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Andalucía Tech, 29071 Málaga, Spain.

2 Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina, IBIMA Plataforma BIONAND, 29590 Málaga, Spain.

3 CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain.

4 CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain.

**Introduction:** The ongoing quest for effective treatments across a multitude of diseases underscores the importance of drug discovery. Recent technological advancements and the growing application of scientific knowledge have significantly improved our ability to analyze and understand the impacts of novel pharmacological compounds. In this study, we focused on evaluating the antioxidant activity of HT-C6, a semisynthetic compound derived from olive oil. Antioxidants are crucial in mitigating oxidative stress, which is implicated in numerous pathological conditions, including cancer, cardiovascular diseases, and neurodegenerative disorders. Therefore, identifying compounds with potent antioxidant properties is of significant therapeutic interest.

**Objectives:** The primary objective of this study was to evaluate the effects of the compound HT-C6 in reducing oxidative stress in endothelial cells, aiming to determine its therapeutic potential in preserving endothelial function and preventing oxidative stress-related cellular damage.

**Methods:** We utilized High Content Screening (HCS), a sophisticated and high-throughput technique, to assess the effects of HT-C6. The HCS was conducted using the advanced Operetta imaging system, which enables comprehensive analysis by capturing detailed images and providing quantitative data on cellular responses. This method allows for precise observation of the compound's impact on cellular functions, including oxidative stress levels, cell viability, and other relevant biomarkers. Endothelial cells were selected for this investigation due to their critical role in vascular biology and their involvement in the tumor microenvironment. The interaction between cancer cells and endothelial cells is well-documented, with oxidative stress playing a pivotal role in promoting carcinogenesis and tumor progression.

**Results:** Our results revealed that HT-C6 effectively reduces oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC), achieving a reduction of at least 50%. This substantial decrease highlights the compound's strong antioxidant properties and its potential therapeutic benefits. Additionally, the reduction in oxidative stress suggests that HT-C6 could play a role in preserving endothelial function and preventing the oxidative damage associated with various diseases.

**Conclusions:** The implications of these findings are significant, suggesting that HT-C6 could be a promising candidate for the development of new pharmaceuticals aimed at enhancing cellular health and preventing oxidative stress-related pathologies. The combination of advanced screening technology and the assessment of HT-C6 in endothelial cells provides a novel and innovative approach to drug discovery, offering fresh insights and potential therapeutic avenues.





## Nanoformulación asociada a cannabidiol: aplicación en el tratamiento de pulmón

David Fuentes-Rios<sup>1</sup>, Federico Moya-Utrera<sup>1</sup>, Javier Moreno<sup>2,3</sup>, Cristina Mesas<sup>2,3</sup>, Manuel Doña-Flores<sup>1</sup>, Francisco Sarabia<sup>1</sup>, J. Manuel López-Romero<sup>1</sup>, Consolación Melguizo<sup>2,3,4</sup>, José Prados<sup>2,3,4</sup>.

1 Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, España.

2 Instituto de Biopatología y Biomedicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, 18100 Granada, España.

3 Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. Granada, 18012, España

4 Departamento de Anatomía y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, 18071 Granada, España.

**INTRODUCCIÓN/OBJETIVOS:** El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Numerosos avances terapéuticos basados en la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y la inmunoterapia han sido aplicados para mejorar su respuesta especialmente en los estadios avanzados de la enfermedad en donde los pacientes presentan un peor pronóstico. El empleo de nanopartículas como vehículo de transporte de medicamentos permite eliminar algunas de las limitaciones de los tratamientos, como la toxicidad en células sanas, la reducida biodisponibilidad o la eliminación natural del fármaco por el cuerpo humano. En el presente estudio se ha evaluado una nueva nanoformulación basada en polímeros de p4-vinilpiridina (p4-VP) y N-isopropilacrilamida (NIPAM) cargada con cannabidiol (CBD) frente al cáncer de pulmón in vitro.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Se realizaron cultivos celulares con la línea celular de adenocarcinoma epitelial de pulmón A549. Los fármacos empleados fueron CBD en estado libre (CBD), p4-VP (P4-VP), solid@p4-VP-co-CBD y solid@pNIPAM-co-CBD. Para el ensayo de citotoxicidad se incubaron las células con concentraciones de 10 – 60  $\mu$ M de los fármacos durante 72 horas, cuantificando la actividad celular mediante el ensayo con MTT. En el ensayo de migración celular se generó una herida por medio de una incisión mecánica en los cultivos celulares tras la cual se añadieron concentraciones sub-citotóxicas de CBD y solid@p4-VP-co-CBD, incubándose y realizando fotos cada 24 horas durante 72 horas. Por último, el ensayo de formación de colonias permitió evaluar la capacidad de las células vivas previamente tratadas con el fármaco para proliferar y generar nuevas colonias celulares por medio de dos incubaciones consecutivas, una primera incubación en presencia del fármaco y una segunda incubación en su ausencia.

**RESULTADOS:** Solid@p4-VP-co-CBD y solid-pNIPAM-co-CBD presentaron unos valores de IC50 de  $13,01 \pm 0,32 \mu$ M y  $17,43 \pm 0,77 \mu$ M respectivamente, siendo el valor del IC50 del CBD libre de  $13,66 \pm 0,32 \mu$ M. Los efectos citotóxicos de las nanopartículas de p4-VP sin conjugar y del DMSO fueron nulos. La capacidad migratoria de las células en los tratamientos con CBD fue menor en las dosis de IC5 e IC10, pero solid@P4-VP-co-CBD no redujo el efecto antimigratorio. Por último, el solid@p4-VP-co-CBD fue capaz de reducir la formación de colonias celulares en un 32% en comparación con el control celular, aunque el CBD libre presentó una inhibición total en concentraciones de IC50.

**CONCLUSIÓN:** Las nanopartículas de p4-VP y pNIPAM mantienen el efecto citotóxico del CBD sin observar ningún efecto tóxico adverso por parte de la nanoformulación o del solvente. Aun así, el efecto antimigratorio e inhibitorio de formación de colonias se encuentra total y parcialmente reducidas. A pesar de la reducción del potencial antitumoral del CBD, las nanoformulaciones tienen un gran potencial debido a los beneficios obtenidos por su empleo.

## **Tigecycline hinders tumorigenesis in obesity-associated colorectal cancer through the modulation of the gut microbiota: the role of *Parabacteroides goldsteinii***

Antonio Jesús Ruiz-Malagón<sup>1,2</sup>; Jose Alberto Molina-Tijeras<sup>2,3</sup>; Jorge García-García<sup>2,3</sup>; Laura Hidalgo-García<sup>2,3</sup>; Patricia Diez-Echave<sup>1,2</sup>; Laura López-Escanez<sup>2,3</sup>; Luckman Gbati<sup>2,3</sup>; Teresa Vezza<sup>2,3</sup>; José Pérez del Palacio<sup>4</sup>; Eduardo Redondo-Cerezo<sup>5</sup>; Juan Antonio Marchal<sup>6</sup>; María Elena Rodríguez-Cabezas<sup>2,3</sup>; Alba Rodríguez-Nogales<sup>2,3</sup>; Julio Gálvez<sup>2,3,7</sup>

1 IBIMA Plataforma BIONAND, Málaga, España.

2 Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, España

3 Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada, España

4 Fundación MEDINA, Centro de Excelencia en Investigación de Medicamentos Innovadores en Andalucía, Armilla, Granada, España.

5 Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

6 Departamento de Anatomía y Embriología Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España.

7 CIBER-EHD, Universidad de Granada, Granada, España.

**Introduction:** Obesity constitutes a risk factor for colorectal cancer (CRC) development. Both diseases share altered cellular pathways and a dysregulation of the gut microbiota (known as dysbiosis), which results in the release of metabolites that promote tumorigenesis. Tigecycline is a third-generation tetracycline with proven immunomodulatory and antitumor effects. The aim of the present study was to evaluate the impact of the obesity-associated dysbiosis in the development of CRC and to study the impact of tigecycline on its progression, focusing on the modulation of the microbiome.

**Methods:** Firstly, the impact of tigecycline was studied in a model of colitis-associated CRC developed in obese C57BL/6 mice fed with a high-fat diet (HFD). CAC was induced by the administration of azoxymethane/DSS. Tigecycline (25 mg/kg/day) was administered for 7 weeks in one group of HFD-fed CAC mice. Stool samples were collected for microbiota composition analysis by Illumina MiSeq sequencing. Then, to specifically study the role of obesity-associated dysbiosis in CRC development, germ-free C57BL/6 mice generated by ceftriaxone (400 mg/kg/day, 5 days) administration, were submitted to fecal microbiota transplantation (FMT) with the fecal microbiome of lean and obese individuals. Moreover, CAC was induced in all these mice and, for the last 7 weeks, they were treated with the probiotic *Parabacteroides goldsteinii* (1x10<sup>8</sup> UFC/day) or vehicle. At the end of the assays, tumor burden was analyzed, and colon, fat and stool samples were taken for molecular analysis and microbiota profiling.

**Results:** CRC induction was aggravated in obese mice fed HFD in comparison with those receiving a standard diet, as evidenced by higher levels of inflammation and tumor burden. Conversely, tigecycline reduced the tumor number and size, as well as the carcinoma-like lesions. Moreover, tigecycline administration ameliorated the infiltration of immune cells and the upregulation of pro-inflammatory cytokines in colonic tissue of HFD-fed mice with CAC. Importantly, tigecycline treatment was associated with a restoration of gut dysbiosis, evidenced mainly by an increased in beneficial bacteria species, highlighting *P. goldsteinii*. The role of the gut dysbiosis in obesity-associated CRC development was confirmed in a second assay, in which an increased in tumorigenesis was observed in those germ-free mice that received the microbiome of obese patients (OB-mice) in comparison with those mice transplanted with microbiome of lean individuals (L-mice). Importantly, *P. goldsteinii* achieved a significant amelioration of the cancer process in OB-mice showed by lower values of the disease activity index (DAI) and by a reduction of the tumor burden.

Conclusion: Obesity-associated dysbiosis plays an essential role in CRC development and the microbiome modulation exerted by tigecycline hinders this progression through an increase in *P. godsteinii* enrichment in the gut ecosystem.

## La inmunoterapia con un derivado de *Allium spp* (PTSO) reduce el crecimiento tumoral en un modelo preclínico humanizado de cáncer colorrectal

Rodríguez-Sojo, María Jesús<sup>1,2,3</sup>; Ruiz-Malagón, Antonio Jesús<sup>1,2,3</sup>; Hidalgo-García, Laura<sup>4</sup>; Molina-Tijeras, José Alberto<sup>1,2,3</sup>; Díez-Echave, Patricia<sup>1,2,3</sup>; Vezza, Teresa<sup>1,2,3</sup>; López-Escáñez, Laura<sup>1,2,3</sup>; González Castellano, Paula<sup>1,2</sup>; Alberto Baños<sup>5</sup>; Rodríguez-Cabezas María Elena<sup>1,2,3</sup>; Rodríguez-Nogales, Alba<sup>1,2,3</sup>; Gálvez, Julio<sup>1,2,3</sup>.

1 Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada;

2 Centro de Investigación Biomédica (CIBM), UGR;

3 Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.granada), Universidad de Granada.

4 Translational Research Center (University Hospital, Medicine 1), Erlangen.

5 DMC Research Center, 18620 Granada, Spain.

**Introducción:** Según la OMS, el cáncer colorrectal (CCR) fue el tercer cáncer más diagnosticado en 2022 a nivel mundial. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un factor de riesgo para el CCR debido a la alteración de la barrera intestinal y cambios en la microbiota, lo que provoca inflamación crónica que puede derivar en la aparición del CCR asociado a colitis (CAC). Así, tanto la microbiota como el sistema inmune son objetivos potenciales para terapias contra el CCR. Este estudio evalúa el impacto del compuesto organosulfurado Propil-Propano-Tiosulfonato (PTSO), derivado del género *Allium spp.*, sobre el CAC y la tumorigénesis.

**Metodología:** ratones C57Bl/6 fueron pre-tratados con PTSO (1 mg/Kg) durante 2 semanas. El CAC se indujo con azoximetano (AOM) y sulfato de dextrano sódico (DSS), manteniendo el tratamiento durante todo el ensayo. El proceso tumoral se evaluó macroscópicamente y por colonoscopia. Los marcadores inflamatorios y las poblaciones inmunitarias se analizaron en muestras de colon, sangre y nódulos linfáticos (MLNs) mediante citometría de flujo, mientras que la composición microbiana se estudió en los contenidos intestinales usando Illumina MiSeq. Se midió el lipopolisacárido (LPS) bacteriano en plasma. Así, para evaluar las propiedades inmunomoduladoras de PTSO sobre el CCR per se, se realizó un ensayo de inmunoterapia en ratones inmunodeprimidos humanizados NSG. Se aislaron células inmunes humanas de sangre y se trataron con PTSO (25 µM) 48 horas. Estas células se inyectaron intravenosamente a ratones y se les provocó la aparición de un tumor subcutáneo formado por células madre humanas diferenciadas de CCR. Se hizo un seguimiento del crecimiento tumoral hasta el final del ensayo. **Resultados:** El pretratamiento con PTSO redujo la inflamación y la tumorigénesis en CAC, lo que se relacionó con una disminución en la infiltración de macrófagos (CD45+CD11b+Ly6G-MHCII-Ly6C-) y neutrófilos (CD45+CD11b+Ly6G+) en la mucosa, y un aumento de células linfoides (CD3+CD4+) en MLNs. A nivel colónico, el PTSO incrementó los marcadores de apoptosis como Casp3 y BCL2 y disminuyó el marcador de proliferación tumoral BCN1. Histológicamente, los colonos tratados con PTSO mostraron una disminución del marcador de proliferación Ki67. Además, los niveles de LPS disminuyeron en ratones tratados con PTSO, asociándose con una restauración microbiana. Las células inmunitarias humanas tratadas con PTSO mostraron un perfil diferente a las no tratadas. Los ratones que recibieron estas células presentaron un menor crecimiento tumoral, resultando en tumores más pequeños y de menor peso comparados con los controles. Además, los tumores en ratones que recibieron células tratadas mostraron mayor infiltración de células inmunitarias, entre ellas, las CD4+.

**Conclusiones:** El PTSO posee un fuerte efecto inmunomodulador responsable de su acción antitumoral in vivo. Esto lo convierte en una posible y potente estrategia de inmunoterapia frente al CCR en humanos.

## **Evaluación de las bioactividades de compuestos naturales como potenciales fármacos anticancerígenos y antiangiogénicos**

María del Carmen Banqueri Pegalajar<sup>1,2</sup>; Manuel Bernal Muñoz<sup>1,2</sup>; Miguel Ángel Medina Torres<sup>1,2</sup>.

1 Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Andalucía Tech, 29071 Málaga, Spain.

2 Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina, IBIMA Plataforma BIONAND, 29590 Málaga, Spain.

**Introducción:** El cáncer es un conjunto de patologías caracterizado por una proliferación descontrolada. Debido a la gran heterogeneidad presente en los tumores, encontrar nuevos fármacos que puedan abordar este proceso es un desafío significativo. La angiogénesis tumoral, el proceso por el cual los tumores inducen la formación de nuevos vasos sanguíneos para obtener nutrientes y oxígeno, es una señal distintiva del cáncer y un objetivo crucial en la terapia antitumoral. Por ello, se evaluaron las bioactividades de los compuestos naturales rhamnetin, punicalin y verbascoside en células endoteliales y tumorales sobre un proceso esencial en la dinámica del microambiente tumoral: la angiogénesis.

Se postula la hipótesis de los compuestos naturales seleccionados son potenciales moduladores de procesos esenciales en la dinámica del microambiente tumoral como la angiogénesis. Para probar esta hipótesis, se caracterizaron los efectos de los compuestos naturales seleccionados en células endoteliales y tumorales en relación con la angiogénesis tumoral.

**Métodos:** Se realizaron experimentos *in vitro* utilizando células endoteliales humanas (HMEC-1) y células de cáncer de mama triple negativo (MDA-MB-231). La proliferación celular se evaluó mediante el ensayo MTT, la migración celular se analizó a través de ensayos de cicatrización de heridas y la angiogénesis mediante el ensayo de formación de tubos sobre matrigel.

**Resultados:** Los resultados arrojaron que rhamnetin, punicalin y verbascoside ejercen una inhibición significativa en la proliferación y migración celular en ambas líneas celulares, tanto endoteliales como tumorales. Además, interrumpieron la formación de tubos, indicando potentes efectos antiangiogénicos.

**Conclusiones:** En conclusión, rhamnetin, punicalin y verbascoside muestran fuertes propiedades anticancerígenas y antiangiogénicas al dirigirse a las vías que modulan la angiogénesis. Estos hallazgos sugieren su potencial para la investigación como potenciales agentes terapéuticos en el tratamiento de cánceres agresivos, lo que justifica una mayor investigación en contextos preclínicos y clínicos. La caracterización y validación *in vitro* en líneas celulares humanas brindó información crucial sobre los mecanismos subyacentes que constituyen una base sólida para posteriores estudios en modelos *in vivo*. Esta investigación destaca la relevancia de los productos naturales en el desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas contra el cáncer, subrayando la importancia de continuar explorando su potencial terapéutico.

## Nuevas Terapias

### **Characterisation of *Rugulopteryx okamurae* algae: a source of bioactive peptides, omega-3 fatty acids, and volatile compounds**

Maria Torrecillas-Lopez<sup>1,2</sup>, Luna Barrera-Chamorro<sup>1,2</sup>, Africa Fernandez-Prior<sup>1,2</sup>, Fernando Rivero-Pino<sup>1,2</sup>, Teresa Gonzalez-de la Rosa<sup>1,2</sup>, Jose Carlos Garcia-Gomez<sup>3</sup>, Sergio Montserrat-de la Paz<sup>1,2</sup>, Carmen M. Claro-Cala<sup>2,4</sup>

1 Department of Medical Biochemistry, Molecular Biology, and Immunology. School of Medicine, Universidad de Sevilla, Av Sanchez Pizjuan s/n, 41009 Seville, Spain.

2 Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocio/CSIC/Universidad de Sevilla, Seville, 41013, Spain.

3 Department of Zoology. Faculty of Biology, Universidad de Sevilla, Av Reina Mercedes s/n, 41012 Seville, Spain.

4 Department of Pharmacology, Pediatrics, and Radiology. School of Medicine, Universidad de Sevilla, Av Sanchez Pizjuan s/n, 41009 Seville, Spain.

In many regions of the world, the proliferation of marine algae in coastal areas is becoming an increasingly frequent biological phenomenon. In recent years, the concept of circular economy has become increasingly important in the development of sustainable environmental consumption and production. Therefore, a promising strategy to reduce the impact of invasive macroalgae such as *Rugulopteryx okamurae* could be their use to produce high value-added products. Since brown seaweed is an important source of bioactive compounds, a complete chemical characterisation of the composition of dried extract of *Rugulopteryx okamurae* was carried out, including macronutrient composition, phenol content, amino acid and fatty acid profile and ultrastructural characterisation. In addition, the peptidome of the dried extract of the seaweed was analysed and 20 peptides were selected based on their bioactivity to be evaluated using *in silico* tools, including prediction and molecular docking tools.

A comprehensive nutritional evaluation of the dry extract of *Rugulopteryx okamurae* has been carried out, demonstrating that it can provide much needed bioactive compounds for humans and could therefore be considered as an interesting functional ingredient. Especially in relation to the evaluation of antioxidant functional ingredients, such as antioxidant dietary fiber, the dry extract of *Rugulopteryx okamurae* represents a sustainable and promising source of nutrients. These results provide new perspectives on the use of bioactive compounds from *Rugulopteryx okamurae* as sustainable and not nutritionally disadvantageous food for human consumption.





## **Coadministración intranasal de neuropéptidos para estimular la neurogénesis hipocampal en trastornos cerebrales**

**Moreno-Madrid I.**<sup>1,2</sup>, Arrabal-Gómez J.C.<sup>1,3,4</sup>, Díaz-Sánchez E.<sup>1,3</sup>, Álvarez-Contino J.E.<sup>1</sup>, Barbancho-Fernández M.A.<sup>1</sup>, Sánchez-Pérez J.A.<sup>5</sup>, Blanco-Reina E.<sup>1</sup>, Beltrán-Casanueva R.<sup>1,6</sup>, Hernández-García A.<sup>1,6</sup>, Bayolo-Guanache J.V.<sup>1,6</sup>, Romero-Imbroda J.<sup>2,7</sup>, Fuxe K.<sup>6</sup>, Borroto-Escuela D.O.<sup>1,2,6</sup>, García-Casares N.<sup>1</sup>, Serrano-Castro P.<sup>1,2,3,4</sup> y Narváez-Peláez, M.<sup>1,2,3</sup>.

1 Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Universidad de Málaga, Malaga, Spain.

2 Cátedra Imbrain, Medical Imbrain, Universidad de Málaga, Malaga, Spain

3 Vithas Málaga, Grupo Hospitalario Vithas, Malaga, Spain

4 Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Unit of Neurology, Hospital Regional Universitario de Málaga, Malaga, Spain

5 Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Unit of Psychiatry, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Malaga, Spain

6 Karolinska Institutet, Department of Neuroscience, Stockholm, Sweden.

7 Quirón Salud Málaga, Grupo Hospitalario Quirón, Malaga, Spain

**Introducción/objetivos:** La desregulación en la neurogénesis hipocampal adulta se relaciona con la etiología de trastornos mentales como la Enfermedad de Alzheimer (AD) o el Trastorno Depresivo Mayor (TDM). Sin embargo, a pesar del gran número de pacientes a nivel mundial, la aproximación terapéutica actual sigue siendo limitada e insatisfactoria en la remisión. Esta investigación busca nuevas líneas terapéuticas que incidan sobre la neurogénesis analizando el efecto del Neuropéptido Y coadministrado con otros agonistas neuropéptidos sobre la cognición y las conductas relacionadas con el estado de ánimo.

**Métodos:** Se administra una combinación del agonista Neuropéptido Y (NPY1R) con otros agonistas neuropéptidos como Galanina (GALR2) o Ketamina en ratas adultas Sprague-Dawley, y se evalúa la memoria espacial a través de la tarea object-in-place y la conducta antidepresiva con el Forced Swimming Test (FST). A nivel molecular y celular se realizan pruebas de inmunohistoquímica, inmunofluorescencia, cultivos celulares e in situ Proximity Ligation Assay (PLA).

**Resultados:** El análisis de los datos refleja una mejora de la memoria espacial y la conducta antidepresiva tras la coadministración de los agonistas NPY1R-GALR2 y NPY1R-Ketamina que correlaciona en ambos casos con un incremento en la formación de complejos heterorreceptores NPY1R-GALR2 y NPY1R-TrkB respectivamente en el giro dentado del hipocampo, así como un incremento en la proliferación y supervivencia celular. Además, en cultivos celulares se detecta una supervivencia neuronal y crecimiento y extensión de neuritas incrementada tras la coadministración de los agonistas neuropéptidos GALR2-NPY1R.

**Conclusiones:** La formación de complejos heterorreceptores NPY1R-GALR2 y NPY1R-TrkB en el giro dentado del hipocampo podrían estar mediando en el incremento en la neurogénesis hipocampal adulta con su consiguiente mejora en la cognición, conducta antidepresiva, supervivencia y proliferación neuronal en el giro dentado del hipocampo. Estos hallazgos ofrecen nuevas vías terapéuticas para el tratamiento de desórdenes mentales en los que subyace la desregulación de la neurogénesis como causa de los síntomas tales como el Trastorno Depresivo Mayor o la Enfermedad de Alzheimer.

## **Hiper glucemia como factor de riesgo para mortalidad en pacientes con trombolisis fallida**

Medina U.<sup>1</sup>, Ortega-Hombrados L<sup>2</sup>, Torres-Montelongo I.<sup>1</sup>, Reyes J.<sup>1</sup>, López-Quijano J.<sup>3</sup>, Zarate J.<sup>3</sup>, Carrillo-Calvillo J.<sup>4</sup>, Gordillo-Moscoso A<sup>1</sup>.

1 Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UASLP.

2 Departamento de Farmacología, Facultad de Málaga.

3 Departamento de Cardiología, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, Mexico.

4 Grupo Intervención San Luis "GISSA", San Luis Potosí, Mexico.

**INTRODUCCIÓN:** Los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) suelen presentar hiper glucemia al ingreso, independientemente de un diagnóstico previo de diabetes mellitus (DM). Durante la ICP, la hiper glucemia se asocia con un aumento de la mortalidad. Sin embargo, el efecto de la hiper glucemia sobre la reperfusión durante el tratamiento trombolítico (TT) no se ha determinado.

**OBJETIVO:** Determinar si la hiper glucemia >200 mg/dl en pacientes con IAMCEST se asocia con una mayor frecuencia de fracaso del TT y mortalidad intrahospitalaria (IHM).

**MÉTODOS:** Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles de pacientes con IAMCEST tratados con TT en las primeras 12 horas después del inicio de los síntomas en el Hospital "Dr. Ignacio Morones Prieto" desde abril de 2016 hasta noviembre de 2020. Se evaluó la glucemia al ingreso y la reperfusión. La IHM y la tasa de fracaso del TT ajustada por hiper glucemia fueron los principales resultados de interés. Los análisis estadísticos se realizaron en RstudioPro.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 194 pacientes (77% varones, edad media 60,3 años). La DM fue diagnosticada al ingreso en 90 pacientes (46,3%). La reperfusión clínica se alcanzó en el 79,8% de los pacientes, con un tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del TT de 4,7 horas. La reperfusión angiográfica TIMI 3 se logró en el 54% de los pacientes. Los niveles de glucemia no se asociaron con el fracaso del TT (23% vs 18%,  $p=0,38$ ). La tasa de mortalidad fue del 9,2%, de los cuales el 77,8% fueron pacientes con DM ( $p=0,01$ ). Asimismo, el 77,8% presentó hiper glucemia >200 mg/dl ( $p<0,01$ ). La ausencia de reperfusión clínica representó el 66,7% de la población fallecida ( $p<0,001$ ). El odds ratio para la mortalidad intrahospitalaria relacionada con la hiper glucemia >200 mg fue de 5,18 y para el fracaso del TT de 11,08.

**CONCLUSIONES:** Los niveles de glucosa no parecen afectar el resultado clínico de la reperfusión en la fase aguda del infarto de miocardio. Sin embargo, la mortalidad intrahospitalaria se ve modificada por el éxito precoz de la reperfusión y el nivel de glucosa en sangre.





# **Comunicaciones orales**

## **Segunda sesión**

# Metabolismo y Sistema Digestivo

## Melatonin improves organellar stress-mediated apoptosis by ameliorating calcium homeostasis in skeletal muscle from both sex obese-diabetic ZDF rats

Diego Salagre<sup>1</sup>, Carmen María Claro-Cala<sup>2</sup>, Marina Villalón Mir<sup>3</sup>, Miguel Navarro Alarcón<sup>3</sup>, Russel Joseph Reiter<sup>4</sup>, Ahmad Agil<sup>1</sup>.

1 Department of Pharmacology, BioHealth Institute, and Neurosciences Institute “Federico Olóriz”, CIBM, School of Medicine, University of Granada, Spain.

2 Department of Pharmacology, Pediatric and Radiology, School of Medicine, University of Sevilla, Spain.

3 Department of Nutrition and Bromatology, School of Pharmacy, University of Granada, Spain.

4 Department of Cellular and Structural Biology, University of Texas, Health Science Center, USA.

Obesity is a multifactorial chronic disease with global affection. Endoplasmic reticulum (ER) and mitochondrial dysfunction have recently gained growing importance in obesity and diabetes in the skeletal muscle (SKM) which leads to muscle wasting, and loss of structure and function. Also, in obesity and type 2 diabetes, Ca<sup>2+</sup> imbalance has emerged as a key mechanism responsible for muscle dysfunction and the activation of organellar stress-mediated apoptosis. Previous works from our research group showed that obesity induces ER stress-mediated apoptosis in the liver and alters Ca<sup>2+</sup> levels in Zucker diabetic fatty (ZDF) rats, and melatonin recovers Ca<sup>2+</sup> levels and reduces the ER stress signals. This prompts us to investigate whether melatonin regulates intraorganellar Ca<sup>2+</sup> homeostasis and stress-mediated activation of apoptosis in SKM. At 5 weeks of age, 16 male and 16 female ZDF rats and 16 male and 16 female lean littermates (ZL) were subdivided into two groups: control (C) and those treated with oral melatonin (M) in the drinking water (10 mg/kg/day) for 12 weeks. Intraorganellar calcium levels were measured by inductively coupled plasma mass spectrometry. Mitochondrial permeability transition pore (mPTP) opening, and organellar calcium transporter function were also evaluated. Organellar stress-mediated apoptosis was quantified by the activation of the Unfolded Protein Response (UPR) cascade by Western-Blot. Melatonin recovered intraorganellar Ca<sup>2+</sup> levels and restored the organellar Ca<sup>2+</sup> transporter function in VL from both sex ZDF rats. Also, VL mPTP opening and cytochrome C released were reduced after melatonin treatment in both sex ZDF rats. Moreover, in VL from both sex ZDF rats, melatonin induced a decrease in the activation of the IRE1 $\alpha$  ER stress-mediated apoptosis by reducing the IRE1 $\alpha$  phosphorylation ratio, Bak and Bax expression, increasing Bcl2 amount, and inhibiting the cleavage of caspase 3/9. In conclusion, melatonin modulates VL intracellular Ca<sup>2+</sup> homeostasis decreasing the IRE1 $\alpha$  ER stress-mediated apoptosis pathway activation in both sex obese diabetic ZDF rats.

This study was supported by grant PID2021-125900OB-I00 funded by MCIN/AEI/10.13039/501100011033 and, by ERDF “A way of making Europe”.

## **La deficiencia de fosfatasa alcalina no específica de tejido en el epitelio intestinal de ratones altera el metabolismo lipídico y glucídico**

Ángela Jiménez-Ortas<sup>1</sup>, Mireia Tena-Garitaonaindia<sup>1</sup>, Diego Ceacero-Heras<sup>1</sup>, Alba Seguí-Pérez<sup>1</sup>, Juan José Enguix-Huete<sup>2</sup>, Guillermo Ruiz-Henares<sup>2</sup>, Fermín Sánchez de Medina-LH<sup>2</sup>, Olga Martínez-Augustín<sup>1</sup>.

1 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada, ibs.GRANADA, CIBERehd, Granada, España.

2 Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada, ibs.GRANADA, CIBERehd, Granada, España.

**Introducción:** La fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNAP) es una enzima codificada por el gen *Alpl* y que tiene un papel fundamental en la mineralización ósea y dental. Sin embargo, TNAP se encuentra en otros tejidos, por lo que puede tener otras funciones importantes. En este contexto, nuestro grupo de investigación ha demostrado la elevación de la expresión de TNAP a nivel intestinal durante procesos inflamatorios y que la haplodeficiencia de TNAP induce esteatosis hepática en ratones alimentados con dieta rica en grasa similar a la que produce una dieta deficiente en colina y metionina.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es estudiar el papel de la TNAP presente en el epitelio intestinal en la respuesta a una dieta rica en grasas en un modelo murino.

**Materiales y métodos:**

En este experimento se utilizaron ratones de la cepa C57BL/6J de dos genotipos: wild type (WT) y portadores de una delección condicional del gen *Alpl* en las células del epitelio intestinal (*AlplIEC*<sup>-/-</sup>). Los ratones se dividieron en cuatro grupos y se alimentaron con una dieta control (CD) o rica en grasas (HFD) durante tres meses. En este tiempo, se monitorizó el peso y consumo de comida y agua, así como los niveles de glucosa. Tras el sacrificio, se analizó mediante RT-qPCR la expresión de genes relacionados con el metabolismo glucídico y lipídico en hígado y otros de inflamación y absorción de ácidos grasos en yeyuno. Por otro lado, se realizó una tinción de hematoxilina-eosina (HE) en cortes de hígado. Además, se midió el glucógeno hepático mediante técnicas espectrofotométricas.

**Resultados:** Los ratones *AlplIEC*<sup>-/-</sup> alimentados con HFD mostraron una ganancia de peso significativamente menor a los WT alimentados con la misma dieta. La tinción de hematoxilina-eosina en cortes de hígado mostró microdepósitos de grasa en ratones *AlplIEC*<sup>-/-</sup> HFD. El análisis de la expresión génica hepática reveló una alteración de la expresión de genes del metabolismo de la glucosa (*G6pc*) y de lípidos (*Scd1*). Los niveles de glucógeno fueron mayores en ratones *AlplIEC*<sup>-/-</sup>.

**Conclusiones:** Los resultados indican que la TNAP epitelial intestinal desempeña un importante papel en la respuesta a la dieta grasa, ya que su deficiencia afecta a la expresión de genes en el hígado. No obstante, son necesarios más experimentos para esclarecer los mecanismos implicados.



## **Papel de rapamicina y pioglitazona en el efecto dual de los glucocorticoides en la colitis experimental**

Diego Ceacero Heras<sup>1,3</sup>, Mireia Tena Garitaonaindia<sup>1</sup>, Alba Seguí Pérez<sup>2</sup>, Guillermo Ruiz Henares<sup>2</sup>, Juan José Enguix Huete<sup>2</sup>, Ángela Jiménez Ortas<sup>1,3</sup>, Costanza Cicchi<sup>4</sup>, Olga Martínez Augustin<sup>1,3</sup>, Fermín Sánchez de Medina López-Huertas<sup>2,3</sup>.

1 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España.

2 Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España.

3 Centro de Investigación Biomédica en Red en el área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)

4 Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences, University of Florence, Viale Morgagni 50, 50134, Florence, Italy.

**Introducción:** Los glucocorticoides (GC) son fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores que se emplean en el tratamiento de enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). Sin embargo, debido a efectos negativos sobre la función de barrera intestinal (FBI), su eficacia clínica se ve limitada. Esto fue comprobado en ratones con una delección condicional e inducible para el receptor de GC en el epitelio intestinal, los cuales muestran una menor gravedad en modelos de colitis experimental. Este hecho sugiere que el efecto perjudicial sobre la FBI viene por la acción de los GC a nivel del epitelio. Por otro lado, estudios recientes describieron una desregulación de vías de señalización en el epitelio intestinal asociada al tratamiento con GC en modelos de colitis, como pueden ser la vía de mTOR o la vía de PPAR- $\gamma$ .

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es limitar el daño que producen los GC a nivel del epitelio intestinal con el fin último de mejorar el manejo clínico de la IBD.

**Métodos:** Este estudio se encuentra dividido en dos experimentos, en los cuales se ha empleado el modelo de colitis experimental inducida por sulfato de dextrano sódico (DSS) al 2,5% (v/v) en agua de bebida en ratones C57BL/6J durante 7 días. En el primer experimento, se suministró prednisolona a los animales a razón de 10 mg/kg/día vía oral o vía intraperitoneal, con el fin de comparar los efectos dependientes de la vía de administración. El segundo experimento, diseñado de la misma forma, se complementó con la administración de los fármacos rapamicina (3 mg/kg/día) y pioglitazona (10 mg/kg/día) bien en tratamiento único, bien en co-administración con prednisolona vía oral a la misma dosis que el primero.

**Resultados:** Como se esperaba, prednisolona disminuyó la inflamación intestinal, denotada por una reducción de expresión de marcadores proinflamatorios (Cxcl1, S100a8/9 y actividad mieloperoxidasa colónica). Sin embargo, los ratones tratados con prednisolona, especialmente mediante vía oral, mostraban un índice de actividad de enfermedad (DAI, el cual recoge la pérdida de peso, consistencia fecal y sangrado rectal) mayor. Este efecto fue revertido parcialmente por la co-administración de rapamicina, retrasando la aparición de sangrado rectal, aunque el efecto fue menos notable con pioglitazona. No obstante, solo los grupos con co-administración de prednisolona conservaron el efecto antiinflamatorio, sugiriendo la importancia de la combinación de estos fármacos para una menor severidad de la colitis experimental.

**Conclusiones:** Los ratones tratados con prednisolona vía oral muestran una colitis acentuada, presumiblemente por una mayor activación del receptor de GC en el epitelio intestinal. El co-tratamiento con rapamicina o pioglitazona redujo el índice de actividad de la enfermedad, conservando el efecto antiinflamatorio de prednisolona, abriendo así la posibilidad a una mejora de la eficacia clínica de los GC en pacientes de IBD.

## **Pectin derived from by-products of the olive oil industry reduces High-Fat Diet-induced obesity in mice via Microbiota-Gut-Brain axis.**

Luna Barrera-Chamorro<sup>1,2</sup>, Jose Luis del Rio-Vazquez<sup>1</sup>, Antonio Navarro<sup>1</sup>, Elvira Marquez-Paradas<sup>1,2</sup>, Teresa Gonzalez-de la Rosa<sup>1,2</sup>, Maria Torrecillas-Lopez<sup>1,2</sup>, África Fernandez-Prior<sup>1,2</sup>, Carmen M. Claro-Cala<sup>2,3</sup>, Sergio Montserrat-de la Paz<sup>1,2</sup>.

1 Department of Medical Biochemistry and Molecular Biology, and Immunology, School of Medicine, University of Seville.

2 Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBiS / Hospital Universitario Virgen del Rocío / CSIC / Universidad de Sevilla.

3 Department of Pharmacology, Pediatrics, and Radiology, School of Medicine, University of Seville.

Currently, obesity is a global concern, and its prevalence has dramatically grown since the past few decades. Based on the World Health Organization, from 1990 to 2022, the percentage of children and adolescents living with obesity increased four-fold from 2% to 8% globally, while the percentage of adults living with obesity more than doubled from 7% to 16%. Obesity is associated with numerous diseases, such as diabetes, stroke, metabolic disorders, and various cancers. It can also lower the quality of life and lead to mental health disorders like depression and anxiety. Therefore, the management and treatment of obesity are the major issues of concern. A high-fat diet (HFD) induces chronic inflammation throughout the body, from the intestine, where all foods are absorbed, to the hypothalamus, a region of the brain involved in controlling satiety and energy expenditure in the central nervous system (CNS). Gut microbiota is a complex system of organisms, mainly different bacterial species. The interaction between the gut microbiota and the brain, known as “the gut-brain axis” is a bidirectional connection via neural, immune, and endocrine pathways. Obesity has a complex and multifactorial etiology, with studies highlighting the bidirectional signaling within the gut-brain axis as a significant factor in its pathophysiology. The aim of the present study was to investigate the impact of a fiber-rich diet, specifically pectin derived from by-products of the olive oil industry, on the microbiota-gut-brain axis and its influence on the development of obesity.

For this purpose, we used C57BL/6J mice were fed HFD and orally gavaged daily with either mineral water or pectin (100 mg/kg/day) for 13 weeks.

Oral administration of pectin significantly reduced the body weight, fat mass gain, and levels of pro-inflammatory cytokines secreted from gut-brain axis. Furthermore, pectin diminished HFD-induced activation of astrocyte and microglial cells (reactive gliosis, a hallmark of CNS injury and inflammation) in hypothalamus and hippocampus region and improved neuroplasticity. RT-qPCR assay of claudin-1, occludin, and ZO-1 showed that pectin ingestion suppressed breakage of the blood brain barrier (BBB) and reduced intestinal barrier permeability, via upregulating the expression of tight junction molecules in endothelial cells. In addition, pectin modulated microbiota diversity and regulated the activation of receptors involved in the regulation of appetite and satiety.

Thus, dietary supplementation with pectin derived from by-products of the olive oil industry demonstrated an anti-obesity effect in mice, as well as neuroprotective effects. This represents progress in both the prevention of obesity and the utilization of by-products from the food industry, which is key to the development of the circular economy.

## Formación e Innovación Docente

### El Aprendizaje-Servicio: Resultados de aprendizaje en la asignatura Farmacología del grado en Fisioterapia

Lopez Luque, Juan Jose<sup>1</sup>; Leyva Fernández, Laura<sup>1</sup>; Romero Zerbo, S Yanina<sup>2</sup>; Martin-Montanez, Elisa<sup>1</sup>; Cabello Porras, Maria del Rosario<sup>1</sup>; Medina Caliz, Inmaculada<sup>1</sup>.

1 Departamento de Farmacología y Pediatría, Universidad de Málaga

2 Departamento de Fisiología Humana, Universidad de Málaga

La Asociación Wayra solicitó información técnica sobre plantas medicinales, con el fin de mejorar el manejo de dichas plantas en la zona de Quispicanchi (Cusco, Perú), ya que su uso está muy extendido en la región. Esta zona donde trabaja la asociación, tiene un acceso muy limitado a medicamentos, y utilizan frecuentemente plantas medicinales autóctonas que crecen en la región con fines terapéuticos. Se elaboró un proyecto de Aprendizaje-servicio (ApS) en la asignatura de Farmacología de segundo curso de Fisioterapia en la Universidad de Málaga, desarrollándose como parte de las actividades de grupo reducido de la asignatura (con carácter obligatorio y evaluable). El impacto esperado era doble: 1. Facilitar el manejo del uso terapéutico de las plantas medicinales basado en evidencia científica sobre las plantas con sus efectos, beneficios y reacciones adversas mediante la elaboración de unas fichas con la información que solicitan. 2. La adquisición de competencias específicas y transversales, así como valores del estudiantado.

Tras recibir la formación de ApS por parte del profesorado, se realizó una videoconferencia entre el profesorado, estudiantes y la Asociación donde Wayra explicó su solicitud y pusieron al estudiantado en contexto. Un total de 44 estudiantes participó en la cumplimentación de las fichas durante la práctica consultando bases de datos y libros. En estas fichas se recogieron las indicaciones, la forma de administración y preparación, efectos adversos, interacciones y beneficios/riesgos del consumo. Posteriormente, cada grupo expuso en clase su trabajo y luego se celebró una reunión online con Wayra. Por último, las fichas se entregaron en formato electrónico a la asociación.

El tiempo dedicado al proyecto fue de 5-6 horas y desarrollar el proyecto resultó satisfactorio (8,2/10). En relación con las distintas competencias, el 84% del grupo refirió adquisición de competencias transversales, un 79.5% adquisición de contenidos y un 86,4% valores, en los que destacamos la solidaridad y satisfacción personal. El alumnado subrayó que se ha sentido muy útil para la sociedad y esta actividad les ha ayudado a ser conscientes de un problema social en otras áreas del planeta, aparte de haber adquirido competencias profesionales, facilitando la transferencia del conocimiento desde la universidad a la sociedad.

## **Integración de la Medicina Gráfica en la docencia de Farmacología**

González-Correa, Cristina<sup>1</sup>; Moleón, Javier<sup>1</sup>; Miñano, Sofía<sup>1</sup>; Rodríguez-Cabezas, María Elena<sup>1</sup>; Sánchez-Santos, Manuel<sup>1</sup>; Gómez-Guzmán, Manuel<sup>1</sup>.

1 Dpto. de Farmacología. Universidad de Granada.

**Introducción y objetivos:** Los métodos tradicionales de enseñanza de la Farmacología, como las clases magistrales, a menudo resultan en un aprendizaje pasivo con poca implicación del alumnado. Para abordar esta cuestión, previamente empleamos la medicina narrativa, incentivando a los estudiantes a escribir relatos que integrasen conceptos farmacológicos con narrativas personales. Sin embargo, la aparición de herramientas de inteligencia artificial (IA) como ChatGPT ha dificultado la garantía de originalidad en los trabajos de los estudiantes, suprimiendo, en muchos de los casos, todo esfuerzo y verdadero trabajo autónomo. Este proyecto docente describe la implementación de la Medicina Gráfica (MG) en una asignatura optativa de Farmacología en la Universidad de Granada, aprovechando el Aprendizaje Basado en Artefactos (ABA) para fomentar la creatividad y comprensión de conceptos médicos complejos por parte de los estudiantes.

**Metodología:** En respuesta a estos desafíos, implementamos la MG, una disciplina que utiliza el cómic y otros formatos gráficos para comunicar información médica y científica de manera accesible y atractiva. Este enfoque fue adoptado dentro del marco del ABA, una metodología que combina elementos del Aprendizaje Basado en Problemas (ABP) y el Aprendizaje Basado en Proyectos (ABPy). Los estudiantes fueron instruidos para crear cómics que explicaran patologías, tratamientos farmacológicos, reacciones adversas, interacciones, etc., utilizando herramientas como Procreate, PowerPoint, Canva y diversas aplicaciones de IA como DALL·E o MidJourney.

**Resultados:** El uso de la MG en la docencia ha mostrado resultados prometedores. En una encuesta de satisfacción, los estudiantes evaluaron esta actividad por delante de otros artefactos como la elaboración de Exámenes Clínicos Objetivos Estructurados (ECOEs) o los podcasts. La mayoría reconoció que la actividad les ayudó a comprender mejor los conceptos farmacológicos y a desarrollar habilidades creativas y de comunicación visual.

**Conclusiones:** La incorporación de la MG en el ABA ofrece un enfoque innovador y efectivo para la enseñanza de la Farmacología. Mejora el compromiso y la comprensión de los estudiantes y fomenta habilidades creativas y críticas. La integración de IA permite explorar nuevas formas de expresión y aprendizaje, aunque plantea desafíos en la evaluación de originalidad.



## Farmacología Clínica

### **Avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad ósea de Paget: una revisión de la literatura**

Alejandra M. Peña Medina<sup>1</sup>, Claudia Ramos Cano<sup>1</sup>, Silvia Claros Gil<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Fisiología Humana, Histología Humana, Anatomía Patológica y Educación Física y Deportiva - Universidad de Málaga.

Estos autores han contribuido de forma equivalente a este trabajo y comparten la primera autoría.

Actualmente la enfermedad ósea de Paget (EOP) es una de las enfermedades metabólicas óseas más frecuentes, que afecta de forma sintomática mayormente a varones. Su causa es desconocida, sin embargo, se conoce que tiene un componente genético y ambiental. La confirmación del diagnóstico se realiza mediante pruebas de imagen, como TAC o RMN, aunque la radiografía simple resulta ser la más empleada. El tratamiento empleado es el farmacológico, no obstante, en situaciones más graves puede requerir de intervención quirúrgica.

En esta revisión, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura existente en las bases de datos Cochrane y PubMed, teniendo en cuenta ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y diversas revisiones no sistemáticas actuales con evidencia científica de calidad. Tras la selección de aquellos artículos que cumplieron todos los criterios de exclusión e inclusión, se realizó un cribado por título y resumen. Una vez descartados los artículos que no cumplieron con las expectativas, los restantes se evaluaron de forma crítica con las herramientas adecuadas según el tipo de artículo.

Los resultados muestran que la opción de tratamiento más eficaz es la línea farmacológica, específicamente los bifosfonatos, y dentro de este grupo, el ácido zoledrónico. A su vez, se identifican como síntomas y signos frecuentes de la enfermedad: el dolor, la deformidad ósea y las fracturas. Finalmente, los hallazgos indican que los pacientes mantienen una calidad de vida estable.

En conclusión, en la EOP es fundamental seguir investigando para poder abordar el desarrollo de la enfermedad de los pacientes con los mejores recursos, entre ellos, el tratamiento de elección del momento, así como para gestionar las necesidades individualizadas que se generen y poder garantizar una calidad de vida en constante mejora.



## **Análisis *in vitro* del efecto antitumoral de “siphonochilone” de *Siphonochilus aethiopicus***

Alba Ortigosa-Palomo<sup>1,2,3</sup>; David Fuentes-Ríos<sup>4</sup>; Francisco Quiñonero<sup>1,3</sup>; Consolación Melguizo<sup>1,2,3</sup>; Raul Ortiz<sup>1,2,3</sup>; Juan M López-Romero<sup>4</sup>; Jose Prados<sup>1,2,3</sup>.

1 Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, Granada, España.

2 Departamento de Anatomía y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España.

3 Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. Granada, Granada, España.

4 Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga, España.

**Introducción.** Las plantas ofrecen una amplia gama de compuestos bioactivos que pueden explorarse en busca de posibles propiedades antitumorales. El furanoterpeno “siphonochilone”, uno de los principales componentes del jengibre africano *Siphonochilus aethiopicus*, presenta numerosos beneficios para la salud. Sin embargo, hasta la fecha no se han estudiado sus propiedades antiproliferativas. El objetivo de este estudio es analizar los efectos citotóxicos de “siphonochilone” en un panel de líneas celulares tumorales y su mecanismo de acción subyacente.

**Material y métodos.** Se realizó una extracción y aislamiento de “siphonochilone” a partir de rizomas de *S. aethiopicus* y se realizaron una serie de estudios *in vitro*. Se usaron líneas tumorales humanas y murinas y líneas no tumorales para estudiar el efecto antiproliferativo de “siphonochilone” en cultivos 2D (mediante SRB). Su mecanismo de acción se dilucidó en las líneas celulares de cáncer de mama y páncreas, MCF7 y PANC1 respectivamente, realizando estudios de arresto del ciclo celular (mediante el kit PI/RNAsa), división celular (mediante CFSE), apoptosis y despolarización de membrana mitocondrial (por medio de anexina y DiIC) y formación de especies reactivas de oxígeno (combinación con NAC y ensayo DCFDA).

**Resultados y conclusión.** Los resultados mostraron que “siphonochilone” posee actividad antiproliferativa en las líneas celulares de cáncer de páncreas, mama, pulmón, colon e hígado, mostrando una IC50 que oscila entre 22 y 124µM a 72h de tratamiento y destacando su efecto citotóxico frente a las líneas celulares MCF7 y PANC1 (22,03 y 39,03µM, respectivamente). En cuanto al mecanismo de acción, la muerte celular en estas líneas tumorales fue mediada por apoptosis a través de la vía mitocondrial, como lo demuestra la despolarización del potencial de membrana mitocondrial inducida por “siphonochilone”. Además, el tratamiento con “siphonochilone” implica la generación de especies reactivas de oxígeno que podrían contribuir a la inducción de apoptosis. En este trabajo se ha descrito por primera vez las propiedades citotóxicas de “siphonochilone” y se han aportado datos sobre los procesos moleculares que provocan esta muerte celular. Sin embargo, serán necesarios futuros estudios que apoyen el interés en esta molécula para su posible aplicación clínica.

**Palabras clave:** “siphonochilone”, cáncer, antitumoral, *in vitro*.

## **El metaboloma de *Limosilactobacillus fermentum* protege la tumorigénesis colorrectal a través de la vía TLR5-NF- $\kappa$ B-p53**

Molina-Tijeras, JA<sup>1,2</sup>; Ruiz-Malagón, AJ<sup>1,2</sup>; Hidalgo-García, L<sup>1,2</sup>; Rodríguez-Sojo, MJ<sup>1,2</sup>; García-García J<sup>1,2</sup>; Gbati L<sup>1,2</sup>; Díez-Echave P<sup>1,2</sup>; Vezza, T<sup>1,2,3</sup>; López-Escánez, L<sup>1,2</sup>; Pérez del Palacio, J<sup>4</sup>; Bañuelos, O<sup>5</sup>; Olivares, M<sup>5</sup>; Rodríguez-Cabezas, ME<sup>1,2</sup>; Rodríguez-Nogales, A<sup>1,2</sup>; Gálvez, J<sup>1,2</sup>.

1 Department of Pharmacology, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain.

2 Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs. GRANADA), Granada, Spain.

3 Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain.

4 Fundación MEDINA, Granada, Spain.

5 Biosearch Life, Granada, Spain.

La inflamación intestinal contribuye al cáncer colorrectal (CCR) al activar oncogenes e inhibir la apoptosis. Este estudio evalúa el efecto del probiótico *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 en diferentes modelos experimentales de CCR, centrándose en su impacto en el microbioma.

El efecto supresor de tumores de *L. fermentum* se evaluó en un modelo experimental de CCR inducido por azoximetano (AOM) /dextrano sulfato sódico (DSS) y uno genético (ratón *ApcMin/+*). La microbiota intestinal se evaluó mediante secuenciación del ADN ribosómico 16S. También se ensayó el efecto del metaboloma de *L. fermentum* (LFCM) en diferentes líneas celulares de CCR, donde se evaluó la proliferación celular, la apoptosis y la distribución del ciclo celular. También se analizó el efecto antitumoral de LFCM en un modelo de aloinjertos en ratones. Por último, se llevó a cabo la identificación de las moléculas responsables de su efecto mediante espectrometría de masas por cromatografía líquida (LC-MS/MS) y espectrometría de masas dirigida.

*L. fermentum* redujo significativamente la formación de tumores tanto en ratones *ApcMin/+* como en AOM/DSS, acompañada de una disminución de la expresión de los marcadores implicados en la proliferación tumoral. Además, indujo aumento en los niveles del gen supresor de tumores p53. También se observó una reducción en la infiltración de células inmunes mieloides, así como una disminución en la expresión de diferentes citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 e IL-23). El cultivo de células CRC con LFCM suprimió la proliferación celular y la formación de colonias. Además, LFCM promovió significativamente la apoptosis en células tumorales mediante la activación de la vía TLR5-NF- $\kappa$ B-p53. En ratones con aloinjerto, la inyección intratumoral de LFCM consiguió reducir el crecimiento del tumor subcutáneo. Finalmente, *L. fermentum* moduló la composición de la microbiota, que se ve alterada debido al proceso tumoral, recuperando la biodiversidad microbiana.

Así, *L. fermentum* CECT5716 disminuye el desarrollo de tumores experimentales, revelando así un efecto antiproliferativo y proapoptótico in vitro e in vivo. Este efecto beneficioso está asociado a sus propiedades inmunomoduladoras. Por tanto, el probiótico *L. fermentum* podría considerarse un enfoque complementario en el tratamiento del CCR en humanos.

## **Papel antitumoral in vitro de la prodigiosina en el tratamiento de cánceres de sistema nervioso central**

Raul Vergara<sup>1,2</sup>, Ricardo F. S. Pereira<sup>3,4</sup>, Carla C. C. R. de Carvalho<sup>3,4</sup>, Jose Prados<sup>1,5</sup>, Consolación Melguizo<sup>1,5</sup>, Raul Ortiz<sup>1,2,5</sup>.

1 Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Center of Biomedical Research (CIBM), University of Granada, 18100 Granada, Spain.

2 Department of Anatomy and Embryology, Faculty of Medicine, University of Granada, 18071 Granada, Spain.

3 iBB – Institute for Bioengineering and Biosciences, Department of Bioengineering, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, 1049-001 Lisboa, Portugal

4 Associate Laboratory i4HB – Institute for Health and Bioeconomy, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, 1049-001 Lisboa, Portugal

5 Biosanitary Institute of Granada (ibs.GRANADA), SAS-University of Granada, 18014 Granada, Spain.

**Introducción/Objetivos.** La prodigiosina (PG) es un metabolito secundario producido por múltiples géneros de bacterias. Este pigmento tripirrólico de color rojo presenta gran diversidad de actividades biológicas, entre las cuales destacan las antimicrobianas, antivirales y, más recientemente, antitumorales. Esta reciente propiedad la convierte en una atractiva opción terapéutica para la lucha frente a tumores del sistema nervioso central (SNC), los cuales presentan en la actualidad pocas terapias y además de efectividad limitada. El objetivo principal de este trabajo consistió en llevar a cabo la caracterización antitumoral de la PG, derivada de la bacteria marina *Serratia rubidaea*, en líneas tumorales de glioblastoma y neuroblastoma. Además, se estudiaron los posibles mecanismos de acción por los que esta molécula ejerce su efecto citotóxico.

**Métodos.** Para ello, se utilizaron tres líneas de glioblastoma (LN229, A172 y SF268) y una de neuroblastoma (SKNSH), en las cuales se evaluó el efecto de la PG mediante diversos ensayos in vitro: proliferación celular en 2D (per se y en combinación con temozolomida) y en 3D (esferoides tumorales multicelulares), formación de colonias y ciclos celulares.

**Resultados.** La PG mostró una destacable actividad antiproliferativa en estas líneas tumorales del SNC, obteniendo un rango de valores de IC50 comprendido entre 0,2 y 2  $\mu$ M. También fue capaz de disminuir el número de colonias generadas a partir de las células de forma dosis-dependiente, reduciendo así la agresividad tumoral en estas líneas. Además, provocó una disminución del volumen y viabilidad de los esferoides tumorales de manera dosis-dependiente creciente en el tiempo, inhibiendo el crecimiento de estos cultivos en 3D. Por último, en cuanto a su efecto sobre las fases del ciclo celular, esta molécula provocó parada de las células en la fase G1.

**Conclusiones.** El efecto de la PG en estas líneas celulares nos hace pensar que se podría postular como un atractivo agente anticancerígeno para el tratamiento de tumores del SNC. Sin embargo, para que esto sea posible, se requerirá realizar más ensayos in vitro y plantear ensayos in vivo en modelos murinos.



## **Nanoencapsulación simultánea de olaparib y ácido ascórbico como terapia efectiva frente a cáncer de páncreas: estudio in vitro e in vivo**

Quiñonero, Francisco<sup>1,2</sup>; Parra-Torrejón, Belén<sup>3</sup>; Ramírez-Rodríguez, Gloria Belén<sup>3</sup>; Garcés, Víctor<sup>3</sup>; Delgado-López, José Manuel<sup>3</sup>; Jiménez-Luna, Cristina<sup>1,2,4</sup>; Perazzoli, Gloria<sup>1,2,4</sup>; Melguizo, Consolación<sup>1,2,4</sup>; Prados, Jose<sup>1,2,4</sup>; Ortiz, Raúl<sup>1,2,4</sup>.

1 Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.

2 Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA).

3 Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada.

4 Departamento de Anatomía y Embriología Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Granada.

El cáncer de páncreas (CP) es un tumor con una alta resistencia al tratamiento farmacológico y con una baja tasa de supervivencia a 5 años (en torno al 10%), debido a la baja efectividad de los tratamientos usados actualmente en clínica. Por ello, es necesario el descubrimiento de nuevas terapias que puedan ser efectivas para el tratamiento de este tipo de cáncer. En este contexto, la poli-ADP ribosa polimerasa 1 (PARP1) es una proteína relevante en la quimiorresistencia en varios tipos de cáncer, estando implicada en rutas de reparación de daños en el ADN, además de la inducción de procesos fundamentales para la homeostasis celular como la apoptosis. La combinación de inhibidores de PARP1 junto con agentes con demostrada capacidad oxidativa, como el ácido ascórbico, podría ser eficaz para el tratamiento de este tipo de cáncer. El objetivo de este trabajo fue realizar la síntesis de nanopartículas de fosfato cálcico (ACP) que encapsulasen un inhibidor de PARP1 (Olaparib, OLA) junto con ácido ascórbico (AA), llevando a cabo su caracterización y, posteriormente, comprobando su eficacia terapéutica en condiciones in vitro e in vivo en modelos murinos inmunodeprimidos.

Las nanoformulaciones se encapsularon con un 13% de OLA y un 1% de AA (NP-OLA-AA). Posteriormente, se caracterizaron mediante DLS y se llevaron a cabo ensayos de citotoxicidad en células usando sulforrodamina B. La capacidad de generar apoptosis in vitro fue demostrada mediante el marcaje TUNEL y la genotoxicidad fue valorada mediante la determinación de p- $\gamma$ H2AX usando Western Blot. Finalmente, se llevó a cabo una inducción tumoral subcutánea en ratones NOD-SCID inmunodeficientes a partir de la línea celular tumoral humana PANC-1 para comprobar su eficacia terapéutica.

Nuestros resultados mostraron un interesante efecto antitumoral sobre tres líneas celulares de cáncer de páncreas (PANC-1, Panc02 y MIA PaCa-2), igualando o mejorando el efecto del OLA libre. El efecto citotóxico mostrado se ejercía a través de la inducción de apoptosis mediada por genotoxicidad. Adicionalmente, se mostró un efecto inhibidor de estas nanopartículas en el proceso de migración celular y en la expresión del marcador de proliferación Ki67, ambos vinculados a malignidad celular. Además, la experiencia in vivo demostró que el grupo de ratones tratado con NP-OLA-AA presentaba un menor volumen tumoral y una mayor supervivencia en comparación con el fármaco libre.

Este mayor efecto in vitro e in vivo se podría deber a la liberación gradual de ambos compuestos generada por su nanoencapsulación, protegiéndolos de la degradación y manteniendo una liberación controlada de Olaparib durante 72 horas. Por tanto, estas NP-OLA-AA se mostraron como una posible terapia eficaz, altamente biocompatible y con gran biodegradabilidad en comparación con otras formas alternativas de administración de OLA, produciendo una alta inducción de apoptosis y disminuyendo el crecimiento tumoral.

## **Papel de los metabolitos en el diagnóstico precoz del adenocarcinoma ductal pancreático: una revisión sistemática**

Olga María García Valdeavero<sup>1</sup>, Gloria Perazzoli<sup>1,2,3</sup>, Mercedes Peña<sup>1,2,3</sup>, José Prados<sup>1,2,3</sup>, Consolación Melguizo<sup>1,2,3</sup> y Cristina Jiménez-Luna<sup>1,2,3</sup>.

1 Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.

2 Departamento de Anatomía y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada.

3 Instituto Biosanitario de Granada (ibs.GRANADA).

**Introducción.** El adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) es el cuarto cáncer más letal a nivel mundial con una tasa de supervivencia a los 5 años inferior al 12%. Además, el ADP se diagnostica habitualmente en etapas avanzadas de la enfermedad cuando la resección quirúrgica curativa ya no es una opción. Por ello, la detección temprana es fundamental para mejorar el pronóstico de estos pacientes. El CA 19.9 es el único biomarcador aprobado por la FDA para el manejo del ADP, sin embargo, no está indicado para uso diagnóstico por sus bajas sensibilidad y especificidad. Por lo tanto, es necesario investigar nuevos biomarcadores que permitan la detección precoz de la enfermedad, cuando la resección quirúrgica es aún una opción terapéutica. En los últimos años, la metabolómica ha cobrado una gran relevancia como una tecnología prometedora para profundizar en el conocimiento de las alteraciones metabólicas subyacentes a este tipo de cáncer y descubrir así biomarcadores potenciales. El objetivo de esta revisión sistemática fue analizar la literatura de los últimos cinco años sobre los metabolitos propuestos como posibles biomarcadores para el diagnóstico temprano del ADP.

**Materiales y métodos.** Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, abarcando artículos publicados entre enero de 2018 y marzo de 2023. Se analizaron aquellos artículos originales en los que se incluían pacientes con patologías pancreáticas no malignas como control, analizándose finalmente un total de 14 artículos.

**Resultados.** Los resultados revelaron que tanto el metabolismo de aminoácidos como el de lípidos eran los más alterados en los pacientes con ADP. Además, se observaron alteraciones en varios metabolitos del metabolismo glucídico, destacando entre ellos la glucosa y el lactato.

**Conclusiones.** La metabolómica es una herramienta eficaz para profundizar en el conocimiento del ADP y contribuir así al descubrimiento de nuevos biomarcadores para el diagnóstico temprano de esta patología.

## Productos naturales

### **Estudio etnofarmacológico de un área rural protegida de Andalucía Occidental. Análisis fitoquímico y capacidad antioxidante *in vitro* de una de las especies seleccionadas**

Manuel González Vázquez<sup>1</sup>, María Bernal Fernández<sup>1</sup>, Ana Quílez Guerrero<sup>1</sup>, Rocío de la Puerta Vázquez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, 41012 Sevilla, España.

**Introducción:** El estudio fitoquímico y farmacológico de las especies vegetales tradicionalmente empleadas con fines medicinales por parte de comunidades humanas, disciplina conocida como Etnofarmacología, ha mostrado en numerosas ocasiones a lo largo de la historia de la farmacia ser útil y eficiente en la búsqueda de activos terapéuticos y para el desarrollo socioeconómico de la sociedad. En la Península Ibérica aún existen territorios potencialmente relevantes que no han sido sometidos a un estudio etnofarmacológico integral y/o cuyo estudio etnobotánico necesita ser ampliado.

**Objetivos:** Desarrollar un estudio etnofarmacológico en un área rural perteneciente a la Reserva de la Biosfera Dehesas de Sierra Morena (Norte de Huelva) a fin de elaborar la materia médica del territorio y sentar las bases para el estudio fitoquímico y farmacológico de las especies con mayor interés biomédico.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de corte retrospectivo durante 2023 en diferentes localizaciones del área de estudio mediante entrevistas semiestructuradas y grupos focales. A continuación, se creó una base de datos no relacional y se aplicaron diferentes índices etnobotánicos para seleccionar especies susceptibles de ser estudiadas fitoquímica y farmacológicamente. Posteriormente, estas se recolectaron y desecaron a temperatura ambiente para elaborar los extractos acuosos de las mismas. Estos extractos se caracterizaron mediante la cuantificación de sus distintos grupos fitoquímicos y mediante el perfil fenólico de los mismos por UHPLC-HRMS/MS. Por último, se evaluó la capacidad captadora de radicales libres *in vitro* en sistemas no celulares de los extractos mediante los ensayos de captación de DPPH, ABTS, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NO, O<sub>2</sub>- e inhibición de la enzima xantina oxidasa.

**Resultados:** Se realizaron 55 entrevistas a 120 informantes (70% mujeres, 30% hombres) con una edad media de 71 años. Se recabó información etnobotánica sobre 115 especies vegetales y 18 categorías de uso tradicional. A fin de ser estudiada fitoquímica y farmacológicamente, para el presente trabajo se seleccionó una especie perteneciente a la familia Cistaceae (HJ) tradicionalmente empleada frente a lesiones e infecciones cutáneas. El análisis fitoquímico del extracto acuoso reveló una elevada proporción de fenoles totales (42% p/p), flavonoides (12% p/p), ácidos hidroxicinámicos (11% p/p) y polisacáridos (4,5% p/p). En relación con la capacidad captadora de radicales libres y especies reactivas de oxígeno se obtuvieron valores de IC<sub>50</sub> similares a los estándares empleados (trolox, ácido ascórbico y ácido gálico), comprobándose a su vez la capacidad inhibitoria de la enzima xantina oxidasa (*versus* alopurinol).

**Conclusiones:** Estos prometedores resultados muestran como la realización de estudios etnofarmacológicos en territorios andaluces de elevada riqueza etnológica y biológica puede abrir la puerta a la investigación de recursos vegetales poco conocidos con gran potencial farmacológico.



## **Potencial bioactivo de extractos de hojas y semillas de cucurbitáceas con aplicación en cáncer colorrectal**

Mercedes Peña<sup>1</sup>, Jesús M Porres<sup>2</sup>, Ana Guzmán<sup>1,2,3</sup>, Rosario Martínez<sup>2</sup>, Cristina Mesas<sup>1</sup>, Consolación Melguizo<sup>1</sup>, Jose Prados<sup>1</sup>.

1 Departamento de Anatomía y Embriología, Facultad de Medicina, Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Investigación Biomédica (CIBM), Instituto Biosanitario de Granada (ibs. GRANADA), Universidad de Granada, 18016 Granada, España.

2 Departamento de Fisiología, Instituto de Nutrición y Tecnología Alimentaria (INyTA), Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Instituto Universitario de Investigación Deporte y Salud (IMUDS), Universidad de Granada, 18016 Granada, España.

3 Cellbitech S.L., N.I.F. B04847216, Sede Científica del Parque Tecnológico de Almería, Universidad de Almería, 04128 Almería, España.

**Introducción:** A pesar de los continuos esfuerzos por mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR), este es uno de los tumores con mayor prevalencia y mortalidad a nivel mundial. La necesidad de encontrar nuevas opciones terapéuticas que superen las limitaciones de la quimioterapia convencional ha centrado la búsqueda de nuevas moléculas bioactivas en recursos naturales, como los vegetales. En este contexto, los residuos agrícolas de plantas cucurbitáceas, muy extendidas en agricultura para el cultivo de vegetales como calabacines, pepinos o calabazas, pueden representar una fuente importante de moléculas bioactivas con potencial farmacológico.

**Objetivo:** El objetivo del presente trabajo fue evaluar las propiedades bioactivas de extractos derivados de plantas cucurbitáceas para su potencial aplicación en la prevención y el tratamiento del CCR.

**Métodos:** Se prepararon varios tipos de extractos funcionales (etanólico frío, etanólico por reflujo, extracto acuoso e hidrolizado proteico) a partir de hojas y semillas de plantas cucurbitáceas y se evaluó su actividad citotóxica en células de CCR. Además, se estudiaron los mecanismos de acción implicados en la actividad antitumoral sobre la línea de CCR T84, mediante citometría de flujo, western blot, qPCR y estudios de fluorescencia, entre otros. También se evaluó su actividad anti-angiogénica mediante el ensayo CAM, su capacidad antioxidante en un modelo in vitro de epitelio intestinal con HT29 y su capacidad de inducción de las enzimas detoxificantes GST y QR. Por último, se caracterizó su composición bioactiva mediante HPLC-MS.

**Resultados:** Los extractos de hojas y semillas de dos plantas presentaron capacidad citotóxica potente en las líneas celulares T84, HCT15 y HT29 de CCR testadas. Dichos extractos presentaron una IC50 mayor en las líneas CCD-18Co (colon no tumoral) y HepG2 (hepatocarcinoma). Los resultados revelaron que los extractos inducían parada del ciclo celular en la fase G2/M, apoptosis, autofagia, inhibición de clonogenicidad y disminución de expresión de marcadores de CSCs. En adición, en dosis no tóxicas, los extractos demostraron capacidad anti-angiogénica, antioxidante y de inducción de enzimas detoxificantes, otras propiedades bioactivas que pueden ser útiles para la prevención y el tratamiento del CCR. La composición de los extractos de hojas y semillas se determinó de forma tentativa, destacando la presencia de polifenoles y cucurbitacinas.

**Conclusiones:** Los extractos de hojas y semillas de cucurbitáceas han demostrado una potente actividad antitumoral en líneas celulares de CCR que, junto a la actividad anti-angiogénica, los hace potenciales candidatos para el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer colorrectal. Además, en dosis no tóxicas, los extractos de cucurbitáceas presentan un



papel antioxidante y quimiopreventivo que podría ser útil para la prevención de este tipo de tumor.

### **La suplementación nutricional con oleaceína mejora la nefritis lúpica en ratones balb/c inducidos por pristano.**

Muñoz-García, Rocío<sup>1,2</sup>; Sánchez-Hidalgo, Marina<sup>1,2</sup>; Vázquez-Román, María Victoria<sup>3</sup>; González-Rodríguez, María Luisa<sup>4</sup>; Alcarranza, Manuel<sup>1,2</sup>; Ortega-Vidal, Juan<sup>4</sup>; de Andrés, María del Carmen<sup>5</sup>; Alarcón-de-la-Lastra Catalina<sup>1,2</sup>.

1 Instituto de Biomedicina de Sevilla IBiS/ Hospital Universitario Virgen del Rocío/ CSIC/ Universidad de Sevilla, 41013, Sevilla, España.

2 Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, 41012, Sevilla, España.

3 Departamento de citología e histología normal y patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, 41009, Sevilla, España.

4 Departamento de Química Inorgánica y Orgánica, Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad de Jaén. 23071 Jaén, España.

5 Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, A Coruña, España.

**Introducción y objetivos:** El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inmunoinflamatoria crónica caracterizada por la alteración de la respuesta inmune innata y adquirida. Esto conlleva a la producción de autoanticuerpos, citocinas pro-inflamatorias, deposición de inmunocomplejos aberrantes e hiperactividad linfocítica, desencadenando daño sistémico, siendo los órganos más afectados los riñones, la piel, las articulaciones y el sistema nervioso. La epigenética, la cual estudia los cambios hereditarios y reversibles en la expresión génica que no involucran cambios en la propia secuencia de ADN, está tomando relevancia en la comprensión de la patogenia del LES. En la actualidad, en la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas, la terapia nutricional ha demostrado generar efectos positivos sobre la salud, presentándose como una interesante alternativa para la prevención y tratamiento de enfermedades como el LES. En este aspecto, la oleaceína (OLA), uno de los principales secoiridoides derivados del aceite de oliva virgen extra, ha demostrado modular las respuestas oxidativas e inflamatorias en una variedad de condiciones patológicas; sin embargo, se desconoce su beneficio potencial en el LES. Este trabajo tuvo como objetivo evaluar los efectos preventivos del tratamiento dietético con OLA en el desarrollo de nefritis lúpica en un modelo murino de LES inducido por pristano, evaluando el daño renal y explorando las vías de señalización involucradas y los posibles cambios epigenéticos. **Métodos:** Se inyectó pristano a ratones BALB/c hembra de 12 semanas de edad y se alimentaron con una dieta enriquecida con OLA (0,01 % (p/p)) durante 24 semanas. Los cambios morfológicos e histopatológicos generales se evaluaron mediante hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff (PAS) y tricrómico de Masson (MT). Además, la presencia de complejos inmunes se analizó mediante inmunohistoquímica e inmunofluorescencia. Por otro lado, se estudiaron los cambios epigenéticos mediante RT-qPCR en el tejido renal y la expresión de proteínas se analizó mediante Western Blott. **Resultados:** Tras 24 semanas de suplementación dietética con OLA, se observó una restauración de la arquitectura renal y una reducción en el depósito de complejos inmunes; Además, el tratamiento nutricional con OLA reguló la activación de las vías de señalización JAK/STAT y Nf-kB y restauró la expresión de miRNA-126, miRNA-123, miRNA-146a y miRNA-24-3p así como la enzima ADN metiltransferasa 1 (DNMT-1). **Conclusiones:** Este trabajo presenta a OLA como un prometedor compuesto nutraceutico útil en el manejo de enfermedades inmunoinflamatorias como el LES. Sin embargo, es necesaria investigación adicional para explorar los efectos beneficiosos del OLA, principalmente para evaluar estos efectos en ensayos clínicos.





XIV Reunión de  
Jóvenes Farmacólogos  
de Andalucía  
**Universidad de Málaga**



XIV Reunión de  
Jóvenes Farmacólogos  
de Andalucía  
**Universidad de Málaga**

# Pósters

# Metabolismo y Sistema Digestivo

## Melatonin activates human skeletal muscle calcium-dependent thermogenesis in vitro: role of melatonin receptor 2.

Rocío Haro López<sup>1</sup>, Diego Salagre<sup>1</sup>, Juan Sanjuan Hidalgo<sup>2</sup>, Pedro Pablo Medina<sup>2</sup>, Ahmad Agil<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Department of Pharmacology, BioHealth Institute, and Neurosciences Institute “Federico Olóriz”, CIBM, School of Medicine, University of Granada, Granada, Spain.

<sup>2</sup> Department of Biochemistry and Molecular Biology I, School of Sciences, University of Granada, and GENYO, PTS, Granada, Spain.

Melatonin, apart from being a circadian regulator, regulates metabolism through specific nuclear (ROR $\alpha$ ) and plasma membrane receptors (MT1 and MT2) exhibiting different pathway activation. Obesity and its complications have become a global health problem and melatonin is gaining importance because of its regulatory function in lipid and glucose metabolism. Previous works showed that melatonin improves obesity by inducing non-shivering thermogenesis in adipose and skeletal muscle (SKM) tissues in rodents, but the clinical effects of melatonin on human weight loss are very scattered and inconclusive, possibly because of the large number of allelic variants of the MT2 gene. As SKM is one of the largest organs, we aim to study the role of MT2 in human SKM thermogenesis as an initiator of the melatonin-activated thermogenic pathway in weight loss.

A protein-protein interaction (PPI) network and functional enrichment analysis were performed using String to predict the role of MT2 (MTNR1B gene) in obesity. Primary human SKM cells (hSKMC) were seeded at  $1 \times 10^4$  cells/cm<sup>2</sup> and cultured in DMEM supplemented with L-glutamine (2 mM), 10% fetal bovine serum, and 1% penicillin/streptomycin in an incubator at 37 °C with a humidified atmosphere containing 21% O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub> 3 days before transfection. Transfection with an siRNA mix against MT2 was performed using Lipofectamine 2000 and opti-MEM following manufacturer protocol. During transfection, hSKMC were cultured in medium without antibiotics. After 3 days transfections, hSKMC were treated with 1mM melatonin for 24 h and then, MT2 Knockdown and SLN expression were evaluated by q-PCR and/or Western-Blot. PPI analysis showed that MT2, but not MT1 or ROR $\alpha$ , is related to metabolism regulation and had a strong relationship with obesity and diabetes, being so close to other thermogenic genes (UCP1 and PGC1 $\alpha$ ). MT2 knockdown was confirmed by a reduction in MT2 expression of more than 70%. Furthermore, MT2 was found to be the melatonin receptor involved in the signal transduction induced by melatonin treatment increasing SLN expression. In conclusion, melatonin effects in human SKM thermogenesis are induced by MT2 activation, which could help in the design of more effective melatonergic drugs against diabetes and predict their effects on patients depending on their allelic variant of MT2.

This study was supported by grant PID2021-125900OB-I00 funded by MCIN/AEI/10.13039/501100011033 and, by ERDF “A way of making Europe”.

## **Análisis secuencial de los niveles séricos de diez marcadores de permeabilidad intestinal e inflamación en pacientes con daño hepático inducido por fármacos y otras formas de daño hepático agudo.**

Daniel E. Di Zeo-Sánchez<sup>1,2</sup>, Marina Villanueva-Paz<sup>1,2</sup>, Irene Díaz-Alberola<sup>1</sup>, José M. Pinazo-Bandera<sup>1</sup>, Miren García-Cortés<sup>1,2</sup>, Enrique del Campo-Herrera<sup>1</sup>, Mercedes Robles-Díaz<sup>1,2</sup>, Ismael Alvarez-Alvarez<sup>1</sup>, Hao Niu<sup>1</sup>, M Isabel Lucena<sup>1,2</sup>, Raúl J Andrade<sup>1,2</sup>, Camilla Stephens<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> UGC Aparato Digestivo, Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Málaga, Spain.

<sup>2</sup> Centro de investigación en red en el área temática de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain.

**Introducción/objetivos:** Los patrones moleculares asociados a patógenos que entran en la circulación como consecuencia de alteraciones de la permeabilidad intestinal pueden estar detrás del desarrollo o empeoramiento de enfermedades hepáticas como el daño hepático inducido por fármacos (DILI, de sus siglas en inglés) al exacerbar respuestas inmunológicas adversas. Varias proteínas como LBP, CD14, zonulina y I-FABP, entre otras, se han relacionado indirectamente con la permeabilidad intestinal al participar en la respuesta frente a productos bacterianos o estar relacionadas con la integridad de la barrera intestinal. Las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, que se sabe que desempeñan papeles fundamentales en la DILI, pueden preceder o desencadenar un aumento de la permeabilidad intestinal. El objetivo de este estudio era evaluar la permeabilidad intestinal y el estado inmunoinflamatorio en pacientes con daño hepático mediante la cuantificación de las proteínas séricas LBP, CD14, CD163, ICAM-1, MAdCAM-1, I-FABP, zonulina, MCSF-1R, S100A12 y S100A9.

**Métodos:** Se recogieron muestras de suero a partir de sangre periférica de 36 controles sanos (HC), 30 pacientes con DILI (reclutados del Registro Español de DILI), 13 pacientes con hepatitis autoinmune (HAI) y 13 pacientes con hepatitis vírica (HV) y se almacenaron a -80°C hasta su análisis. Todos los pacientes con daño hepático agudo cumplieron los criterios bioquímicos de DILI. Para todos los pacientes se recogieron muestras seriadas: una, en el momento de inclusión en el estudio (visita 1); y otra, tras un seguimiento de más de 30 días (visita 2). Los niveles de proteínas séricas se midieron mediante ELISA o Luminex, y los resultados se analizaron estadísticamente mediante las pruebas de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney y Wilcoxon.

**Resultados:** La concentración de las proteínas CD163, ICAM-1 y MCSF-1R fue superior en los pacientes con DILI, HV e HAI en comparación con los HC en la visita 1 ( $p < 0,001$ ). Los niveles de LBP y CD14 también fueron superiores en los pacientes con DILI y HV en comparación con los HC ( $p < 0,05$ ). Los niveles de todas estas proteínas disminuyeron significativamente en la visita 2 y se aproximaron a los niveles observados en los HC. Curiosamente, los niveles de MAdCAM-1 y zonulina disminuyeron en los pacientes en comparación con la HC ( $p < 0,05$ ), pero aumentaron en la visita 2. Se observaron diferencias significativas entre los pacientes con DILI, HAI y VH para MCSF-1R, con los niveles más altos en HAI y los más bajos en DILI ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** la alteración de las concentraciones séricas de LBP, CD14, CD16, ICAM-1, zonulina, MAdCAM-1 y MCSF-1R detectada en pacientes con DILI durante el episodio agudo podría indicar un estado inmunoinflamatorio y reflejar un aumento de la translocación de productos bacterianos debido a la alteración de la permeabilidad intestinal. Financiación: CIBERehd-ISCI, FEDER, PI19/00883, PI21/01248, PEMP-0127-2020.

## **Puesta a punto de un modelo in vivo de tormenta de citoquinas de la COVID19.**

Juan José Enguix-Huete<sup>1</sup>, Diego Ceacero-Heras<sup>2</sup>, Ángela Jiménez-Ortas<sup>2</sup>, Guillermo Ruiz-Henares<sup>1</sup>, Mireia Tena-Garitaoinaindia<sup>2</sup>, Olga Martínez Augustin<sup>2</sup>, Fermín Sánchez de Medina LH<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada, ibs. GRANADA, CIBERehd, Granada, España.

<sup>2</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada, ibs. GRANADA, CIBERehd, Granada, España.

La COVID-19 es una enfermedad cuyo agente etiológico es el virus SARS-CoV-2, que puede cursar con una complicación particularmente grave conocida como "tormenta de citoquinas", una respuesta inflamatoria intensa desencadenada por la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias. Como consecuencia puede verse afectada la función barrera intestinal, lo cual puede contribuir significativamente al cuadro patológico del paciente (1). El objetivo de nuestro estudio es poner a punto un modelo experimental in vivo de tormenta de citoquinas y estudiar su efecto sobre la barrera intestinal.

Se han empleado ratones de la cepa C57BL/6J de ambos sexos, a los cuales se les ha administrado por vía intraperitoneal combinaciones de citocinas, IL-6 + IL-1 $\beta$  y IL-6 + IL-1 $\beta$  + TNF. Las dosis respectivas han sido 1  $\mu$ g (IL-6, TNF) y 0,5  $\mu$ g (IL-1 $\beta$ ). A los ratones control se les administró el vehículo, tampón fosfato sódico con albúmina sérica bovina al 0,1%. Se midió el peso y la temperatura corporal a lo largo del experimento. Tras el sacrificio y necropsia de los animales se llevaron a cabo análisis de expresión de genes involucrados en inflamación y función barrera intestinal mediante RT-qPCR en distintos órganos (colon, yeyuno, pulmón, hígado).

Se observaron heces diarreicas en los ratones a los que se les administró IL-1 $\beta$ , los cuales además sufrieron una pérdida de peso significativa respecto a los grupos control. Por otro lado, la IL-1 $\beta$ , tanto como monoterapia como asociada a la IL-6, aumentó la expresión de genes relacionados con la inflamación, como Cxcl1, Cd14, Lbp y Reg3g, pero sin afectar a la expresión de proteínas de unión estrecha como Cldn1 o Cldn4. Estos resultados forman parte de la puesta a punto de un modelo con el que se pretende estudiar el efecto que tienen los glucocorticoides endógenos y exógenos sobre la barrera intestinal alterada por la tormenta de citoquinas.

## La delección del receptor de glucocorticoides origina un perfil transcriptómico proinflamatorio en organoides de intestino.

Guillermo Ruiz-Henares<sup>1</sup>, Diego Ceacero-Heras<sup>1,2</sup>, Juan José Enguix-Huete<sup>1</sup>, Ángela Jiménez-Ortas<sup>1,2</sup>, Mireia Tena-Garitaonaindia<sup>1</sup>, Olga Martínez-Augustin<sup>1,2</sup>, Fermín Sánchez de Medina<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Facultad de Farmacia, Universidad de Granada.

<sup>2</sup> ibs. GRANADA, CIBERehd, Granada.

Los glucocorticoides (GC) son importantes agentes inmunosupresores y antiinflamatorios en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y muchas otras afecciones. Sin embargo, los efectos nocivos de los GC sobre la función de barrera intestinal limitan sus beneficios clínicos. En este sentido, los ratones con colitis inducida por sulfato sódico de dextrano (DSS) muestran un peor estado general (pérdida de peso, hemorragia rectal, muerte) cuando son tratados con GC, a pesar de la mejoría de la colitis, asociada a acciones antiproliferativas sobre el epitelio intestinal. Además, estudios anteriores de nuestro grupo de investigación revelaron que los ratones portadores de una delección condicional del receptor de GCs (codificado por el gen *Nr3c1*) en las células epiteliales intestinales están protegidos frente a la colitis experimental, a pesar de sufrir un estado proinflamatorio transitorio poco después de la delección. En este estudio, nuestro objetivo es estudiar el efecto de esta delección a nivel transcriptómico en organoides intestinales provenientes de células epiteliales intestinales con una delección en el receptor de glucocorticoides.

Los organoides se obtuvieron por aislamiento de criptas yeyunales de ratones de tipo salvaje (WT) y *Nr3c1*flox/flox Villin-Cre-ERT2. Las criptas se sembraron en Corning-Matrigel® (Thermo Scientific) e Intesticult® (StemCell). 24 horas después del paso de los organoides, se indujo la delección de GR mediante la adición de tamoxifeno 1  $\mu$ M a los medios de cultivo. Las células se recogieron 5 días después para la extracción de ARN. El análisis RNA-seq se llevó a cabo en cuatro muestras replicadas para cada genotipo. El análisis estadístico se realizó con R por medio del paquete edgeR. Los resultados de RNA-seq se verificaron mediante RT-qPCR.

La delección del receptor de GCs afectó a la expresión de 532 genes (451 aumentaron su expresión), teniendo en cuenta una tasa de falsos descubrimientos (FDR) del 5%. Estos organoides presentan un perfil proinflamatorio basado en la regulación al alza de genes relacionados con la respuesta de defensa frente a bacterias (*Lyz1*, *Reg3g*, *Tlr2*, *Tlr4*, *Cd14*, *Nos2*, *Ptgs2*), la señalización por interferón (*Aim2*, *Irf5*, *Oas1a*, *Sting1*) y 22 defensinas. Estos resultados se confirmaron mediante RT-qPCR en organoides yeyunales, pero también en organoides colónicos. Además, los organoides knock out muestran una modulación en los transportadores de glucosa (como *Slc5a11*, *Slc5a12* y *Slc2a7*) sin modificación en los transportadores de cloruro sódico ni de agua. Sorprendentemente, los organoides knock out muestran una mayor expresión de algunos genes dirigidos a los GCs, como *Esr1*, *Sgk1* y *Sgk2*.

Nuestros resultados muestran que la delección del receptor de GCs conduce a un claro perfil proinflamatorio correlacionado con nuestras observaciones in vivo. Sin embargo, no se moduló la función de barrera intestinal ni la proliferación. El fenotipo se seguirá caracterizando en futuros experimentos.

## **Efecto de las vesículas extracelulares de *limosilosilactobacillus fermentum* cect 5716 en el sistema inmune.**

Luckman Gbati<sup>1,2</sup>, José Alberto Molina-Tijeras<sup>1,2</sup>, Alba Rodríguez Nogales<sup>1,2</sup>, Jorge García-García<sup>1,2</sup>, Laura López-Escanez<sup>1,2</sup>, Teresa Vezza<sup>1,2</sup>, María Jesús Rodríguez-Sojo<sup>1,2</sup>, Antonio Jesús Ruiz-Malagón<sup>1,2</sup>, Laura Hidalgo-García<sup>1,2</sup>, Patricia Diez-Echave<sup>1,2</sup>, María Elena Rodríguez-Cabezas<sup>1,2</sup>, Julio Gálvez<sup>1,2,4</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, Granada, España.

<sup>2</sup> Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs. GRANADA), Granada, España.

<sup>3</sup> Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

<sup>4</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBER-EHD), Universidad de Granada, Granada, España.

Los probióticos son organismos vivos que, administrados en la cantidad adecuada, aportan un beneficio a la salud del hospedador. Las bacterias son capaces de producir vesículas extracelulares de membrana (MVs) -recientemente consideradas como postbióticos- que albergan moléculas biológicamente activas. Estudios previos han puesto de manifiesto el papel inmunomodulador del probiótico *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716. El objetivo del estudio fue comprobar in vitro el efecto inmunomodulador de MVs derivadas *L. fermentum* CECT5716.

### **Materiales y Métodos:**

*L. fermentum* CECT5716 fue cultivado en medio MRS. Las MVs se aislaron del sobrenadante mediante centrifugación y ultracentrifugación, y posteriormente fueron caracterizadas usando técnicas de microscopía electrónica de transmisión (TEM) y Zetaview®. Estas MVs se usaron a diferentes concentraciones como tratamiento junto con el probiótico en modelos in vitro en líneas celulares de macrófagos (BMDM y RAW-264) y colonocitos (CACO-2 y CMT-93) a las que se les indujo fenotipo inflamatorio mediante estimulación con lipopolisacárido bacteriano (LPS).

### **Resultados**

Las distintas concentraciones de MVs probadas no afectaron a la viabilidad celular, disminuyen la producción de nitritos de células BMDM y RAW-264 estimuladas con LPS y reduciendo la expresión de las citoquinas Il-6 y Tnf- $\alpha$  en CMT-93. Así, las MVs de *L. fermentum* CECT5716 presentan un papel importante en la modulación de la respuesta inmunitaria.

Palabras clave: probiótico, *L. fermentum* CECT5716, postbiótico, vesículas extracelulares, capacidad inmunomodulador



## **Study of phenolic extracts from olive by-products: evaluation of their immunomodulatory properties in Caco-2 cells and molecular docking analysis.**

Africa Fernandez-Prior<sup>1,2</sup>, Luna Barrera-Chamorro<sup>1,2</sup>, Teresa Gonzalez-de la Rosa<sup>1,2</sup>, Fernando Rivero-Pino<sup>1,2</sup>, Carmen M. Claro-Cala<sup>2,3</sup>, Sergio Montserrat-de la Paz<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Department of Medical Biochemistry, Molecular Biology, and Immunology, School of Medicine, University of Seville, 41009 Seville, Spain.

<sup>2</sup> Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBiS / Hospital Universitario Virgen del Rocío / CSIC / Universidad de Sevilla, 41013 Seville, Spain.

<sup>3</sup> Department of Pharmacology, Pediatrics, and Radiology, School of Medicine, University of Seville, 41009 Seville, Spain.

**Introduction and Objectives:** The olive oil industry, which is widespread in the Mediterranean basin countries, generates a large amount of both solid (OMSbP) and liquid (OMW) by-products containing bioactive compounds, such as phenols which have important health benefits for human health. In this study, the antioxidant and immunomodulatory properties of phenolic extracts obtained from OMSbP and OMW in Caco-2 intestinal cells and in molecular docking were evaluated.

**Methods:** Phenol-rich extracts (PheRE) from OMSbP and OMW were obtained at two different points (green and maturity olives) by treatment with 80% ethanol and subsequent with ethyl acetate using a liquid-liquid extraction system. Phenolic compounds were characterized by HPLD-DAD analysis and the antioxidant activity was evaluated by DPPH, FRAP, and  $\beta$ -carotene assays. MTT assays were performed to determine viability in the Caco-2 cell line. The PheRE of OMSbP and OMW were tested at 50  $\mu$ g/mL in lipopolysaccharide (LPS) stimulated Caco-2 cell line. RT-qPCR was used to evaluate the mRNA levels of inflammation-related genes, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ , IL-13, IL-10, and TLR4. The interaction with TLR4/MD2 was also analysed by molecular docking. **Results:** In vitro antioxidant activity showed potent bioactivities for all extracts evaluated. Toxicity assays did not reveal adverse effects on Caco-2 cell viability at concentrations relevant to immunomodulatory activity. Subsequently, the immunomodulatory effects of these extracts were assessed by measuring gene expression of pro- and anti-inflammatory cytokines. The results demonstrate that both OMSbP-P and OMW-P exhibit significant immunomodulatory activities, as evidenced by modulated cytokine gene expression (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-13, and IL-18) in intestinal cells. Furthermore, molecular docking analyses of the identified phenols with the TLR4/MD2 receptor showed binding affinity, increasing the evidence that these extracts could exert immunomodulatory activity.

**Conclusions:** Our results highlight the potential of OMSbP-P and OMW-P as natural therapeutic agents for the management of immune-related illnesses and the promotion of gut health, as they appear to possess promising immunomodulatory capabilities in intestinal cells. To take full advantage of the medicinal potential of these extracts, further research into the molecular mechanisms underlying these actions and *in vivo* studies are needed.

## **Pectin derived from olive oil improves functional capacity of gut microbiota in obese mice.**

Elvira Márquez-Paradas<sup>1,2</sup>, Antonio J. Navarro-Rubira<sup>1</sup>, Luna Barrera-Chamorro<sup>1,2</sup>, Jose L. Del Río-Vázquez<sup>1</sup>, Teresa González- De La Rosa<sup>1</sup>, África Fernández-Prior<sup>1,2</sup>, María Torrecillas-Lopez<sup>1,2</sup>, Carmen M. Claro-Cala<sup>2,3</sup>, Blanca Vera-Gargallo<sup>4</sup>, Sergio Montserrat-de la Paz<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Department of Medical Biochemistry, Molecular Biology, and Immunology, School of Medicine, University of Seville. Av. Sanchez Pizjuan s/n, 41009, Seville, Spain.

<sup>2</sup> Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBISe, Hospital Universitario Virgen del Rocío, CSIC, University of Seville, 9 41013 Seville, Spain.

<sup>3</sup> Department of Pharmacology, Pediatrics, and Radiology, School of Medicine, University of Seville. Av. Sanchez Pizjuan s/n, 41009, Seville, Spain.

<sup>4</sup> Department of Microbiology and Parasitology, Faculty of Pharmacy, University of Seville, 41012 Seville, Spain.

**Introduction:** Obesity is currently one of the most important public health problems worldwide, with a steadily increasing prevalence. This disorder is associated with other metabolic complications such as Type II Diabetes Mellitus (T2DM) or hyperlipidaemia and is the first step in the development of cardiovascular diseases, which are currently the leading cause of death worldwide. There is evidence that obesity is associated with alterations in the gut microbiota, decreasing its diversity and increasing its permeability, which allows the passage of these microorganisms into the systemic circulation. In recent decades, there has been increasing interest in clinical applications based on modulation of the microbiome, such as pectins. One promising example of prebiotic is pectin-based prebiotic fibre, a complex family of heteropolysaccharides which are present in the cell walls of higher plants. The aim of this study was therefore to explore the taxonomical changes in the composition of the gut microbiota in mouse with obesity after the ingestion of a pectin-based prebiotic fiber through their diet

**Material and methods:** A total of 12 wild-type C57BL/6 male mice were divided into three groups (n = 8/group): the standard chow diet (CD) group; the high-fat diet (HFD) group was fed with fat from milk cream (rich in saturated fatty acids) and HFD-pectin group. Animal faeces were extracted at week X for microbiota analysis by using the sequencing of the V3-V4 hypervariable region of r16sRNA and FASTQ, paired-end and demultiplexed reads were obtained and after quality control the amplicon sequence variants (ASV) were obtained with the DADA2 plugin of QIIME2 and the q2-feature-classifier plugin was used for taxonomic classification. Alpha diversity, beta diversity, differential abundance analysis (DAA), and functional profiling were analysed in RStudio software.

**Results:** The alpha diversity index showed that gut microbiota diversity is reduced in the obese mice, and that pectin supplementation fails to restore it, while beta diversity showed the significant difference in species diversity between the three groups. The bacteroidetes/fimicutes ratio was also lower in the obese group compared to the control, but significantly increased in the pectin-supplemented group. Functional profile analysis also showed that pectin helps to restore the reduction in function abundance observed in the obese mice.

**Conclusions:** These results demonstrate the beneficial effects of pectin in restoring the functionality of the gut microbiota, confirming the potential of using prebiotics as nutritional strategies for the improvement of metabolic disorders.

## **Efectos de *Olea europaea* L. en un modelo humanizado de obesidad en ratones gnotobióticos.**

Carmen La Chica Bautista<sup>1</sup>, Laura López Escánez<sup>1</sup>, Antonio Jesús Ruiz Malagón<sup>1</sup>, María Jesús Rodríguez Sojo<sup>1</sup>, Jorge García García<sup>1</sup>, José Alberto Molina Tijeras<sup>1</sup>, Teresa Vezza<sup>1</sup>, Luckman Gbati<sup>1</sup>, María Berrio Miranda<sup>2</sup>, María Luisa Fernández Soto<sup>2</sup>, María Elena Rodríguez Cabezas<sup>1</sup>, Julio Gálvez<sup>3</sup>, Alba Rodríguez Nogales<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, Granada, España. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs. GRANADA), Granada, España.

<sup>2</sup> Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España. Departamento de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España.

<sup>3</sup> Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, Granada, España. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs. GRANADA), Granada, España. Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBER-EHD), Universidad de Granada, Granada, España.

**Introducción/objetivo:** La obesidad es una enfermedad no transmisible altamente prevalente, en la que el microbioma intestinal es clave. Este estudio evaluó el efecto del extracto de la hoja de *Olea europaea* L. (OLE) en un modelo de obesidad inducido por una dieta rica en grasa en un modelo humanizado de ratones gnotobióticos.

**Metodología:** Ratones machos C57BL/6J axénicos inoculados con microbiota fecal de pacientes obesos (FMTO) y normopeso (FMTL) y alimentados con una dieta rica en grasa fueron divididos en 4 grupos experimentales: FMTO, FMTO tratado con OLE, FMTL y FMTL tratado con OLE. El trasplante de microbiota fecal se realizó durante cuatro semanas, y los ratones fueron tratados diariamente con OLE (25 mg/kg). Durante el experimento se monitorizó el peso corporal e la ingesta de comida. La semana previa al sacrificio se realizó el test de tolerancia a la glucosa. Tras el sacrificio, se tomaron muestras de hígado y grasa para histología y análisis de la expresión de proteínas por Western Blot.

**Resultados:** La FMTO produjo un aumento del peso corporal en comparación con la FMTL, con incremento de la cantidad de grasa abdominal y epididimal acumulada, habiendo sido también el grupo FMTO no tratado el que mostró un pico más alto de los valores glucémicos. Por otro lado, en el grupo FMTL se observó una tendencia en el descenso de proteínas asociadas con el proceso inflamatorio asociado a obesidad como MAPK, AKT, COX-2 e IL-6, así como un aumento del nivel de AMPK. Además, el tratamiento con OLE redujo el impacto de la dieta rica en grasa respecto al grupo FMTO no tratado.

**Conclusión:** La administración del extracto de hojas de *Olea europaea* L. tuvo un impacto beneficioso en ratones gnotobióticos trasplantados con microbiota obesogénica y sometidos a obesidad experimental.



## Compuestos controles para la evaluación preclínica del daño hepático inducido por fármacos: una revisión sistemática consensuada por el ProEuroDILI Network.

Matilla-Cabello G<sup>1,2</sup>; Segovia Zafra A<sup>1,2</sup>; Villanueva-Paz M<sup>1,2</sup>; Serras AS<sup>3</sup>; Bodoque-García A<sup>1</sup>; Di Zeo-Sánchez DE<sup>1,2</sup>; Niu H (1); Alvarez-Alvarez I<sup>1,2</sup>; Sanz-Villanueva L<sup>4,5</sup>; Godec S<sup>6,7</sup>; Milisav I<sup>7,8</sup>; Bagnaninchi P<sup>9</sup>; Andrade RJ<sup>1,2,10</sup>; Lucena MI<sup>1,2,10</sup>; Fernández-Checa JC<sup>2,11,12,13,14</sup>; Cubero FJ<sup>2,5,16</sup>; Miranda JP<sup>3</sup>; Nelson LJ<sup>17</sup>.

<sup>1</sup> Servicios de Aparato Digestivo y Farmacología Clínica, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, IBIMA Plataforma BIONAND, Universidad de Málaga, Málaga, Spain.

<sup>2</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain.

<sup>3</sup> Research Institute for Medicines (iMed.Ulisboa), Faculty of Pharmacy, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal.

<sup>4</sup> Immunology and Diabetes Unit, St Vincent's Institute, Fitzroy VIC, Australia.

<sup>5</sup> Department of Medicine, St Vincent's Hospital, University of Melbourne, Fitzroy, VIC, Australia.

<sup>6</sup> Department of Anaesthesiology and Surgical Intensive Care, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia.

<sup>7</sup> Institute of Pathophysiology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia.

<sup>8</sup> Laboratory of oxidative stress research, Faculty of Health Sciences, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia.

<sup>9</sup> Centre for Regenerative Medicine, Institute for Regeneration and Repair, University of Edinburgh, United Kingdom.

<sup>10</sup> Plataforma de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos UICEC-IBIMA, Plataforma ISCIII de Investigación Clínica, Madrid, Spain.

<sup>11</sup> Department of Cell Death and Proliferation, Institute of Biomedical Research of Barcelona (IIBB), CSIC, Spain.

<sup>12</sup> Liver Unit, Hospital Clinic I Provincial de Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>13</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain.

<sup>14</sup> Department of Medicine, Keck School of Division of Gastrointestinal and Liver disease, University of Southern California, Los Angeles, CA, United States.

<sup>15</sup> Department of Immunology, Ophthalmology and ORL, Complutense University School of Medicine, Madrid, Spain.

<sup>16</sup> Health Research Institute Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, Spain.

<sup>17</sup> Institute for Bioengineering, School of Engineering, Faraday Building, The University of Edinburgh, United Kingdom.

**Introducción y objetivos:** El daño hepático idiosincrásico inducido por fármacos (DILI, del inglés drug-induced liver injury) es un evento complejo e impredecible causado por fármacos y suplementos herbales o dietéticos. La identificación precoz de la hepatotoxicidad en fases preclínicas sigue siendo un reto importante, en el que la selección de sistemas in vitro validados y de fármacos a ensayar tiene un impacto significativo. En esta revisión sistemática, analizamos los compuestos utilizados en ensayos de hepatotoxicidad y establecimos una lista de fármacos de control DILI positivos y negativos para la validación de modelos in vitro de DILI, respaldada por la literatura y la evidencia clínica y aprobada por un comité de expertos de la COST Action ProEuroDILI (CA17112).

**Métodos:** Siguiendo las directrices PRISMA 2020, se incluyeron artículos de investigación originales que trataban sobre DILI, que utilizaban modelos humanos in vitro y que realizaran al menos un ensayo de hepatotoxicidad con compuestos control positivo y negativo. El sesgo de los estudios y la evaluación de calidad se realizó mediante la herramienta "ToxRTool" modificada. **Resultados:** De un total de 2936 artículos, 51 cumplieron los criterios de inclusión, y 30 se clasificaron como fiables sin restricciones. Aunque hubo un amplio consenso sobre los compuestos positivos, la selección de los negativos careció de claridad entre los estudios. Los monocultivos en 2D, el tiempo de exposición corto y la citotoxicidad como criterio de valoración fueron las características más repetidas, aunque no se encontró consenso sobre las concentraciones de fármacos.

**Conclusiones:** Un análisis exhaustivo puso de manifiesto la falta de consenso sobre los compuestos de control para la evaluación in vitro de DILI. Tras un análisis exhaustivo de datos in vitro y clínicos, junto con las aportaciones del comité de expertos, se propone una lista consensuada y basada en la evidencia de 10 fármacos de control positivos y negativos para la validación de modelos in vitro de DILI.

# Farmacología clínica

## **Alteraciones epigenéticas y daño hepático inducido por fármacos de tipo idiosincrático: una revisión sistemática.**

R. de los Santos-Fernández<sup>1</sup>, A. Segovia-Zafra<sup>1</sup>, G. Matilla-Cabello<sup>1</sup>, G. Paz-López<sup>2</sup>, C. Stephens<sup>1</sup>, H. Niu<sup>1</sup>, I. Álvarez-Álvarez<sup>1</sup>, A. González-Jiménez<sup>1</sup>, M. Isabel Lucena<sup>1</sup>, I. Medina-Cáliz<sup>1</sup>, Raúl J. Andrade<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Servicios de Aparato Digestivo y Farmacología Clínica, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma BIONAND, Universidad de Málaga, Málaga, Spain.

<sup>2</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma BIONAND.

**Introducción/Objetivos:** El daño hepático inducido por fármacos (DILI) es una patología compleja, cuyo origen reside en la interacción de multitud de factores, entre los cuales encontramos aquellos asociados al huésped, así como también factores ambientales y del propio fármaco. Un estudio exploratorio previo del grupo de investigación en pacientes DILI de tipo idiosincrático y controles sanos evidenció la presencia de un patrón de metilación diferencial en el ADN de pacientes DILI, lo cual pone de manifiesto la existencia de mecanismos de regulación epigenéticos en el desarrollo y/o en la predisposición de padecer esta enfermedad. El objetivo principal de esta revisión sistemática es recopilar toda la información disponible hasta la fecha acerca de análisis de asociación de riesgo entre alteraciones epigenéticas (metilación del ADN, ncRNAs y modificaciones de histonas) y DILI idiosincrático.

**Métodos:** Esta revisión sistemática fue realizada conforme a las directrices de PRISMA. Se utilizó un algoritmo de búsqueda para llevar a cabo una búsqueda en cuatro bases de datos: Pubmed, Web of Science (WOS), Scopus y Embase. Se incluyeron únicamente aquellos estudios observacionales en DILI idiosincrático donde quedara reflejada de manera expresa la inclusión de pacientes con criterios sólidos (enzimas hepáticas elevadas ALT, AST, ALP y TBIL, acompañadas o no de síntomas). El proceso de cribado de abstracts se realizó en la plataforma Rayyan por cuatro revisores a ciegas.

**Resultados:** De un total de 3503 resultados iniciales, 1225 abstracts fueron cribados previa eliminación de duplicados, a partir de los cuales se extrajeron 64 estudios para ser evaluados. Finalmente, 8 estudios de tipo cohorte fueron incluidos en la revisión, de los cuales 7 tratan sobre DILI y metilación del ADN en distintos locis, entre los que se encuentran los elementos transponibles LINE-1 y ALU (1) y las regiones promotoras de varios genes relacionados con el metabolismo de xenobióticos (NAT2, CYP2E1, CYP2D6 y CYP1A1) (2–4), así como también de otros genes asociados a distintos procesos biológicos (SLC8A2, CRY2, SEMA6C, RPA3, PSTPIP2, AK2, GSTP1, HIF-1 $\alpha$  y TANC1) (4–7). Adicionalmente, un estudio trata sobre DILI y un lnc-RNA(8). Todos los estudios incluidos fueron en DILI por antituberculosos. Destaca la hipermetilación de la región promotora de NAT2 (OR: 8.37 CI:2.39-29.32 p-valor: 0.001) (2) por estar asociada con mayor riesgo de DILI.

**Conclusiones:** Es evidente la presencia de diferencias en los patrones de metilación del ADN entre pacientes de tuberculosis que desarrollan DILI y pacientes de tuberculosis que no presentan hepatotoxicidad frente al tratamiento con antituberculosos.

## **Atención al consumo de benzodiazepinas en el paciente geriátrico polimedcado y su cuidadora principal. Programa de salud.**

Ana Isabel Ballesteros Martínez, María del Mar Bravo Muñoz.

Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Málaga, Spain.

**Introducción:** Debido al incremento del número de pacientes polimedcados, y a las elevadas tasas de consumo de benzodiazepinas surgen interacciones y toxicidad, por lo que es un hecho la problemática del consumo de benzodiazepinas en cuidadoras principales. Para ello tenemos que tener en cuenta la importancia del papel de la Enfermería Comunitaria para poder acceder a este perfil de paciente, ya que hay existencia de numerosas intervenciones no farmacológicas relacionadas con problemas como el insomnio o la ansiedad.

El objetivo es identificar las causas de consumo de benzodiazepinas en cuidadoras informales, conocer PIM, y los Criterios Start Stopp y Beers, así como analizar los patrones de consumo de medicación, y aplicar intervenciones enfermeras.

**Metodología:** contacto con el CS La Roca. Recolección y análisis de datos. Elaboración de talleres para voluntariado (Higiene postural e higiene del sueño)

**Resultados:** Problemas relacionados con la concesión de la Ley de Dependencia, problemas físicos y psicológicos de la cuidadora principal, y buen conocimiento de la medicación y consumo responsable de benzodiazepinas.

**Conclusiones:** El programa ofrece una alternativa más individualizada a la reducción del consumo de benzodiazepinas. Se necesita un cambio de enfoque en la atención a la dependencia.



## Evaluación de las prescripciones de riesgo en población mayor ambulatoria.

Rafael Garrido Nevada.

Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga, Spain.

**Introducción.** En el año 2040 España se convertirá en el país con mayor esperanza de vida del mundo. Al cumplir años se van sumando síntomas y diagnósticos, y eso conlleva un mayor consumo de medicamentos y regímenes terapéuticos más complejos. Estudios recientes muestran la posible relación entre determinados perfiles de prescripción con algunos síndromes geriátricos e incluso con la fragilidad. Estas denominadas prescripciones de riesgo incluyen la polimedicación, la medicación potencialmente inapropiada (MPI) y la carga anticolinérgica.

**Objetivos.** i) Estimar la prevalencia de polimedicación; ii) Estimar la prevalencia de medicación potencialmente inapropiada (MPI) según los criterios STOPP-START v.2 y v.3; comparar ambas versiones y su nivel de concordancia; iii) describir los fármacos y grupos terapéuticos más frecuentemente detectados como MPI; iv) estimar la prevalencia de carga anticolinérgica según las herramientas ACB, ARS, ADS, ABC y DBI; v) describir los fármacos con mayor carga anticolinérgica.

**Metodología.** Estudio transversal de una muestra aleatoria de pacientes  $\geq$  65 años, pertenecientes a 9 CS del DS Málaga-Guadalhorce. Se recogieron variables clínicas, funcionales (I. Katz, Lawton y Brody, Pfeiffer y Yesavage), antropométricas (MNA) y sobre el tratamiento farmacológico. Se valoró la polimedicación ( $\geq$ 5 fármacos), gran polimedicación ( $\geq$ 10 fármacos), la medicación potencialmente inapropiada (MPI) según Criterios STOPP-START 2015 (v.2) y 2023 (v.3) y se estimó la carga anticolinérgica mediante las escalas ACB, ARS, ADS, ABC y DBI. Se valoró fragilidad mediante los criterios de Fried. Se obtuvo dictamen favorable del CEI Provincial de Málaga y el consentimiento informado de todos los participantes.

**Resultados.** La muestra incluyó un total de N= 365 pacientes, con una edad promedio de 75.18 años. El 20% eran mayores frágiles. El 62.7% se encuentran polimedicados (18.9% grandes polimedicados). Como media toman 6.39 (rango: 0-19) fármacos. El 67.7% tiene al menos un criterio STOPP v.2 y el 45.2% un START v.2 ( $\kappa=0.93$ ). Los criterios STOPP-START v.3 son más sensibles, detectando prevalencias del 69% y 52%, respectivamente. Los STOPP más frecuentes fueron medicamentos sin clara indicación y el uso de benzodiazepinas > 4 semanas (38%) y como START las vacunas y la vitamina D. Los ancianos participantes en el estudio recibían un promedio de 1.7 fármacos anticolinérgicos (rango 0-8). La carga anticolinérgica fue muy variable según la escala empleada, demostrándose una baja concordancia, salvo entre DBI y ADS ( $\kappa= 0.48$ ) y la ADS con la ACB ( $\kappa= 0.44$ ). Los más frecuentes de riesgo alto fueron amitriptilina y quetiapina, y de riesgo medio lorazepam, diazepam y tramadol.

**Conclusiones.** La prevalencia de medicaciones de riesgo para los mayores es elevada. Sería deseable tomar mayor conciencia de las posibles consecuencias del uso crónico de medicación anticolinérgica que se asocia a delirium, deterioro cognitivo y funcional.



## **Disponibilidad de nuevos fármacos para los niños: evaluación del impacto del Reglamento Europeo de medicamentos de uso pediátrico.**

Pérez-Barreales E, Pérez-Muñoz Cristina, Stephens C, Blanco-Reina E.

Dpto. Farmacología y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga.

**Introducción:** los niños tienen características farmacocinéticas y farmacodinámicas propias, distintas a las del adulto, y que además son cambiantes. Pero solo el 30% de los medicamentos comercializados incluyen una autorización pediátrica, y menos del 50% de los medicamentos autorizados en niños han sido estudiados en la población infantil. Con el fin de facilitar el desarrollo y la disponibilidad de medicamentos para niños se publicó el Reglamento Europeo 1901/2006 de Medicamentos de Uso Pediátrico, que introdujo el denominado Plan de Investigación Pediátrica, el Comité Pediátrico de la Agencia Europea y diversos incentivos para promover los EECC en niños.

**Objetivos:** Evaluar el impacto del Reglamento Europeo de Medicamentos Pediátricos, desde su implementación en 2007 hasta la actualidad, sobre el grado de autorización de nuevos fármacos y variaciones en ficha técnica, referidas todas ellas al uso de medicamentos en niños. Así como determinar la proporción de medicamentos huérfanos aprobados para uso pediátrico, su perfil, estado de financiación y disponibilidad.

**Metodología:** Estudio longitudinal con recogida retrospectiva de datos. Se analizaron todas las autorizaciones otorgadas por el CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) mediante la revisión de los Boletines Mensuales de la AEMPS durante el periodo 2007-2023. Otras fuentes de información fueron las fichas técnicas de los medicamentos y la EMA Orphan designation. Para determinar el estado de financiación se consultó el Nomenclátor de facturación.

**Resultados:** Los nuevos fármacos autorizados con indicación pediátrica suponen el 26.1% del total. Los grupos con mayor número de autorizaciones para niños fueron los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (grupo L ATC) (20.9%), seguidos de los antiinfecciosos de uso sistémico (grupo J) (20.4%) y los fármacos para el tracto alimentario y metabolismo (grupo A) (16.8%), destacando entre estos últimos las terapias de reemplazo enzimático. El 46.36% de los medicamentos habían tenido la designación de medicamento huérfano, pero hasta en un 40% de los casos estos fármacos finalmente no han sido financiados. Se han aprobado 8 terapias génicas para niños. Las variaciones en ficha técnica que se refieren a población pediátrica han supuesto el 38.83% del total de variaciones, destacando la ampliación de uso desde población adulta al niño (41.9%) y la ampliación desde otras edades infantiles (26.9%). En este caso el 34.4% pertenecían al grupo J y el 23.1% al grupo L.

**Conclusiones:** El Reglamento de Medicamentos Pediátricos ha tenido un impacto muy positivo en la disponibilidad de medicamentos en los niños. Algo más de la cuarta parte de nuevas autorizaciones del CHMP se corresponden con medicamentos que incluyen uso pediátrico. Y de todos ellos casi la mitad son medicamentos huérfanos. Las terapias avanzadas, especialmente la terapia génica, muestran también un notable desarrollo.

## **Genetic polymorphisms associated with drug-induced liver injury: A systematic review and bioinformatic analysis.**

Remesal-Doblado A.<sup>1,2</sup>; Matilla-Cabello G.<sup>1,2</sup>; Bodoque-García A.<sup>1,2</sup>; De los Santos-Fernández RL.<sup>1,2</sup>; Álvarez-Álvarez I.<sup>1,2</sup>; Villanueva-Paz M.<sup>1,2</sup>; Lucena MI.<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina (IBIMA-Plataforma BIONAND)

<sup>2</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga.

**Introduction:** Idiosyncratic drug-induced liver injury (DILI) remains a significant problem in clinical practice. Despite being a multifactorial entity, it is known the crucial role of individual genetic characteristics, and numerous studies have been carried out to investigate the effect of drug-related polymorphisms. However, there are no integrated studies of all this evidence to this date. The present research is a comprehensive systematic review of the entire historical literature on DILI and genetics, with the aim of elucidate most common genes, genetic variants, drugs, and their functional involvement in metabolic pathways.

**Methods:** Following 2020 PRISMA 2020 Guidelines, literature published up to June 30th of 2023 was identified in four databases (Web of Science, EMBASE, Scopus and PubMed) using a refined search strategy that comprised specific liver injury and genetic-related terms. Retrieved literature was managed using the Rayyan online tool. After screening, original articles in human patients that at least: had one control group, reported a statistically significant variant between groups, used and indicated validated DILI biochemical criteria, were finally included. Bioinformatic analysis and quality assessment were performed using R, RStudio v4.4.1 and Q-Genie v1.1 tool respectively. **Results:** A total of 25874 records were included and after duplicate elimination, 14931 were left to further evaluation using carefully selected inclusion criteria. A final set of 141 original articles were accepted, out of which 126 were added to a DILI-Risk variants set, 36 to a DILI-Protective variants set, and 21 to both, to finally perform a manual systematic review and in-depth analysis through bioinformatic tools. In DILI-Risk set, a sum of 90 genes were included, which top 5 most frequently reported were NAT2, HLA-B, HLA-DRB1, HLA-A, CYP2E1. Main biological pathways of the total gene panel are immunity processes, metabolism of xenobiotics, lipid metabolism and cell transport, with genes highly expressed in lung, small intestine, cerebellum and liver tissue. Apart from anti-tuberculosis drugs, methotrexate and amoxicillin-clavulanate, the top agents reported were gefitinib, diclofenac, efavirenz and flucloxacillin. In DILI-Protective set, 26 genes were reported, being NAT2, ABCB1, HLA-DQA1, MTHFR, NR1I2 the most frequent. Principal biological pathways are consistent with DILI-Risk set as well as expressed tissues. Apart from anti-tuberculosis drugs and methotrexate, there was a significant number of studies involving drug combinations, being anti-HIV drugs highly significant.

**Conclusion:** This systematic review is a pioneering study in terms of large-scale genetic and DILI data collection and analysis, which will allow the creation of a DILI-Genetic database. Moreover, it demonstrates the major role of the immune system in DILI, as well as provides a solid foundation for further studies on previously unknown protective and risk variants.



## Actualizaciones en el tratamiento de la fibrilación auricular.

Cristina Vázquez Jiménez, M.<sup>a</sup> Dolores Rodríguez Pérez.

Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina, Universidad de Málaga. Spain.

**Introducción:** La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente, su incidencia aumenta con la edad y es la responsable de una alta morbimortalidad. La presentación clínica va desde la ausencia de síntomas a ser desencadenante de muerte pasando por causar problemas como ictus, insuficiencia cardíaca y detrimento en la calidad de vida. El diagnóstico pasa por realizar un electrocardiograma, evaluar la comorbilidad y establecer el riesgo tromboembólico mediante el CHA2DS2-VASc.

**Objetivo:** Comparar las últimas indicaciones de guías de práctica clínica y metaanálisis para el tratamiento de la fibrilación auricular.

**Metodología:** Se buscó en las siguientes bases de datos (PONER BASES DE DATOS, CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN DE ARTÍCULOS, TÉRMINOS MESH)

**Resultados:** Las guías basan su tratamiento en tres pilares:

- **Anticoagulación:** considerar si CHA2DS2-VASc = 1 en casos de hombres o mujeres y anticoagular si > 2 en hombres o >3 en mujeres. Pueden usarse según un metaanálisis de los cinco ensayos de DOAC [RE-LY dabigatran, ROCKET-AF rivaroxaban, J-ROCKET AF, ARISTOTLE apixaban y ENGAGE AF TIMI 48 edoxaban] mostró que, en comparación con la Warfarina, las dosis estándar de DOAC eran más efectivas (apixaban 5 mg/12y dabigatran 150 mg/12h) y seguras (todos los casos). Los datos observacionales posteriores a la comercialización sobre la eficacia y seguridad de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán frente a Warfarina muestran una coherencia general con los respectivos metaanálisis. Dada la evidencia convincente sobre los DOACS, los pacientes con FA deben ser informados de esta opción de tratamiento.
- **Manejo de síntomas:** control de síntomas. Betabloqueantes, diltiacen o verapamilo son los fármacos a considerar en casos de fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor o igual al 40%. Betabloqueantes y/o dioxina en los casos de fracción de eyección menor al 40%. La amiodarona puede ser usada en segunda línea de tratamiento. La flecainida o propafenona también podrían usarse si no existe cardiopatía estructural, así como la dronaderona que ha demostrado reducir hospitalizaciones por causa cardiovascular y muertes en función normal del ventrículo izquierdo, fracción de eyección preservada, isquemia o enfermedad valvular. El sotalol también puede ser considerado en el control de síntomas. La cardioversión eléctrica se sigue postulando como tratamiento en pacientes hemodinámicamente estables. La ablación con catéter se ha considerado un tratamiento preferente como primera línea de terapia en el tratamiento de la FA en situaciones de intolerancia a betabloqueantes, de FA paroxística, de FA persistente sin factores de riesgo mayores, en pacientes con fracción de eyección reducida para reducir las hospitalizaciones y es recomendada para revertir las disfunciones de ventrículo izquierdo en FA cuando la taquicardia es inducida por una cardiomiopatía.
- **Control de comorbilidades y factores de riesgo cardiovasculares** como diabetes, hipertensión, enfermedad valvular, insuficiencia cardíaca, enfermedades inflamatorias, enfermedad renal crónica, EPOC, obesidad, fumadores, enfermedad coronaria arterial, enfermedad vascular, inactividad, consumo de alcohol y perfil lipídico. Manejo integrado para promover los estilos de vida saludables en equipos multidisciplinares centrados en el paciente.

# Cáncer

## Desarrollo de nanopartículas que integran terapia génica y quimioterapia para el tratamiento de tumores gastrointestinales

Rodríguez-Criado, Jorge<sup>1</sup>; Lara, Patricia<sup>1</sup>; Gago, Lidia<sup>1,2,3</sup>; Cepero, Ana<sup>1,2,3</sup>; Chico, María Ángeles<sup>1,2,3</sup>; Jiménez-Luna, Cristina<sup>1,2,3</sup>; Cabeza, Laura<sup>1,2,3</sup>; Doello, Kevin<sup>2,4</sup>; Quiñonero, Francisco<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada.

<sup>2</sup> Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs. GRANADA).

<sup>3</sup> Departamento de Anatomía y Embriología Humana, Universidad de Granada.

<sup>4</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Virgen de las Nieves, Granada.

**Introducción:** Los tumores gastrointestinales son uno de los tipos de cáncer más prevalentes a nivel global, representando el 25% de los diagnósticos y el 33% de las muertes actualmente. Esto, en parte, es debido a un diagnóstico tardío. En estos pacientes, la quimioterapia y la radioterapia emergen como posibles opciones terapéuticas, siendo generalmente ineficaces debido a los mecanismos de resistencia a los fármacos desarrollados por las células tumorales. En este contexto, la nanotecnología ha emergido como un vehículo prometedor para la administración de fármacos, ofreciendo una estrategia eficaz por su posibilidad de generar una administración dirigida hacia el tumor. Además, la tecnología de silenciamiento génico mediante siRNA tiene el potencial de inhibir la expresión de ciertos miRNAs celulares relacionados con la tumorigenicidad, minimizando los efectos secundarios de otros tratamientos farmacológicos. La combinación de esta técnica con la quimioterapia podría generar efectos sinérgicos que mejoren significativamente el tratamiento de estos cánceres.

**Objetivos:** El propósito de este estudio fue realizar una revisión sistemática para analizar el desarrollo en los últimos 5 años de nanopartículas que incorporan simultáneamente inhibidores génicos y fármacos encapsulados para el tratamiento de diversos tipos de tumores gastrointestinales.

**Métodos:** Para llevar a cabo esta revisión, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed, SCOPUS y Web of Science. Tras la eliminación de publicaciones duplicadas, se llevó a cabo un cribado atendiendo a criterios específicos de inclusión y exclusión. Finalmente, se realizó una lectura de las publicaciones al completo, seleccionando finalmente 48 artículos para la elaboración del trabajo.

**Resultados:** Los resultados mostraron que la administración simultánea de un silenciamiento génico y de agentes quimioterápicos en una misma nanoformulación es más eficaz a nivel preclínico en comparación con la administración individual de estos tratamientos. Este efecto citotóxico se logró mediante una mayor inducción de apoptosis y la regulación negativa de las vías relacionadas con la quimiorresistencia. En estudios in vivo, estas nanoformulaciones mostraron una mayor reducción del volumen tumoral y una disminución de la angiogénesis, lo que se tradujo en una mayor supervivencia de los modelos murinos. Pese a su prometedora eficacia, ninguna de estas nanopartículas ha avanzado a la fase de ensayo clínico en humanos.

**Conclusiones:** La combinación de quimioterapia e inhibición génica mediante siRNA se presenta como una estrategia terapéutica prometedora para los tumores gastrointestinales. No obstante, es necesario obtener más evidencia para demostrar su potencial en ensayos clínicos, utilizando nanoplataformas biocompatibles que puedan dirigirse específicamente al microambiente tumoral sin causar efectos secundarios significativos en los pacientes.

**Dietas artificiales con niveles bajos de lípidos y cuyo contenido en aminoácidos ha sido restringido selectivamente son capaces de inducir actividad anticancerígena en un modelo de cáncer de mama metastásico triple negativo en ratones.**

Emilio Guillén Mancina.

Universidad de Sevilla - Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia.

**Introducción/Objetivos:** Los pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo necesitan nuevas terapias para mejorar las bajas tasas de supervivencia logradas con los tratamientos estándar. En este trabajo, mostramos por primera vez que la supervivencia de ratones con cáncer de mama triple negativo metastásico se puede aumentar notablemente reemplazando su dieta normal con dietas artificiales en las que los niveles de aminoácidos (AA) y lípidos están manipulados.

**Métodos:** Después de observar la actividad anticancerígena selectiva in vitro, preparamos cinco dietas artificiales y evaluamos su actividad anticancerígena en un modelo de cáncer de mama triple negativo metastásico. El modelo se estableció inyectando células murinas 4T1 en la vena de la cola de ratones BALB/cAnNRj inmunocompetentes. En este modelo también se probaron los fármacos de primera línea doxorrubicina y capecitabina.

**Resultados:** La manipulación de AA produjo mejoras modestas en la supervivencia de los ratones cuando los niveles de lípidos eran normales. La reducción de los niveles de lípidos al 1% mejoró notablemente la actividad de varias dietas con diferente contenido de AA. Algunos ratones alimentados con dietas artificiales como monoterapia vivieron mucho más tiempo que los ratones tratados con doxorrubicina y capecitabina. Una dieta artificial sin 10 AA no esenciales, con niveles reducidos de AA esenciales y con un 1% de lípidos mejoró la supervivencia no solo de ratones con cáncer de mama triple negativo metastásico sino también de ratones con otros tipos de cánceres metastásicos.

**Conclusiones:** Nuestro estudio reveló que la supervivencia de algunos ratones con cáncer de mama triple negativo metastásico aumentó notablemente al reemplazar su dieta normal con dietas artificiales en las que los niveles de AA y lípidos están altamente manipulados. La actividad anticancerígena de esta estrategia no farmacológica fue mayor que la actividad de los fármacos utilizados actualmente en el tratamiento de pacientes con este tipo de cáncer. La manipulación de los niveles de AA y lípidos con dietas artificiales puede ser una estrategia útil para tratar a pacientes con enfermedad metastásica, incluidos los pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico.

## **El metaboloma de *Limosilactobacillus fermentum* protege la tumorigénesis colorrectal a través de la vía TLR5-NF-kB-p53.**

Molina-Tijeras, JA<sup>1,2</sup>; Ruiz-Malagón, AJ<sup>1,2</sup>; Hidalgo-García, L<sup>1,2</sup>; Rodríguez-Sojo, MJ<sup>1,2</sup>; García-García J<sup>1,2</sup>; Gbati L<sup>1,2</sup>; Díez-Echave P<sup>1,2</sup>; Vezza, T<sup>1,2,3</sup>; López-Escánez, L<sup>1,2</sup>; Pérez del Palacio, J<sup>4</sup>; Bañuelos, O<sup>5</sup>; Olivares, M<sup>5</sup>; Rodríguez-Cabezas, ME<sup>1,2</sup>; Rodríguez-Nogales, A<sup>1,2</sup>; Gálvez, J<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Department of Pharmacology, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain.

<sup>2</sup> Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs. GRANADA), Granada, Spain.

<sup>3</sup> Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain.

<sup>4</sup> Fundación MEDINA, Granada, Spain.

<sup>5</sup> Biosearch Life, Granada, Spain.

La inflamación intestinal contribuye al cáncer colorrectal (CCR) al activar oncogenes e inhibir la apoptosis. Este estudio evalúa el efecto del probiótico *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 en diferentes modelos experimentales de CCR, centrándose en su impacto en el microbioma.

El efecto supresor de tumores de *L. fermentum* se evaluó en un modelo experimental de CCR inducido por azoximetano (AOM) /dextrano sulfato sódico (DSS) y uno genético (ratón *ApcMin/+*). La microbiota intestinal se evaluó mediante secuenciación del ADN ribosómico 16S. También se ensayó el efecto del metaboloma de *L. fermentum* (LFCM) en diferentes líneas celulares de CCR, donde se evaluó la proliferación celular, la apoptosis y la distribución del ciclo celular. También se analizó el efecto antitumoral de LFCM en un modelo de aloinjertos en ratones. Por último, se llevó a cabo la identificación de las moléculas responsables de su efecto mediante espectrometría de masas por cromatografía líquida (LC-MS/MS) y espectrometría de masas dirigida.

*L. fermentum* redujo significativamente la formación de tumores tanto en ratones *ApcMin/+* como en AOM/DSS, acompañada de una disminución de la expresión de los marcadores implicados en la proliferación tumoral. Además, indujo aumento en los niveles del gen supresor de tumores p53. También se observó una reducción en la infiltración de células inmunes mieloides, así como una disminución en la expresión de diferentes citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 e IL-23). El cultivo de células CRC con LFCM suprimió la proliferación celular y la formación de colonias. Además, LFCM promovió significativamente la apoptosis en células tumorales mediante la activación de la vía TLR5-NF-kB-p53. En ratones con aloinjerto, la inyección intratumoral de LFCM consiguió reducir el crecimiento del tumor subcutáneo. Finalmente, *L. fermentum* moduló la composición de la microbiota, que se ve alterada debido al proceso tumoral, recuperando la biodiversidad microbiana.

Así, *L. fermentum* CECT5716 disminuye el desarrollo de tumores experimentales, revelando así un efecto antiproliferativo y proapoptótico *in vitro* e *in vivo*. Este efecto beneficioso está asociado a sus propiedades inmunomoduladoras. Por tanto, el probiótico *L. fermentum* podría considerarse un enfoque complementario en el tratamiento del CCR en humanos.



## Cardiovascular

### ¿Es necesario monitorizar los niveles plasmáticos de los anticoagulantes orales directos en los pacientes con disfunción renal?

Maana-Ledesma S<sup>1</sup>; Tembury Ruiz F<sup>2</sup>, Isabel Caparrós Miranda I<sup>2</sup>, Bellido-Estévez I<sup>1</sup>, y JA Gómez-Luque<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Farmacología y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga.

<sup>2</sup> Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

**Objetivo:** Determinar la posible relación entre disfunción renal y alteración de los niveles plasmáticos de anticoagulantes orales directos (ACODs) con la incidencia de sangrado. **Métodos:** Estudio observacional y retrospectivo en pacientes del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga (años 2021-23). Criterios de inclusión: Edad >18 años; Tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán; Consentimiento informado telefónico. Se analizaron datos epidemiológicos, clínicos y analíticos (motivo uso de ACODs, riesgo trombótico, CHA2DS2VASC, intervención, riesgo hemorrágico Has-Bled, creatinemia, filtrado glomerular (FG), INR, TPTA, Tp, niveles plasmáticos (NP) de ACODs, sangrado.

**Resultados y discusión:** En los 70 pacientes incluidos (51,4% hombres, edad media 75±1,41 años, diagnóstico de FA 97,1%, FG medio de 59,3±2,65 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y alta prevalencia de patologías crónicas), solo el 18,6% presentó NP en rango terapéutico: El 58,6% en apixabán presentaron NP subterapéuticos (41,4% fueron >75 años). El 58,3% en dabigatrán y el 55% en edoxabán, presentaron NP supratrapéuticos. Los NP de edoxabán correlacionaron inversamente con el FG. Un 58,6% de los pacientes (N=41, P=0,021), sufrió alguna hemorragia (craneoencefálica 28,6%, digestiva 21,4%). El 51,21% (P=0,034) el sangrado ocurrió en pacientes con NP supratrapéuticas de ACOD. Edoxabán mostró la mayor incidencia de sangrado (N=10, 76,9%, P=0,05) seguido de dabigatrán (N=4, 57,1%). La mayoría de las hemorragias (N=21, 51,2%, P=0,05) se observaron en pacientes con disfunción renal, NP supratrapéuticos (N=14, 34,1%, P=0,05) y con correlación inversa-no significativa, entre la función renal disminuida y NP supratrapéuticos de ACOD (-0,255; p=0,108). Edoxabán mostró la mayor incidencia de sangrado en condiciones de función renal alterada (61,5%, N=8). Apixabán presentó menor incidencia de sangrado en pacientes con rango terapéutico y supratrapéutico y tanto con FG normal como patológico. Con independencia de los NP de los ACODs, los pacientes >75 años, mostraron mayor incidencia de sangrado con NP subterapéuticos (N=8, 66,7%), terapéuticos (N=6, 75%) y supratrapéuticos (N=14, 66,7%). Dabigatrán presentó el mejor perfil y edoxabán el peor perfil de eventos adversos en esta población. **Conclusión:** Es necesario determinar rutinariamente los niveles plasmáticos de los ACOD y asegurar que se encuentran en rango terapéutico, sobre todo en los pacientes con afectación renal y añosos para evitar eventos adversos.



## Productos Naturales

### **Búsqueda y caracterización de nuevos compuestos con potencial terapéutico para el tratamiento de enfermedades dependientes de angiogénesis e inflamación.**

Isabel Vidal Valenzuela<sup>1</sup>, Miguel Ángel Medina<sup>1,2,3</sup>, Beatriz Martínez-Poveda<sup>1,2,4</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Andalucía Tech, 29071 Málaga, España.

<sup>2</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina, IBIMA Plataforma BIONAND, 29590 Málaga, España.

<sup>3</sup> CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, España.

<sup>4</sup> CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, España.

Una línea de investigación significativa en farmacología es la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para enfermedades de alta prevalencia, como son las enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y el cáncer. En ellas destacan ciertos procesos fisiopatológicos comunes por su implicación durante su inicio o desarrollo (inflamación, vascularización y regulación del metabolismo celular, entre otros). El descubrimiento de moléculas capaces de modular estos procesos comunes podría suponer una ventaja en el desarrollo de nuevos candidatos a fármacos, siendo esta la principal hipótesis de este Proyecto de Tesis Doctoral, que propone explorar el potencial bioactivo de compuestos naturales y sintéticos en el contexto de la inflamación y el metabolismo endotelial, y la angiogénesis.

Como modelo de estudio utilizamos cultivos celulares primarios de endotelio, tanto de origen bovino (BAEC, Bovine Aortic Endothelial Cells) como humano (HUVEC, Human Umbilical Vein Endothelial Cells). Para evaluar la respuesta endotelial a la inflamación *in vitro* realizamos ensayos de expresión de moléculas inflamatorias mediante rt-qPCR, Western-blot y citometría, y analizamos el estado de activación de vías de señalización inflamatorias mediante Western-blot e inmunofluorescencia. El estado metabólico general de las células se evalúa en el analizador Seahorse XF (Agilent), que nos permite medir la OCR (Oxygen Consumption Rate) y la ECAR (Extracellular Acidification Rate). La modulación de la angiogénesis se evalúa mediante ensayos optimizados para diversos pasos del proceso (supervivencia y análisis de ciclo celular, morfogénesis sobre Matrigel, migración e invasión celular, entre otros).

Nos hemos centrado en tres compuestos fundamentalmente: el dimetil itaconato (DMI, derivado del metabolito itaconato), el PFK15 (molécula pequeña inhibidora de la enzima PFK3B) y la aeroplisinina-1 (Apl-1, compuesto natural aislado de una esponja marina). En este póster se muestran resultados en relación al efecto de estos compuestos en inflamación (Apl-1), estado metabólico celular (PFK15) y angiogénesis (PFK15 y DMI), que han sido parcialmente publicados en revistas especializadas.

En el marco de este Proyecto de Tesis hemos identificado el potencial inhibidor de angiogénesis del DMI y el PFK15, y el efecto antiinflamatorio de la Apl-1 en el endotelio, mientras que el papel sobre el estado metabólico endotelial está siendo explorado para completar los objetivos propuestos.

## **Potential Anticancer Mechanism of Action of Euphorbiaceae Isolated Compounds.**

Víctor Jiménez González.

Universidad de Sevilla.

The Euphorbiaceae family of plants, is a huge family of flowering plants, including a wide variety of useful plants, from toxic to edible plants. These plants have very different shapes, from cactus-like forms to small herbaceous plants and enormous trees. Several authors have reported the cytotoxic activity of these plants in different cancer cell lines. This cytotoxicity could be due to different mechanisms of action. The extracts and compounds from these plants can activate the extrinsic and the intrinsic pathway of apoptosis. In this work we presented the structures and proposed mechanisms of action of 8,9-seco-ent-kaurane, Ebracteolatin A, Ebracteolatin B, Euphorbia Factor L2, Jatrogrossidione, Latilagascene B, Methytrewiasine and N-methyltreflorine. and, Trigothysoid N, isolated from Euphorbiaceae plants.

## Intestinal anti-inflammatory effects of *Satureja obovata* extract in the TNBS model of rat colitis.

T Vezza<sup>1,2,3</sup>, F Algeri<sup>1</sup>, J A Molina Tijeras<sup>1,2</sup>, A Rodríguez-Nogales<sup>1,2</sup>, J Garrido-Mesa<sup>1</sup>, ME Rodríguez-Cabezas<sup>1,2</sup>, ML Cádiz-Gurrea<sup>4</sup>, A Segura-Carretero<sup>4</sup>, J Pérez del Palacio<sup>5</sup>, María Reyes González-Tejero<sup>6</sup>, J Galvez<sup>1,2,7</sup>.

<sup>1</sup> Department of Pharmacology, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, 18071 Granada, Spain

<sup>2</sup> Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs. GRANADA), 18012 Granada, Spain.

<sup>3</sup> Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, 18014 Granada, Spain.

<sup>4</sup> Department of Analytical Chemistry, Faculty of Science, University of Granada, 18071 Granada, Spain.

<sup>5</sup> Fundación MEDINA, Centro de Excelencia en Investigación de Medicamentos Innovadores en Andalucía, 18016 Granada, Spain.

<sup>6</sup> Department of Botany, University of Granada, 18071 Granada, Spain.

<sup>7</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain.

**Introduction:** Nowadays, there is an increasing interest in complementary medicine, including herbal remedies, in the treatment of inflammatory bowel diseases. The aim of this study was to evaluate the intestinal anti-inflammatory properties of a hydroalcoholic extract of *S. obovata* in the trinitrobenzenesulphonic acid (TNBS) model of rat colitis, a well characterised model with some resemblance to human IBD.

**Methods:** Female Wistar rats were assigned to four groups: non-colitic, control colitic and colitic treated groups with *S. obovata* extract (10 and 25 mg/kg/day) or dexamethasone (1.2 mg/kg/day), starting the same day of TNBS colitis induction. Rats were sacrificed one week after. Colonic damage was assessed macroscopically and biochemically. Several markers of pro-inflammatory status and intestinal epithelial integrity were evaluated by qPCR. In vitro immunomodulatory properties of different concentrations (0.1-100 µg/ml) of *S. obovata* extract were determined in LPS-stimulated CMT-93 cells by evaluating the production and/or expression of different cytokines involved in the intestinal inflammation.

**Results:** *S. obovata* showed an intestinal anti-inflammatory effect, as evidenced by reduced colonic damage and weight/length ratio. The extract also decreased colonic myeloperoxidase activity and increased glutathione content. *S. obovata* extract reduced the colonic expression of the pro-inflammatory cytokines IL-1β, IL-6, IL-12a and IL-23 and the adhesion molecule Icam-1, as well as of the chemokine Mcp-1. *S. obovata* extract was also able to significantly up-regulate the expression of the markers of intestine epithelial integrity: villin and the mucin Muc-2 and Muc-3. Moreover, it displayed immunomodulatory properties in vitro since it decreased IL-6 and TNF-α production and expression in LPS-stimulated epithelial cells.

**Conclusion:** *Satureja obovata* extract showed intestinal anti-inflammatory activity in the TNBS-induced colitis. This beneficial effect can be related to its antioxidant properties and the downregulation of the immune response, which can improve the intestine epithelial barrier.

## **Evaluación in vivo de la toxicidad aguda de los extractos obtenidos del cladodio y fruto de *Cereus jamacaru* DC (mandacaru).**

Daline Fernandes de Souza Araújo<sup>1</sup>, Nadja Maria da Costa Melo<sup>1</sup>, Gerlane Coelho Bernardo Guerra<sup>1</sup>, Silvana Maria Zucolotto Langassner<sup>1</sup>, Alba Rodriguez Nogales<sup>2</sup>, Julio Juan Gálvez Peralta<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Universidad Federal del Rio Grande do Norte.

<sup>2</sup> Universidad de Granada.

**Introducción/ Objetivos:** *Cereus jamacaru* DC. es un cactus del bioma Caatinga en la región Nordeste de Brasil que destaca por su uso en la medicina popular. Todavía son limitados los estudios sobre sus propiedades farmacológicas y toxicidad. Así, se evaluó el efecto de toxicidad aguda de los extractos del cladodio y el fruto de *C. jamacaru*.

**Métodos:** Cladodios y frutos fueron obtenidos de zona rural de Rio Grande do Norte, Brasil. Se usaron ratones hembra Swiss (n=5) divididos en 4 grupos experimentales con dosis de 400 y 800 mg/kg de fruto y cladodio y un grupo control que recibió solución salina, administrados vía oral en dosis única. Tras los tratamientos, los ratones fueron monitoreados durante las primeras 24 h para detectar cualquier signo de toxicidad y diariamente durante 14 días para evaluar cambios de comportamiento y efectos tardíos agudos y/o muerte. Durante el ensayo, los animales recibieron comida y agua ad libitum, y se registró su ingesta diaria, peso corporal, mortalidad y cambios visuales. Además, los animales fueron evaluados mediante una prueba de comportamiento "open field". Se registró su coordinación motora exploratoria y comportamientos de acicalamiento y saltos. Eso se repitió en tres momentos. Tras los 14 días, los animales fueron sacrificados con una sobredosis anestésica de xilazina y ketamina (i.p.), los órganos y sangre fueron obtenidos.

**Resultados:** Durante el ensayo no se detectó ningún signo/síntoma de toxicidad (evaluados mediante el método de detección hipocrática) y ningún dato de mortalidad. En la prueba de open field, en comparación con el grupo sano, los animales que recibieron el extracto de cladodios en ambas dosis mostraron cambios significativos como disminución de aceleración y aumento del número de saltos. Además, el extracto del fruto a 400 y 800 mg/kg demostró cambios significativos en los parámetros de salto y en la producción de deposiciones fecales, mostrando así una reducción en estos comportamientos. El aumento en el número de saltos podría indicar una mayor actividad motora. Asimismo, la reducción en la producción de saltos y en la formación de deposiciones fecales con extracto de fruto sugiere posibles efectos sobre la actividad exploratoria o el metabolismo intestinal de los animales. En el análisis bioquímico, no hubo diferencias significativas entre el grupo control y los tratados a excepción de los niveles de creatinina y proteína total en el grupo tratado con la dosis más alta de cladodio. Los resultados muestran que el extracto puede afectar parámetros bioquímicos dependiendo de la dosis, por lo que es importante considerar este factor en futuros estudios.

**Conclusión:** Los resultados evidencian que la administración oral aguda del extracto de *C. jamacaru* no mostró ningún signo visible de toxicidad. La toxicidad aguda puede variar considerablemente entre diferentes especies de plantas e incluso entre diferentes partes de la misma planta, por lo que es esencial una investigación detallada.

# Nuevas Terapias

## Role of the N-terminal fragment of Galanin 1-15 in the alcohol self-administration in rats.

Noelia Cantero-García<sup>1</sup>, Marta Flores-Gómez<sup>1</sup>, Antonio Flores-Burgess<sup>1</sup>, Juan Pedro Pineda-Gómez<sup>1</sup>, Amel Moh-Ahmed<sup>1</sup>, Laura Orio<sup>2</sup>, Antonia Serrano<sup>3</sup>, Zaida Díaz-Cabiale<sup>1</sup>, Carmelo Millón<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Universidad de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Facultad de Medicina, Campus de Teatinos s/n, 29071 Málaga, Spain.

<sup>2</sup> Departamento de Psicobiología y Metodología en Ciencias del Comportamiento, Facultad de Psicología, Universidad Complutense de Madrid, Spain.

<sup>3</sup> Unidad de Gestión Clínica de Salud Mental e Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga 29010, Spain.

**INTRODUCTION:** Alcohol Use Disorder (AUD) is a highly prevalent disorder characterized by an impaired ability to stop or control alcohol use despite the adverse consequences. Nowadays, AUD treatment is limited due to the low efficacy of the medication. Our research group discovered that GAL(1–15) induces a substantial reduction in preference and voluntary alcohol consumption in rats. To investigate the role of GAL(1-15) in alcohol seeking-behaviour, we used the self-administration in rats. Also, we analyzed the mesocorticolimbic system on the mRNA expression.

**METHODS:** Male Sprague-Dawley rats (n=6-15 animals in each group) were trained to self-administer 10%alcohol under fixed-ratio FR1 in the self-administration boxes. GAL(1-15) or vehicle wereadministered intracerebroventricular 15 min before the test. A dose-response of GAL(1-15) at doses0.3, 1 and 3nmol was performed in the alcohol self-administration test. GALR1 and GALR2 were analyzed with GALR2 antagonist M871 and using an in vivo model siRNA GALR1 or GALR2 knockdown rats. We analyzed mRNA expression of C-Fos in the ventral tegmental area (VTA), accumbens nucleus (NAc) and prefrontal cortex (PFC). One-way ANOVA followed by Fisher ´s least significant difference test was used.

**RESULTS:** GAL(1-15) 3nmol reduced the number of reinforcements and the active lever ( $p<0.01$ ) compared with control animals. GAL(1-15) 1nmol induced a less strong but significant reduction in this parameters.The M871 3nmol blocked the GAL(1-15)-induced reduction in the number of reinforcements and in the number of active lever ( $p<0.05$ ). Downregulation of GALR1 or GALR2 bysiRNA was sufficient to block GAL(1-15) effects in this test.GAL(1-15) 3nmol increased mRNA C-Fos levels in VTA ( $p<0.01$ ), NAc ( $p<0.05$ ) and PFC( $p<0.05$ ) compared with control group.

**CONCLUSIONS:** Our results indicate that GAL(1-15) induces a strong reduction of alcohol-seeking behaviour with the involvement of the mesocorticolimbic pathway and open up the possibility of using GAL(1-15)fragment as a novel pharmacological strategy in AUD.

## **Novel depression treatment approach: Galanin (1-15) potentiates Fluoxetine effects in an olfactory bulbectomy rat.**

Juan Pedro Pineda-Gómez, A. Flores-Burgess, C. Millon, N. Cantero-García, Marta Flores-Gómez, Amel Moh-Ahmed, Z. Díaz-Cabiale.

Instituto de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga.

Major depression is the largest contributor to global disability by years lived with disability. Selective serotonergic reuptake inhibitors, including fluoxetine (FLX), are the most commonly used antidepressant for the treatment of major depression. However, they are effective for remission in only 30% of patients. Recently, we observed that the N-terminal fragment of Galanin [GAL(1-15)] enhanced the antidepressant effects of FLX in naïve animals.

In this work, we have analyzed in an animal model of depression, the olfactory bulbectomy (OBX) rats, the effect of GAL(1-15) on FLX-mediated responses in the forced swimming test (FST) and the sucrose preference test (SPT), tests related with despair and anhedonic behaviours. We have also studied the corticosterone levels in OBX rats after the coadministration of GAL(1-15)+FLX.

Groups of rats received a subchronic pattern of FLX(10mg/Kg) alone or in combination with GAL(1-15)(1nmol) 15min before the tests. Blood samples for corticosterone assay were collected 1h after the treatments. One-way ANOVA followed by Fisher's least significant difference test was used.

Our results show that GAL(1-15) decreases the immobility time by 50% ( $p < 0.05$ ) and increases the swimming time by 30% ( $p < 0.01$ ) compared with FLX in the FST, and in the SPT reversed the effects of the OBX procedure increasing the sucrose intake ( $p < 0.05$ ) and preference ( $p < 0.05$ ). The coadministration of GAL(1-15)(1nmol)+FLX(10mg/kg) also reduced the OBX-increased corticosterone levels by approximately 50% ( $p < 0.05$ ).

In conclusion, these novelty results suggest using GAL(1-15) in combination with FLX as a novel strategy for treating depression.

Funding: Spanish Science Ministry (PID2020-114392RB-I00); (PCD2021-121566-100); Junta Andalucía (P20\_00026).



## **Galanin N-terminal fragment (1-15) as a novel strategy to reduce context-induced alcohol relapse in rats.**

M. Flores-Gómez<sup>1</sup>, N. Cantero-García<sup>1</sup>, A. Flores-Burgess<sup>1</sup>, J.P Pineda-Gómez<sup>1</sup>, Amel Moh-Ahmed<sup>1</sup>, Z. Díaz-Cabiale<sup>1</sup>, C. Millón<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> University of Malaga, Biomedical Research Institute of Malaga, Faculty of Medicine, Malaga, Spain.

Alcohol Use Disorder (AUD) is a highly prevalent disorder characterized by an inability to stop/control alcohol use. Another factor is that most alcohol abuse patients relapse quickly being the main trigger of the context. Nowadays, AUD treatment is limited due to the low efficacy of the current medication. We discovered that the Galanin N-terminal fragment 1-15 [GAL(1-15)], shows a differential role in several central functions, including depression and alcohol intake. In addition, our recent studies show that GAL(1-15) decreased alcohol-seeking behavior in a self-administration model alongside the preference and alcohol consumption in a voluntary alcohol intake model in rats. To investigate the role of GAL(1-15) on context-induced alcohol relapse, we used self-administration in the ABA relapse model. We have also studied the degree of motivation for alcohol after administering GAL(1-15) through a breaking point test in a Progressive Ratio schedule (PR). Male SD rats were trained to self-administer 10% alcohol under fixed-ratio FR1 in context A. After 24 days, context extinction was carried out by removing all consequences of the lever press (context B), achieving extinction criterion by day 13. The relapse reacquisition model was then carried out and the conditions associated with context A were introduced into the self-administration boxes. GAL(1-15) 3nmol or vehicle were administered icv 15 min before the alcohol self-administration test. To evaluate alcohol motivation, another set of SD rats were trained to self-administer 10% alcohol under FR1 for three weeks and then under FR3 for five weeks in the self-administration boxes. GAL(1-15) 3nmol or vehicle were administered icv 15 min before the on-hour PR schedule test. In the alcohol self-administration (context A), animals exhibited a consistent number of 10% ethanol lever presses during the FR1 operant response phase. During the extinction period (context B), the pressing for the active lever progressively decreased until reaching a pressing percentage of less than 20% on day 13, at which point the behavior was considered extinguished. After context-induced reset (context A), GAL(1-15) 3nmol reduced the response on the active lever compared with the control animals in alcoholic relapse ( $p < 0.05$ ). Moreover, GAL(1-15) 3nmol, and aCSF, increased active lever presses in the alcohol self-administration test compared to the extinction group ( $p < 0.001$ ). In addition, GAL(1-15) 3nmol reduced the number of the active lever ( $p < 0.05$ ) during the PR session and displayed a lower breaking point ( $p < 0.05$ ) compared with control animals. Student t-test and one-way ANOVA followed by Fisher's least significant difference test were used. Our results indicate that GAL(1-15) shows the ability to reduce context-induced alcohol relapse, in addition to inducing a reduction in alcohol motivation in a PR schedule. This expands the usage profile in AUD treatment and opens up the possibility of using GAL(1-15) as a novel pharmacological strategy in AUD.



## **Evaluation of virally inactivated human platelet lysates as a supplement for culture media in manufacturing cell-based medicinal products.**

Constanza P<sup>1</sup>, Napolitano, Matias I. Conesa<sup>1</sup>, Jesús Chaparro García<sup>2</sup>, Rafael Maldonado<sup>2</sup>, Leonor Santos Ruiz<sup>3</sup>, Antonio Rodríguez Acosta<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Máster en Biotecnología Avanzada, Universidad Internacional de Andalucía, Sevilla, Spain.

<sup>2</sup> ECAI, Unidad de Producción Celular, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma BIONAND, Málaga, Spain.

<sup>3</sup> Departamento de Biología Molecular, Genética y Fisiología, Universidad de Málaga, Málaga, Spain.

**Background & Aim:** Human Platelet Lysate (hPL) is widely used as supplement for cell culture media, such as mesenchymal stromal cells (MSC), in manufacturing advanced therapy medicinal products due to its low immunogenicity and essential bioactive factors for cell growth. However, it may be contaminated with adventitious agents, so it should be virally inactivated and manufactured according to Ph. Eur. 5.2.12. This study aimed to compare the safety, identity and suitability for growth promotion of several commercial hPL for its use in manufacturing cell-based medicinal products.

**Methods, Results & Conclusion:** A validation study was conducted with four commercially available hPL: MultiPL'100i (Macopharma), PLTGold®-GI (Sartorius), nLiven PR™ (Sexton Biotechnologies), and PL4\*. For this purpose, three batches of previously cryopreserved adipose-derived MSC were evaluated. MSC were thawed and cultured under identical conditions (2000 cells/cm) using  $\alpha$ -MEM with Glutamax supplemented with 5% virally inactivated hPL, gentamicin (1.25 IU/ml) and, if necessary, sodium heparin (0.6 IU/ml). A cell culture medium change was performed 72 hours after seeding and cells were expanded for 7 days. The experimental design is outlined in Figure 1. Critical parameters for safety and identity of the active substances were assessed. Additionally, relevant features such as cell morphology in culture, cell viability and doublings obtained after expansion were considered.

All four hPL met the established acceptance criteria for safety (sterility and Mycoplasma tests) and identity (cell adherence, phenotype characterization and trilineage differentiation established by the ISCT). In all cases, MSC displayed the characteristic spindle-shaped morphology and maintained a viability above 94.0%. The average cell doublings obtained at day 7 were 3.0 for MultiPL'100i and nLiven PR™, and 2.2 for PLTGold®-GI and PL4 (Figure 2).

All evaluated hPL met safety and identity criteria, supporting their use as supplement in culture media for manufacturing cell-based medicinal products. Given that the studied parameters do not show significant differences in yield results, the final assessment should consider applicable aspects such as supplier's qualification or cost-effectiveness ratio.

\*Product under development. The manufacturer does not consent the use of the product name.

## Atención Farmacéutica

### Atención farmacéutica en pacientes ostomizados.

Nuria García-Agua Soler, Tamara Panadero Rodríguez, Alberto Barrionuevo Torres, Ana C Montesinos Gálvez (en nombre de Grupo EPA-Ostomía-Andalucía).

Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga, Spain.

**Objetivo.** Se analiza el alcance que la atención farmacéutica (AF) supone en pacientes ostomizados incluyendo el análisis de disponibilidad a pagar por el paciente en caso de recibir ayuda en la farmacia comunitaria (FC). **Material y Método.** Estudio observacional de tipo transversal descriptivo. El estudio fue realizado en hospitales andaluces donde está implantado el modelo EPA. Muestra aleatoria de 146 individuos. **Resultados.** Respecto a la AF recibida la puntuación de experiencia global fue de 3,93 (DE: 0,91). Más del 58,3% de los pacientes opinaron que en la FC no reciben ayuda adecuada sobre complicaciones y necesidades (incluyendo recomendaciones dietéticas – 68,4%), debido a 2 causas: falta de tiempo y de conocimiento. El 27,2% de los pacientes estarían dispuestos a pagar por recibir atención e información adecuada entre 5-10€ por consulta, el 9,2% entre 10-15€, el 8,1% entre 15-20€ y el 8,1% más de 20€. La media de la disponibilidad a pagar es de 6,22€ por consulta (DE: 6,9). **Conclusión.** Una AF de calidad es necesaria y debe servir para generar evidencia para implementar y evaluar la longitudinalidad del proceso en ostomía.

## **Evaluación inicial sobre el uso de anulaciones cautelares en las oficinas de farmacia de Andalucía.**

Francisco Criado Martínez, Belén Mantilla De Los Ríos Alonso, Desireé Torres Ortega, Nuria García-Agua Soler.

Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga, Spain.

**Objetivo.** Establecer el ratio de Anulaciones Cautelares realizadas en las Farmacias Comunitarias (FC) andaluzas. **Metodología.** Se ha realizado un estudio observacional. Se obtuvieron los datos relativos a las Anulaciones Cautelares en las FC así como su estado de confirmación. **Resultados.** Más del 90% son aceptadas por tiempo de no respuesta del prescriptor. El ratio de Anulación Cautelar es de 7,5, siendo Granada la provincia con un mayor ratio y Sevilla la que menos. **Conclusiones.** El módulo de Anulaciones Cautelares está siendo infrautilizado tanto por las FC como por los prescriptores. Es necesario mejorar el uso de esta herramienta para el beneficio del paciente.



XIV Reunión de  
Jóvenes Farmacólogos  
de Andalucía  
Universidad de Málaga

# Thesis Talk

## **Organelle-Molecular Mechanisms of Muscle Non-Shivering Thermogenesis in Response to Melatonin in Obese Diabetic ZDF Rats**

Doctorando: **Diego Salagre Simón.**

Department of Pharmacology, BioHealth Institute, and Neurosciences Institute “Federico Olóriz”, CIBM, School of Medicine, University of Granada, Spain

### Resumen CV:

Diego Salagre, bachelor's degree in Biochemistry at the University of Granada in 2019, and master's degree in Translational Research and Personalized Medicine at the University of Granada in 2020. Currently performing PhD in Biomedicine at the University of Granada, Spain. During the last 5 years, he has published 6 original articles in Q1 and 1 original article in d1, of which he is the first author in 3 of them including the d1 article (48 total citations). He is part of a multidisciplinary-international research team headed by Dr. Ahmad Agil and called MelDiabetesLab "Thermogenic tissues as a promising therapeutic target for diabetes and its complication: the role of melatonin/others". He takes part as researcher in a national research project. Our papers concerning the pioneers' demonstration of melatonin activating beige & brown adipose tissue & its role in obesity (2013 & 2018), being confirmed by groups throughout the world. Also observed that melatonin recovers the diabetes complications such as hepatic steatosis (2015) and diabetic nephropathy (2020 and 2021), modulating the mitochondrial [2015, 2020] and endoplasmic reticulum (2021) function. Last publications in skeletal muscle (SKM) concerning the effect of melatonin activating SKM thermogenesis by SERCA-SLN uncoupling, and ameliorating mitochondrial function, SKM structure, and oxidative capacity are also internationally pioneering, being in the top 5% of all research outputs scored by Altmetric. Our research team has extensive experience in the design and testing of active molecules in experimental rodent models of diabetes. With ability to measure markers of: obesity, thermogenesis, metabolic-systemic biomarkers of stress and meta-inflammation, as well as mitochondrial function and respirometry.

In addition, he has participated in numerous congresses including “Reunión de Jóvenes Farmacólogos de Andalucía” being awarded in the last 2 editions as best oral communication. He has also experience in science communication with his “a capella” barber shop scientific quartet “Barber’s Science” with which he has a show of scientific communication to unspecialized public combined with music and humor. He was being awarded by the University of Granada as Best Scientific Communicator of the University of Granada in 2021 because of his activity in Barber’s Science. Also, he divulged his line of research in other media with several interviews in newspapers and in science communication TV programs such as ConCiencia (Canal Sur) and social TV programs such as Boom and Got Talent. Recently, he was awarded by the University of Granada in collaboration with the University Members of the Coimbra Group as the first prize winner of the 3 Minutes Thesis Competition 2023/24 edition for his talk entitled “I have a dream”.

### Resumen Proyecto de Tesis:

Diabesity is the combination of obesity and type 2 diabetes. It is increasingly prevalent in our society regardless of economic class and is expected to continue rising in the coming years as there are no effective therapies. It is caused by an imbalance between energy intake and expenditure which produces ectopic and visceral fat accumulation.

Muscle is a heterogeneous organ composed of glycolytic, oxidative, and mixed muscle fibers, representing over 50% of an individual's total weight. Furthermore, obese patients tend to be more sedentary, which, along with the deterioration of muscle function, leads to loss muscle fiber structure and a decline in their oxidative capacity, affecting even muscle power, strength, and mass (sarcopenia). This is largely due to an increase in organellar (mitochondrial and endoplasmic reticulum - ER) damage and a loss of organellar function.

Melatonin is a hormone produced by the pineal gland at night, and also locally in other tissues. In addition to regulating circadian rhythms, it has antioxidant, anti-inflammatory, and energy balance-regulating effects. In line with these effects, our group has demonstrated that chronic oral administration of melatonin (10 mg/kg/day) reduces weight gain by 12% in Zucker obese-diabetic (ZDF) rats, improving their dysmetabolic profile through an increase in brown adipose tissue mass and function and the induction of thermogenic "beige" adipocytes, increasing the expression of Uncoupling Protein 1 without altering intake or locomotor activity. However, the small proportion of thermogenic adipose tissue (0.2% of body weight) does not explain the reduction in body weight caused by melatonin, so it must activate another non-shivering thermogenic mechanism (NST), such as the uncoupling of the sarco/endoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase (SERCA) pump induced by sarcolipin (SLN) in skeletal muscle, increasing caloric expenditure. This also induces a transient increase in intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  levels, which is transported into the mitochondria, inducing the expression of oxidative and mitochondrial biogenesis thermogenic genes, via  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulin/CaMKII/AMPK/PGC-1 $\alpha$  or the  $\text{Ca}^{2+}$ -calcineurin-RCAN1/CaMKII/NFAT/MEF2/Myosin axis, leading to the transdifferentiation of muscle fibers.

Also, studies from our group showed a restorative effect on mitochondrial and ER dysfunction of melatonin in the liver and kidney in ZDF rats, reducing the organellar stress and apoptotic signals in obese diabetic rats.

The objective of this thesis project is to evaluate the effects of melatonin on the SKM NST regulated by SERCA-SLN uncoupling in ZDF rats, by measuring muscle thermogenic activity, intracellular calcium homeostasis, and activation of fiber transdifferentiation to more oxidative phenotypes, organelle function (mitochondrial and ER), and stress-mediated apoptotic signals.

## **Modulación del estado REDOX celular en un contexto endotelial y tumoral: Estudios in vitro e in vivo**

Doctorando: **Joel David Postigua García.**

Directores: Miguel Ángel Medina Torres, Manuel Bernal Muñoz.

Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Andalucía Tech, 29071 Málaga, Spain.

Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina, IBIMA Plataforma BIONAND, 29590 Málaga, Spain.

### Resumen CV:

Formación Académica:

Grado en Biología, Universidad de Extremadura (2021).

Máster en Biología Celular y Molecular, Universidad de Málaga (2023).

Experiencia en Investigación:

Trabajo de Fin de Grado (TFG): Experiencia en cultivos celulares y técnicas moleculares en levaduras, incluyendo transformación por electroporación, PCR, Western blot, marcaje de proteínas con fluorescencia y microscopía de fluorescencia.

Trabajo de Fin de Máster (TFM): Caracterización de actividades antioxidantes de compuestos derivados del aceite de oliva. Uso de cultivos celulares y técnicas avanzadas como High Content Screening en la plataforma Operetta.

Investigación Actual: Desarrollo de tesis doctoral sobre la modulación del estado REDOX celular en modelos in vitro (células endoteliales y tumorales) e in vivo (ratones) utilizando compuestos naturales.

Méritos:

Publicaciones: Coautor en artículo científico.

Marrero, A.D.; Castilla, L.; Bernal, M.; Manrique, I.; Postigua-García, J.D.; Moya-Utrera, F.; Porrás-Alcalá, C.; Espartero, J.L.; Sarabia, F.; Quesada, A.R.; et al. Inhibition of Endothelial Inflammatory Response by HT-C6, a Hydroxytyrosol Alkyl Ether Derivative. *Antioxidants* 2023, 12, 1513. <https://doi.org/10.3390/antiox12081513> Decil 1 IF=7.0

Congresos: Presentación oral y póster en congresos nacionales e internacionales.

Proyectos Científicos: Participación en proyecto financiado por la Junta de Andalucía sobre cáncer de mama triple-negativo.

### Resumen Proyecto de Tesis:

El microambiente tumoral es un sistema complejo en el cual la interacción de redes de señalización celular, procesos metabólicos y reacciones químicas resultan ser esenciales para la progresión del cáncer. Analizar la dinámica celular en este contexto es crucial para entender cómo mecanismos biológicos como el balance redox y la autofagia contribuyen a la viabilidad celular, lo que podría guiar el diseño de terapias dirigidas (1).

Los compuestos naturales, especialmente los fitoquímicos, han despertado un gran interés por sus propiedades quimioterapéuticas y coadyuvantes. Estos compuestos, presentes en alimentos vegetales y plantas como la berberina, la curcumina, las catequinas, la quercetina, el resveratrol y el sulforafano, han mostrado eficacia en estudios preclínicos contra el cáncer (2,3). El balance redox en el microambiente tumoral es un aspecto crítico que influye en la progresión del cáncer. Las especies reactivas del oxígeno (ROS) y del nitrógeno (RNS) son moléculas altamente reactivas que juegan roles distintos pero interconectados en este proceso. Las ROS,



aunque pueden promover la proliferación celular, en exceso causan daño al ADN, proteínas y lípidos, favoreciendo la carcinogénesis. Las células tumorales han desarrollado mecanismos para tolerar niveles elevados de ROS mediante enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa y la catalasa. Las RNS, como el óxido nítrico (NO) y el peroxinitrito (ONOO-), están implicadas en la regulación de la angiogénesis, crucial para el crecimiento tumoral al proporcionar nutrientes y oxígeno a las células cancerosas (4,5).

La autofagia desempeña un papel dual en el cáncer. En condiciones hostiles, las células tumorales recurren a la autofagia para sobrevivir, adaptándose a la falta de nutrientes y oxígeno. Sin embargo, la autofagia también puede ser un arma de doble filo; su inhibición selectiva podría limitar la supervivencia tumoral sin afectar negativamente a las células endoteliales, que también activan o inhiben los procesos de autofagia y angiogénesis (6,7).

Este estudio se centra en explorar la dinámica del estrés oxidativo y nitrosativo, así como la autofagia en células tumorales y endoteliales, destacando la necesidad de un equilibrio preciso para promover la eliminación selectiva de las células tumorales sin afectar adversamente las células circundantes del tumor. La comprensión detallada de estos procesos es crucial para evaluar el impacto de los compuestos naturales en el microambiente tumoral, potencialmente orientados al desarrollo de terapias dirigidas. Además de los estudios *in vitro* con cocultivos, se considera fundamental explorar estas dinámicas en modelos murinos para validar y consolidar los hallazgos, estableciendo así una base robusta para posibles aplicaciones clínicas futuras.

#### Bibliografía:

- 1.Khan, S. U., Fatima, K., Aisha, S., Hamza, B. & Malik, F. Redox balance and autophagy regulation in cancer progression and their therapeutic perspective. *Medical Oncology* vol. 40 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01871-0> (2023).
- 2.Marrero, A. D., Quesada, A. R., Martínez-Poveda, B. & Medina, M. Á. Anti-Cancer, Anti-Angiogenic, and Anti-Atherogenic Potential of Key Phenolic Compounds from Virgin Olive Oil. *Nutrients* vol. 16 Preprint at <https://doi.org/10.3390/nu16091283> (2024).
- 3.Sauter, E. R. Cancer prevention and treatment using combination therapy with natural compounds. *Expert Review of Clinical Pharmacology* vol. 13 265–285 Preprint at <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1738218> (2020).
- 4.Moloney, J. N. & Cotter, T. G. ROS signalling in the biology of cancer. *Seminars in Cell and Developmental Biology* vol. 80 50–64
- 5.Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M. & Mazur, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions* vol. 160 1–40
- 6.Levy, J. M. M., Towers, C. G. & Thorburn, A. Targeting autophagy in cancer. *Nature Reviews Cancer* vol. 17 528–542.
- 7.Debnath, J., Gammoh, N. & Ryan, K. M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* vol. 24 560–575.

## **Efectividad de la asociación aceite de oliva virgen extra - ácido acetilsalicílico VS ácido acetilsalicílico cada 12 horas sobre la resistencia al tratamiento antiagregante en pacientes con diabetes mellitus tipo II**

Doctorando: **Laura Ortega Hombrados.**

Directores: José Antonio González Correa, José Pedro de la Cruz Cortés. Tutora: Noelia Moreno Morales.

Departamento de Farmacología y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España.

Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina, IBIMA Plataforma BIONAND, 29590 Málaga, España.

### Resumen CV:

Graduada en Fisioterapia por la Universidad de Málaga (UMA), y con Máster Universitario en Nuevas Tendencias en Investigación en Ciencias de la Salud por la Universidad de Málaga.

Comencé mi carrera investigadora en el Departamento de Farmacología y Pediatría de la Universidad de Málaga con una beca competitiva del Ministerio para la colaboración en dicho departamento. Posteriormente realicé mi TFM en el Departamento de Farmacología, dirigido por Prof José Antonio González Correa, en el grupo A07 Investigación Traslacional en Enfermedad Cardiovascular (IBIMA plataforma BIONAD) CTS655, al cual pertenezco desde entonces. Durante ese período pude colaborar activamente en las investigaciones, mediante la planificación experimental, procesamiento de muestras, búsqueda bibliográfica y establecimiento de conclusiones, todo lo que me llevó a adquirir experiencia y profesionalidad en labores de investigación. En el año 2022, fui beneficiaria de una beca predoctoral (financiada por la Junta de Andalucía) en la Universidad de Málaga. Actualmente estoy matriculada en el programa de Doctorado de Ciencias de la Salud, y para la realización de dicha tesis (dirigida por los Profes. José Antonio González Correa y José Pedro de la Cruz Cortés) obtuve el título homologado de “Experimentación, bienestar y protección animal en investigación y docencia. Funciones a, b y c (cuidado, eutanasia y realización de procedimientos) para roedores y peces”, y del que dispongo certificado de capacitación. Además, cursé durante 2023 el V Experto Universitario en Dietoterapia (UMA). Durante este 2 periodo hasta la actualidad publicamos siete artículos (cuatro de ellos en Q1) fruto de la investigación clínica y básica en enfermedades cardiovasculares, uno de ellos como primera autora. He asistido, además, a diversos congresos científicos, en los que he participado activamente. En el último trimestre del año 2023 realicé una estancia internacional en la Universidad Autónoma de San Luis de Potosí (México), en la que desarrollé aspectos de mi tesis doctoral, participé en congresos e impartí docencia en el área de farmacología en fisioterapia.

## Resumen Proyecto de Tesis:

### Introducción:

Un porcentaje de pacientes con diabetes tipo 2 (5-60%) presenta una menor respuesta al tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico, hecho que puede condicionar un incremento en la incidencia de eventos cardiovasculares. Uno de los principales mecanismos implicados en la menor respuesta al ácido acetilsalicílico se relaciona con cambios en su farmacocinética, evitable en algunos casos con la administración del fármaco dos veces al día. Sin embargo, la evidencia científica más reciente, relaciona de forma directa el incremento en el estrés oxidativo con la menor respuesta al tratamiento con ácido acetilsalicílico en pacientes con diabetes.

Objetivo general: Valorar la efectividad de la asociación de aceite de oliva virgen extra y ácido acetilsalicílico (AAS) frente a un cambio en la frecuencia de administración de AAS en pacientes con diabetes tipo 2 que presentan menor respuesta al tratamiento antiagregante.

### Metodología:

El estudio se realizará en dos fases. En la primera se identificará la prevalencia de resistencia al tratamiento antiagregante con AAS en pacientes con diabetes tipo 2. Posteriormente, se realizará un ensayo clínico, multicéntrico, controlado, con grupos paralelos y simple ciego.

Como variable principal de resultado (primera fase) se ha valorado la respuesta al tratamiento antiagregante mediante una determinación con la metodología PFA-100.

Asimismo, hemos valorado qué posibilidad tendría de ser revertida esa falta de respuesta al tratamiento antiagregante. Para ello, se realizó un estudio in vitro en el cual se incubaba una muestra de sangre del sujeto con concentraciones crecientes de ácido acetilsalicílico (AAS). Esta prueba se realiza siguiendo la metodología de valoración de la antiagregación mediante agregometría por impedancia eléctrica.

### Resultados:

La prevalencia de falta de respuesta en la población analizada (n=320) fue del 60%. Además, hemos evidenciado que la diabetes mellitus actúa como un factor independiente sobre la falta de respuesta, dado que la prevalencia fue de 72,4% vs. 54,5% en pacientes no diabéticos.

En las muestras de sangre de los pacientes con diabetes, la reversibilidad de la falta de respuesta fue significativamente menor (3,5% de las muestras de pacientes diabéticos frente a 18% de las muestras de pacientes no diabéticos).

## **Circular Food for a healthy aging through the production of new technofunctional ingredients from by-products of the olive industry (ALCESTO)**

Doctorando: **Luna Barrera Chamorro.**

Department of Medical Biochemistry and Molecular Biology, and Immunology, School of Medicine, University of Seville.

Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBiS / Hospital Universitario Virgen del Rocío / CSIC / Universidad de Sevilla.

### Resumen CV:

Since 2023, Luna Barrera Chamorro is PhD Student (FPI grant) in the Laboratory of Immunonutrition and Immunometabolism (PAIDI CTS1074) at the Dept. Medical Biochemistry and Molecular Biology and Immunology (School of Medicine), University of Seville. Currently, she is working on her thesis entitled “Circular Food for a healthy aging through the production of new technofunctional ingredients from by-products of the olive industry (ALCESTO)”, funded in the framework of circular economy in the olive industry (TED2021-130521A-I00).

During the 2023/2024 academic year, she participated in various training activities, including presenting a poster at the "XX IBiS RESEARCHERS FORUM" - Metabolism in Health and Disease, being a member of the organizing committee for the 1st International Conference on Nutritional Biochemistry and Immunology, and delivering an oral presentation at the same conference. Additionally, she engaged in scientific outreach activities, such as collaborating at the stand for the 2024 Science Fair, participating in the “Science in Your Backpack” program at primary and secondary schools, and giving a guest lecture in the MIS DEFENSAS: MI-ARMA series.

In 2021, Luna Barrera Chamorro holds a Bachelor’s Degree in Pharmacy from the University of Seville. Her desire to learn led her to participate in competitions during her degree, where she won several awards, and in 2019 she completed a 200 hours internship at the Regulatory Council of Condado de Huelva. During these practices, she learned how to perform proper quality control using analytical equipment and instrumentation.

During the last three years of the degree, she was a collaborating student, in 2019 in the Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and during 2020-2021 in the BIO-113 group, Department of Biochemistry and Molecular Biology (Faculty of Pharmacy, University of Seville). In addition, in 2021 she received the Research Initiation Grant from the University of Seville, with which she developed the project "Characterization of the neurogenesis of the CX3CR-Casp3 model", which she presented as a Final Degree Project, with which I obtained the mention of "with honors".

In 2022, Luna Barrera Chamorro studied the Official Master's Degree in Molecular Biology Applied to Biotechnology Companies at the University of Granada. I did the Master's Internship and the Master's Thesis at Pfizer - University of Granada - Junta de Andalucía Center for Genomics and Oncology Research (GenYo), where I studied the functionality of the somatic retrotransposition of the mobile element LINE in the zebrafish model by using behavioral tests.

### Resumen Proyecto de Tesis:

This circular economy project aims to valorize byproducts from the olive oil industry, specifically olive pomace and wastewater, by generating innovative and sustainable food ingredients with high added value. These ingredients, rich in neuroprotective peptides, are intended to be used as dietary supplements for patients with neurodegenerative diseases. The project is structured around three specific objectives that ensure the achievement of the general objective, demonstrating the safety, efficacy, and bioactivity of the generated products.

#### Objective 1: Waste Minimization

This objective aims to obtain, characterize, and optimize safe and techno-functional pectic and phenolic bioactive compounds from olive oil industry byproducts. Olive pomace and wastewater samples will be provided by Oleícola ELAIA S.A., to study the influence of fruit maturity. A physicochemical characterization of the byproducts will be conducted. The extraction and characterization of pectins and phenolics will follow optimized methods, including glycomic studies and *in vitro* biological activity assays to evaluate their capacity to inhibit enzymes involved in neuroinflammation and their antioxidant activity.

#### Objective 2: Byproduct Valorization

This objective involves studying the *in vitro* bioaccessibility, bioavailability, and neuroavailability of the obtained pectic and phenolic compounds, using cellular models of intestinal absorption and blood-brain barrier (BBB). A transwell model with CACO-2 cells will be used for intestinal absorption and HBEC-5i cells for the BBB. The permeability and biological effect of the compounds will be assessed, as well as their capacity to reach the central nervous system (CNS) and their neuroprotective effect on the activation of human microglia using the HMC3 cell line. The activity of the compounds will be analyzed using flow cytometry, western blot, ELISA, and RT-qPCR techniques. Bioactive compounds that metabolize and are capable of crossing the BBB will be identified using ultra-high-performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry (UHPLC-MS).

#### Objective 3: Circular Nutrition and Healthy Aging

This objective will study the *in vivo* safety and neuroprotection of the compounds in preclinical models of Alzheimer's disease. Male C57BL/6J mice will be used, divided into experimental groups fed standard diets, some supplemented with pectins. Behavioral tests and immunohistochemical analyses will be performed to evaluate neuroprotection, and the gene and protein expression of neuroinflammatory cytokines will be analyzed using RT-qPCR, flow cytometry, western blot, and ELISA.

This innovative approach not only contributes to the minimization of agro-industrial waste but also provides sustainable and high-value-added solutions for human health, enhancing the use of byproducts as valuable resources in the fight against neurodegenerative diseases.

## **Identificación de biomarcadores y estrategias nutribiómicas en la terapia del cáncer colorrectal**

Doctorando: **María Jesús Rodríguez Sojo.**

Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada.

Centro de Investigación Biomédica (CIBM), UGR.

Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs. granada), Universidad de Granada.

### Resumen CV:

Graduada en Biología por la Universidad de Málaga (2018). Durante mis años de estudio, realicé varios cursos complementarios a mi formación académica que me permitieron aumentar mis conocimientos, como «Recursos de información en Ciencias (2ª ed)» y asistí a debates científicos como «Edición del genoma humano con CRISPR. Posibilidades y límites». Posteriormente, en 2019 empecé mi formación investigadora en el grupo del Dr. Julio Gálvez Peralta y realicé el curso para la obtención del Certificado de capacitación animal en las funciones A (Cuidado), B (Eutanasia) y C (Realización de procedimientos). Todo ello me permite realizar presentar trabajos a diferentes reuniones, workshop y congresos científicos, obteniendo varios premios como co-autora: Premio a la mejor comunicación oral sobre usos clínicos en el XIV Workshop Sociedad española de microbiota, probióticos y prebióticos (SEMiPyP), premio a las tres mejores comunicaciones orales breves en el LXXX Sociedad Española de Patología Digestiva etc. Además, en julio de 2020, terminé el Máster en Investigación y Avances en Microbiología de la UGR, y en el que realicé mi Trabajo de Fin de Máster en el Departamento de Farmacología, bajo la dirección de la Dra. Alba Rodríguez Nogales, en la línea de investigación denominada «Evaluación de la capacidad inmunomoduladora de vesículas extracelulares de organismos probióticos». Actualmente estoy realizando mi tesis doctoral en Biomedicina, con un contrato predoctoral iPFIS financiado por el ISC III (IFI21/00030), bajo la codirección de Alba Rodríguez Nogales y María Elena Rodríguez Cabezas en el Departamento de Farmacología de la UGR. Además, imparto docencia en las asignaturas de Farmacognosia (Grado Farmacia), Farmacología (Grado Enfermería) y Farmacología Molecular (Grado Bioquímica), así como codirijo varios Trabajos de Fin de Grado. También he participado en diversos trabajos científicos que han culminado en publicaciones en revistas de alto impacto, el último: The Prebiotic Effects of an Extract with Antioxidant Properties from Morus alba L. Contribute to Ameliorate High-Fat Diet-Induced Obesity in Mice (2023-Antioxidant). Además, he sido tutora profesional de alumnos/as en prácticas en la categoría de Formación Profesional en los ciclos Formativos en Cultivos Celulares, en Laboratorio Clínico y Biomédico y en Histología Patológica.

### Resumen Proyecto de Tesis:

Uno de los mayores problemas de salud pública en países desarrollados es el cáncer, con una tendencia creciente en los últimos años. Según la OMS (febrero de 2024), se prevén 35 millones de nuevos casos de cáncer en 2050, un 77 % más que en 2022. El cáncer de colon es el tercer tipo más común y la segunda causa de muerte por cáncer en



España. El riesgo aumenta con la edad, comida ultraprocesada, sedentarismo, obesidad, tabaco y alcohol.

Un artículo publicado en Nature en 2017 indica que la dieta mediterránea (MD) tiene una relación inversa con el riesgo de padecer cáncer de colon. La MD rica en antioxidantes, folatos y flavonoides, se asocia con un menor riesgo de cáncer de colon. Alimentos como la cebolla y el ajo, fundamentales en la MD, contienen Propil Propano Tiosulfato (PTSO), que ha demostrado beneficios para la obesidad y enfermedad inflamatorias intestinal (EII) en estudios preclínicos.

El microbioma intestinal es clave en la terapia personalizada del cáncer colorrectal (CCR). La disbiosis puede dañar la barrera de la mucosa intestinal, causando inflamación crónica y carcinogénesis. Bacterias como Escherichia coli y Bacteroides fragilis se asocian con inflamación crónica, aumentando el riesgo de CCR.

En los últimos años, nuestro grupo de investigación se ha centrado en la acción prebiótica e inmunomoduladora del PTSO en el cáncer colorrectal, obteniéndose resultados verdaderamente prometedores. El objetivo general de esta tesis es encontrar mecanismos beneficiosos del PTSO y su posible efecto protector frente al cáncer colorrectal.

Así pues, las principales hipótesis de esta investigación fueron:

- 1) El microbioma puede predecir la respuesta al tratamiento del CCR.
- 2) Restaurar la microbiota alterada es una estrategia terapéutica viable en CCR.
- 3) Nutribiómicos naturales como el PTSO pueden fortalecer la respuesta inmune contra las células tumorales.

Por ello, esta tesis doctoral busca identificar biomarcadores y estrategias nutribiómicas en el CCR con estos objetivos específicos: 1) Analizar el microbioma intestinal y su relación con el estadio del CCR. 2) Estudiar el impacto de compuestos nutraceuticos e inmunomoduladores como el PTSO en tejido quirúrgico procedente de pacientes e in vitro. 3) Examinar el microentorno celular de adenocarcinomas colorrectales y evaluar el impacto del PTSO en estos entornos 4) Determinar biomarcadores pronósticos mediante análisis de parámetros inmunológicos y del microbioma.

Resultados obtenidos hasta el momento:

-El PTSO tiene efecto antitumoral in vitro sobre rutas de proliferación y apoptosis en células tumorales de cáncer de colon.

-El PTSO tiene efecto inmunomodulador in vivo en un modelo de CAC en ratones: Disminuye el número y tamaño de los tumores, la inflamación macroscópica y la infiltración de neutrófilos y mastocitos en el colon. Aumenta las células CD3+ CD8+ en nódulos linfáticos de ratones con cáncer tratados con PTSO. Además, disminuye las células tumorales en el colon y muestra una fuerte acción prebiótica, con mayores cantidades de ácidos grasos de cadena corta y una diversidad microbiana similar a la de ratones sanos.

-El PTSO impacta en células inmunitarias humanas aisladas de sangre, disminuyendo la proliferación de células CD3+ CD4+.

-En un modelo preclínico humanizado de CCR, se reduce el crecimiento, peso y tamaño de los tumores tratados con PTSO-inmunoterapia.



## **Efecto del factor de crecimiento insulínico tipo II sobre el daño oxidativo y neuronal en modelos de la enfermedad de Parkinson**

Doctorando: **Nadia Valverde Moreno.**

Departamento de Farmacología y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga.

### Resumen CV:

Tras finalizar mis estudios en un Ciclo Formativo de Grado Superior en Salud Ambiental y realizar las prácticas correspondientes en Biosearch Life S.A. durante tres meses, además de concluir el Grado en Ciencias Ambientales y el Trabajo Fin de Grado experimental en el Instituto del Agua de Granada; en el año 2017 opté a un contrato del Sistema de Garantía Juvenil de Titulado Superior de apoyo a I+D+i durante un año en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de Málaga. Durante este contrato formalicé mi carrera investigadora principalmente en el ámbito de la biomedicina, con el estudio de los procesos biológicos asociados a trastornos mentales y enfermedades neurológicas, en colaboración activa con grupos de investigación nacionales e internacionales y financiada fundamentalmente a través de la concesión de proyectos de investigación obtenidos en convocatorias públicas. Durante este periodo junto al equipo de investigación publicamos el primer artículo científico en el que colaboro en la revista *Free radical biology & medicine*.

Durante 2019-2020 realicé un Máster en la Universidad de Málaga de Biología Molecular y Celular, tras el que fui contratada como ayudante de investigación asociada a un proyecto público de investigación durante un año, y en el que publicamos el siguiente artículo científico en la revista *Cells*. En 2020 obtengo un contrato por tiempo indefinido como Técnico Especialista de Laboratorio en el Departamento de Farmacología y Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, actividad que continúo desarrollando actualmente, donde sigo colaborando como investigadora, además de ser doctoranda en el Programa de Doctorado de Biomedicina en esta misma Facultad.

### Resumen Proyecto de Tesis:

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa crónica y progresiva que se caracteriza por el desarrollo de una sintomatología que repercute tanto en la capacidad motora del afectado, que se caracteriza por el desarrollo progresivo de síntomas motores como temblor en estado de reposo, rigidez muscular e inestabilidad postural; y síntomas no motores como trastornos del sueño o ansiedad.

Anatopatológicamente, la EP se caracteriza principalmente por una neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (SN) cerebral y por una agregación proteica intracelular de  $\alpha$ -sinucleína fibrilar y ubiquitinada en el cuerpo celular. Se cree que la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo generado por las neuronas dopaminérgicas desempeña un papel importante en la neurotoxicidad dopaminérgica. Asimismo, diversos estudios científicos, incluidos los de nuestro equipo de investigación apuntan a que factor de crecimiento insulínico tipo II, IGF-II, podría ejercer efectos neuroprotectores y antioxidantes, posiblemente gracias a la interacción con su receptor

específico rIGF-II. Por tanto, el objetivo principal de este trabajo es el estudio del efecto de la administración de IGF-II en dos modelos, uno celular y otro animal, de la EP basados en la administración de la neurotoxina MPTP en ratón o su metabolito activo MPP+ en células neuronales de SN. Así el estudio del modelo celular se centra en el análisis de los efectos de IGF-II en la supervivencia y neurodegeneración neuronal, los marcadores dopaminérgicos, la homeostasis mitocondrial, las vías intracelulares implicadas, además del papel de rIGF-II en los efectos obtenidos. En el modelo murino, se analiza su acción sobre la vía dopaminérgica, la astrogliosis y la neuroinflamación. Los resultados obtenidos muestran que IGF-II es capaz de evitar la muerte y neurodegeneración celular inducidos por MPP+ además de revertir los cambios morfológicos observados. También recupera los marcadores celulares asociados a la neurotransmisión dopaminérgica estudiados. A

nivel mitocondrial IGF-II induce una reducción del daño oxidativo con la recuperación de la actividad enzimática antioxidante, su funcionalidad y morfología. La vía intracelular antioxidante de NRF2 y algunas de sus enzimas dependientes, se recuperan al igual que la vía de mTOR tras la coadministración de IGF-II y MPP+. En el modelo murino, la administración de IGF-II bloquea la pérdida de coordinación motora y la reducción del auto-aseo inducido por el MPTP. Asimismo, IGF-II contrarresta el efecto neurodegenerativo y proinflamatorio del MPTP en la vía dopaminérgica nigroestriatal. Todos estos efectos podrían explicarse gracias al mantenimiento de la vía intracelular de NRF2, que aumentaría las defensas enzimáticas antioxidantes celulares, evitando el daño a nivel celular y más concretamente mitocondrial como se deduce de los resultados obtenidos. En conclusión, el tratamiento con IGF-II en un modelo celular y otro animal de EP, basados en la administración de MPP+ y MPTP respectivamente, es capaz de revertir el efecto nocivo de los neurotóxicos sobre las neuronas dopaminérgicas, principalmente gracias a la interacción con su receptor específico rIGF-II; pudiendo, esta molécula endógena, ser una potencial diana para el desarrollo de una herramienta terapéutica preventiva o paliativa antioxidante para el tratamiento de la EP.

## **Effect of the administration of the Galanin N-fragment (1-15) in alcohol use disorder in rats**

Doctorando: **Noelia Cantero García.**

Universidad de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Facultad de Medicina, Campus de Teatinos s/n, 29071 Málaga, Spain.

### Resumen CV:

Me gradué en Psicología por la Universidad de Málaga (UMA) en la promoción 2011-2015. En el año 2018 realicé el Máster en Salud Internacional en la UMA y en ese mismo año obtengo un contrato de forma competitiva como personal investigador en el Programa de Garantía Juvenil, Andalucía, UMA (2018-2019) y comienzo a formar parte del grupo de investigación dirigido por la Dr. Zaida Díaz Cabiale en el departamento de Fisiología Humana de la Facultad de Medicina de Málaga y es en este período donde inicio mis estudios de doctorado en el programa de Biomedicina. He obtenido distintos contratos de investigación con cargo a proyecto durante mis años de doctoranda que me ha permitido continuar con mi investigación. Además, cuento con la acreditación en experimentación animal por la Junta de Andalucía (2018). Durante mi tesis doctoral me he dedicado a estudiar el papel del fragmento de Galanina (1-15) así como su combinación con otros antidepresivos en el consumo de alcohol en ratas, especializándome en el modelo autoadministración de alcohol, así como en técnicas de procesamiento histológico, cirugía estereotáxica y otras pruebas de conducta animal. Durante mi período de formación predoctoral y con el propósito de realizar una tesis con mención internacional, he tenido la oportunidad de realizar una estancia de investigación de tres meses en el departamento de salud pública y medicina experimental de la Universidad de Camerino (Italia) bajo la dirección del Dr. Roberto Ciccocioppo, el cual tiene gran reconocimiento internacional en el área de la Neurociencia y las adicciones. En el año 2023, fui seleccionada para asistir a la FENS-Hertie Winter School: “Neuroscience of Mental Health” celebrada en Obergurgl, Austria (03/12-09/12), una semana dedicada a los avances científicos relacionados con la salud mental con profesionales especializados en el tema. Mi actividad investigadora se ve reflejada en la publicación de 5 artículos científicos en revistas internacionales (2019-2022), 2 publicaciones como primera autora que se encuentran en las primeras posiciones del área de farmacología. Mi actividad investigadora se ha difundido mediante comunicaciones a congresos, internacionales (8) y nacionales (7). He participado en 6 proyectos de investigación, de los cuales 3 han sido nacionales y siendo uno de ellos el Plan Nacional de Drogas (convocatoria 2022) y 3 autonómicos.

Además, he participado en actividades de divulgación organizadas por la UMA como la Noche europea de los investigadores y he difundido los resultados de mi investigación en la plataforma “the conversation” con un artículo de con gran difusión internacional (<https://theconversation.com/un-esperanzador-farmaco-podria-reducir-las-ganas-de-beber-alcohol-215898>). Cuento con un certificado de Cambrigde con nivel B2 de inglés.

### Resumen Proyecto de Tesis:

According to the World Health Organisation (WHO), alcohol consumption causes 2.5 million deaths each year in the world, with the European Union being the region with the highest consumption. In addition, alcohol binge drinking is increasingly practiced by adolescents and young adults worldwide. The 2019 coronavirus disease (COVID-19) and the mandatory isolation may be associated with increased alcohol use in the last years. Another relevant factor is that more than 50% of new patients with alcohol abuse relapse within three months being the main trigger the stressful events, the drug-associated cues and context, or the re-exposure to a small amount of alcohol. Moreover, pharmacotherapies have seen limited use in the treatment of Alcohol Use Disorder (AUD), partially due to the low efficacy of the medication. Therefore, it is essential to find new biological targets that could modulate alcohol consumption. The N-terminal fragment GAL(1–15) is a neuropeptide active in the central nervous system that participates in a number of functions. Specifically, our research group discovered that GAL(1–15) induces a substantial reduction in preference and voluntary alcohol consumption in rats. The general hypothesis of this project is that GAL(1-15), would be beneficial in the harmful consumption of alcohol, by modulating the reward system. Therefore, the study of the role of GAL(1-15) in alcoholism will lead to the establishment of new therapeutic targets for this serious health problem, as well as to the establishment of new diagnostic possibilities. The aim of the current project is to assess the role of GAL(1-15) in alcohol-seeking behaviour and alcohol relapse in rats using the alcohol self-administration, a widely accepted tool for studying drug-seeking motivated behaviour. In order to investigate the reward system in the effect of GAL(1-15) in alcohol seeking behaviour, we will analysed transcriptional changes involved in addition problems like the ventral tegmental area (VTA), accumbens nucleus (NAc) and prefrontal cortex on the mRNA expression. Our results demonstrated that the peripheral administration of GAL(1-15) strongly reduced alcohol-seeking behaviour in the operant model of alcohol self-administration and also in a motivation test (progressive ratio) indicating that GAL(1-15) caused a loss of motivational behaviour induced by the alcohol. Importantly, the reward system participates in the mechanism of GAL(1-15) behaviour-mediated actions since we observed changes in the additions-related brain areas. Notably, GAL(1-15) significantly reduced context-induced alcohol relapse, expanding the role of the use of GAL(1-15) in AUD. The ability of GAL(1-15) to reduce motivation for alcohol is important because motivational dysregulation is a hallmark of addiction. In conclusion, GAL(1-15) reduces the alcohol intake in the alcohol self-administration moreover showing a decrease of the context-induced alcohol relapse open up the possibility of using GAL(1-15) fragment as a novel pharmacological therapy strategy in AUD.

## **Epigenetics modifications in drug-induced liver injury**

Doctorando: **Romina Lorena de los Santos Fernández.**

Servicios de Aparato Digestivo y Farmacología Clínica, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA  
Plataforma BIONAND, Universidad de Málaga, Málaga, Spain.

### Resumen CV:

I own work experience as a clinical laboratory technician. During the past two years, I have embraced my thesis work with bioinformatic training courses in order to improve my analytical skills.

### Resumen Proyecto de Tesis:

Drug-induced liver injury (DILI) is a rare adverse event to drug treatments. There are two types of DILI: intrinsic and idiosyncratic. The first is predictable and dose-dependent, while the second is unpredictable and occurs at regular doses. DILI outcomes can range from mild liver enzyme elevation to liver failure, and it is the most common cause of acute liver failure (ALF) in the Western world. Nowadays, there is no gold standard for diagnosing DILI or susceptibility biomarkers that could help prevent it. This thesis focuses on gaining further insight into the epigenetic mechanisms regulating drug-induced liver injury and how environmental factors may interact with the host. A prospective genome-wide DNA methylation analysis on DILI patients and healthy controls has shown a differential CpG site methylation pattern between both groups. Also, gene set enrichment analysis has demonstrated that gene regions with the higher CpG site differential methylation are related to adaptative immune system activation and mostly involved in T-cell activation. It would be interesting to see if epigenetic marks can be used as liquid biopsy biomarker tools to diagnose DILI or in the identification of susceptibility patterns.



## CONVOCATORIA DE PREMIOS A LOS MEJORES TRABAJOS PRESENTADOS EN LA XIV REUNIÓN DE JÓVENES FARMACÓLOGOS DE ANDALUCÍA

Se otorgarán distinciones y premios para cada una de las categorías contempladas en el programa:

- Mejor/es presentaciones “Thesis-Talk” con la denominación  
*Premio Fundación Hefame (300 euros)*  
*Premio Accésit Fundación Hefame (200 euros).*
- Mejor/res presentaciones “Póster tour” con la denominación  
*Premio Cátedra de Terapias Avanzadas en Patología Cardiovascular (300 euros).*  
*Premios Accésit: 3 licencias de 1 año del software nutricional “i-Diet”.*
- Mejor/es comunicaciones orales con la denominación  
*Premio Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Málaga (300 euros).*  
*Premio Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Málaga (300 euros).*  
*Premio Cátedra ASISA de Salud Cerebral y Cognitiva (300 euros).*  
*Premio IBIMA-Plataforma BIONAND (inscripción a un congreso nacional).*  
*Cátedra de Economía de Salud y uso racional de medicamentos (300 euros).*  
*Premio Cátedra IMBRAIN Neurociencia Integrada y Bienestar (un iPad®).*  
*Premio Sociedad Española de Farmacología (inscripción al congreso nacional de la SEF).*  
*Premios Accésit: 7 licencias de 1 año del software nutricional “i-Diet”.*

### **Objeto. ¿Quién puede optar a los premios?**

Podrán optar a los premios todas los trabajos enviados y aceptados por el Comité Científico para su presentación en la XIV Reunión de Jóvenes Farmacólogos de Andalucía. Los premios se otorgarán atendiendo a las distintas modalidades (categorías) en la que finalmente han sido aceptados los trabajos a la XIV Reunión de Jóvenes Farmacólogos de Andalucía. La inscripción y participación en la Reunión implica la aceptación de las bases de la convocatoria de los premios.

### **Adjudicación y criterios de evaluación**

La adjudicación de los premios corresponderá al Comité Científico de la XIV Reunión de Jóvenes Farmacólogos de Andalucía, quien designará a 5 componentes para realizar la tarea. Las instituciones que otorgan los premios y distinciones podrán designar, además, a un representante cada una de ellas (con voz y voto) que integrarán, junto con los 5 componentes designados por el Comité Científico de la XIV Reunión de Jóvenes Farmacólogos de Andalucía, la comisión evaluadora de todos los premios y distinciones. Los 5 miembros del comité científico encargados de la evaluación de los premios son:

- Dña. Marina Villanueva Paz
- Dña. Elisa Martín Montañez

- Dña. Inmaculada Medina Cáliz
- D. Sergio Pérez Burillo
- D. José Pedro de la Cruz Cortés

Los criterios de evaluación serán: originalidad, calidad científica, impacto de la aportación en la mejora del conocimiento, su aplicabilidad en el ámbito biosanitario, la posible repercusión en la salud de la sociedad y la defensa del trabajo.

#### **Entrega de premios**

Se elevará un acta firmada por los miembros de la Comisión evaluadora que se enviará a las entidades patrocinadoras. A requerimiento de las entidades patrocinadoras se firmará acta individualizada para dicha entidad.

Los diplomas de los trabajos premiados y distinguidos se entregarán en el acto de clausura de la XIV Reunión de Jóvenes Farmacólogos de Andalucía, pudiendo participar en el mismo los representantes de las entidades patrocinadoras.

Podrá considerarse desierto el premio o distinción en cualquier categoría si, a juicio de la Comisión evaluadora, no se ha alcanzado un mínimo de calidad en los trabajos evaluados.





**XIV Reunión de  
Jóvenes Farmacólogos  
de Andalucía  
Universidad de Málaga**

12 de julio de 2024  
Departamento de Farmacología y Pediatría  
Universidad de Málaga  
Málaga