

Santiago de Compostela
20 de outubro de 2022

Libro de resumos

III Encontro
Galego da Mocidade
Investigadora
en Ciencias
Farmacéuticas



EDICIÓN A CARGO DE
M^a de los Reyes Laguna Francia
Raquel Sendón García
Trinidad de Miguel Bouzas

III Encontro Galego da Mocidade
Investigadora en Ciencias Farmacéuticas

Santiago de Compostela,

20 de outubro de 2022

LIBRO DE RESUMOS

CURSOS E CONGRESOS DA
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
N.º 273

III Encontro Galego da Mocidade Investigadora en Ciencias Farmacéuticas

Santiago de Compostela,
20 de outubro de 2022

LIBRO DE RESUMOS

EDICIÓN A CARGO DE
M^a de los Reyes Laguna Francia
Raquel Sendón García
Trinidad de Miguel Bouzas

2024

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



Esta obra atópase baixo unha licenza internacional Creative Commons BY-NC-ND 4.0. Calquera forma de reprodución, distribución, comunicación pública ou transformación desta obra non incluída na licenza Creative Commons BY-NC-ND 4.0 só pode ser realizada coa autorización expresa dos titulares, salvo excepción prevista pola lei. Pode acceder Vde. ao texto completo da licenza nesta ligazón: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.gl>

© Universidade de Santiago de Compostela, 2024

Maqueta

Alberto R. Rodríguez Pérez

Fundación USC. Servizo de Reprografía, Edición e Impresión Dixital

Edita

Edicións USC

Campus Vida

15782 Santiago de Compostela

www.usc.gal/publicacions

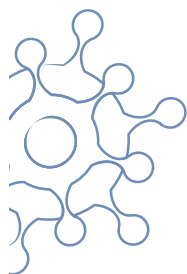
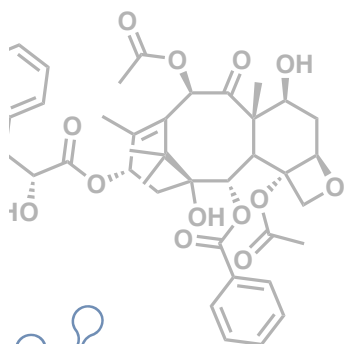
DOI: <https://dx.doi.org/10.15304/9788410142251>

EGMICF22

III Encontro Galego da Mocidade Investigadora en Ciencias Farmacéuticas

**III Encontro Galego da
Mocidade Investigadora
en Ciencias Farmacéuticas**

20 de outubro
Facultade de Farmacia
Santiago de Compostela



Organiza:



FACULTADE DE FARMACIA



Máis información e rexistro



Presentación de resumos: ata 30 de setembro
Comunicación de aceptación : 7 de outubro

Índice

DESENVOLVEMENTO VÍA UGI DE NOVOS LIGANDOS INDÓLICOS COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS DO RECEPTOR DE ADENOSINA A ₂ B: UNHA NOVA APROXIMACIÓN PARA O TRATAMENTO DO CANCRO.....	11
<i>Antonio Andújar, Jhonny Azuaje, María I Loza, José Brea e Eddy Sotelo</i>	
AVALIACIÓN DA ACTIVIDADE ANTITUMORAL DOS EXTRACTOS OBTIDOS DE ULEX GALLII PLANCH., PLANTA AUTÓCTONA DE GALICIA	13
<i>Lucía Bada, Elías Quezada, Dolores Viña</i>	
IMPLANTES INTRAVÍTREOS DE PLGA CARGADOS CON DEXAMETASONA FABRICADOS MEDIANTE ESPUMADO SUPERCRÍTICO	14
<i>Carlos Bendicho Lavilla, Seoane Viaño Iria, Santos Rosales Víctor, Victoria Díaz Tomé, María Carracedo Pérez, Asteria Luzardo Álvarez, Carlos A García González e Francisco J Otero Espinar</i>	
IMPLANTES HEXAGONAIS LÍQUIDO-CRISTALINOS LIPÍDICOS PARA A LIBERACIÓN CONTROLADA DE BEVACIZUMAB EN ENFERMIDADES OCULARES.....	15
<i>Guillermo Blanco Fernández, Bárbara Blanco Fernández, Francisco Fraga López, Bruno Dacuña Mariño, Anxo Fernández Ferreiro e Francisco Javier Otero Espinar</i>	
EXPLORACIÓN DOS MECANISMOS DE INHIBICIÓN DA MONOAMINOOXIDASE POR HÍBRIDOS CUMARINA-PROPARXILAMINA.....	16
<i>Aitor Carneiro, Fernanda Borges, Eugenio Uriarte e Maria J. Matos</i>	
SINALIZACIÓN ESPAZOTEMPORAL E LOCALIZACIÓN DO RECEPTOR DE FRACTALINA CX ₃ CR1 E AS SÚAS VARIANTES XENÉTICAS NATURAIS ASOCIADAS Á ENFERMIDADE CX ₃ CR1-V249I/T280M E CX ₃ CR1-A55T.....	17
<i>Alba Paz, Andrea G. Silva, Pablo Blázquez, Rocío A. de la Fuente, Andrea G. Izquierdo, Michelle Halls, Marián Castro</i>	
DESEÑO E CARACTERIZACIÓN DE MICROPARTÍCULAS POLIMÉRICAS INTRAVÍTREAS CARGADAS CON VITAMINA B12.....	19
<i>Iván Cores Rodríguez, Carlos Bendicho Lavilla, Victoria Díaz Tomé, Asteria Luzardo Álvarez e Francisco Javier Otero Espinar</i>	
USO DE PARTÍCULAS LIPÍDICAS NANOESTRUTURADAS DE HIDROXOCOBALAMINA PARA O TRATAMENTO DO DÉFICIT DE COBALAMINA C A NIVEL OCULAR.....	21
<i>Selene Cuello Rodríguez, Imelda Lecoche, Victoria Díaz Tomé, Carlos Bendicho Lavilla, Francisco J. Otero Espinar</i>	
COLIRIO COMBINADO ANTIFÚNXICO PARA O TRATAMENTO DA QUERATITE FÚNXICA	24
<i>Victoria Díaz Tomé, García Otero, Xurxo, Varela Fernández, Rubén, Llovo Taboada, José, García Barcía, Miguel, Fernández Ferreiro, Anxo, Otero Espinar, Francisco J.</i>	
ESTRATEGIA MULTICOMPONENTE NO DESCUBRIMENTO DE ANTAGONISTAS CB ₁ CON SELECTIVIDADE PERIFÉRICA PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE	25
<i>Aitor García-Rey, Jhonny Azuaje, Nora Piay, Xerardo García-Mera, José Brea, M. Isabel Loza, e Eddy Sotelo</i>	

DERIVADOS PIRIMIDÍNICOS N-SUBSTUÍDOS COMO ANTAGONISTAS DE A2B E LIGANDOS DUAIS A2B/A2A PARA O TRATAMENTO DO CANCRO	26
<i>L. González-Pico, H. Fojo, R. Prieto-Díaz, J. Azuaje, M. Majellaro, X. García-Mera, J. Brea, M. I. Loza, H. Gutiérrez de Terán, A. H. Tay, A. Lundqvist</i>	
HÍBRIDOS CUMARINA-RILUZOL COMA POTENCIAIS AXENTES FARMACOLÓXICOS EN ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA.....	28
<i>Sela González-Domínguez, Aitor Carneiro, Fernanda Borges, Eugenio Uriarte, Maria J. Matos</i>	
ANÁLISE DA CAPACIDADE ANTICALCIFICANTE DAS MOLÉCULAS DE INOSITOL FOSFORILADO.....	29
<i>Iria González Vázquez, Ricardo Villa-Bellosta</i>	
IMPLANTES DE METILCELULOSA E HIDROXIAPATITA CARGADOS CON VANCOMICINA CON APLICACIÓN EN PATOLOXÍA ÓSEA.....	31
<i>Ana Iglesias-Mejuto, Carlos A. García-González</i>	
CARACTERIZACIÓN DE TENSIOACTIVOS GEMINI EN MONOCAPAS DE LANGMUIR NA PROCURA DE NOVOS SISTEMAS VESICULARES DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS.....	33
<i>Andrea Insua Ramos, Emílio V. Lage, Vicente Domínguez Arca, Marta S. Maestu, Gerardo Prieto, Matilde Casas</i>	
CARACTERIZACIÓN DAS CANLES DE CALCIO DEPENDENTES DE VOLTAXE NA DIFERENCIACIÓN NEURONAL DA LIÑA CELULAR INMORTALIZADA F11	36
<i>Daniel López Fernández</i>	
RECUPERACIÓN DE COMPOSTOS BIOACTIVOS A PARTIR DE SUBPRODUTOS DE FROITAS MEDIANTE TECNOLOXÍAS SOSTIBLES	38
<i>Sandra Mariño-Cortegoso, Ana Rodríguez Bernaldo de Quirós, Raquel Sendón, Letricia Barbosa-Pereira</i>	
DESCIFRANDO O IMPACTO DA OBESIDADE NO ENVELLECIMENTO A TRAVÉS DA MODIFICACIÓN DO ARN A-TO-I	39
<i>David Martínez-Delgado, Alejandro Fuentes-Iglesias, Celia Fernandez-Rial, Tiago Moreira, Vera Garcia-Outeiral, Adriana Escudero, Cristina Ameneiro, Santiago Rodriguez-Castro, Helena Covelo-Molares, Miguel Fidalgo</i>	
DESCIFRANDO AS IMPLICACIÓNS DA OBESIDADE E DO ENVELLECIMENTO NO REXUVENECIMENTO CELULAR	40
<i>Tiago Moreira, David Martínez-Delgado, Celia Rial, Vera Garcia-Outeiral, Adriana Escudero, Cristina Ameneiro, Alejandro Fuentes-Iglesias, Santiago Rodriguez-Castro, Helena Covelo-Molares, e Miguel Fidalgo</i>	
ESTUDO DUN CICLOPÉPTIDO PARA O DESEÑO RACIONAL DE NOVOS MATERIAIS 2D BIOCOPATÍBEIS.....	41
<i>Lucía Méndez, Sandra Díaz, Dr. Ignacio Insua, e Prof. Javier Montenegro</i>	
EXPLORACIÓN DE INTERACCIÓN NON ORTOSTÉRICAS CUNHA SERIE DE ANTAGONISTAS A3 POTENTES E SELECTIVOS.....	42
<i>Darío MiraEnda-Pastoriza, Rodrigo Bernardez, Jhonny Azuaje, Rubén Prieto-Díaz, María Majellaro, Aitor García-Rey, Ana Mallo-Abreu, Claudia Gioé-Gallo, Alejandro González, José Brea, M. Isabel Loza, María Majellaro, Xerardo García-Mera, Hugo Gutiérrez-de-Terán, e Eddy Sotelo</i>	
DESENVOLVEMENTO DE NOVOS LIGANDOS ANÁLOGOS DO RIMONABANT PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE	44
<i>Sandra Ortigueira-Noya, Jhonny Azuaje, María Majellaro, Rubén Prieto-Díaz, Diego Triñanes, Jacobo Soilán, Nora Piay, José Brea, María I. Loza, Alessandra Contino, Angela Stefanachi, Xerardo García-Mera, e Eddy Sotelo</i>	

EFFECTOS DO NITROPRUSIATO DE SODIO EN CÉLULAS DE ENDOTELIO VASCULAR CEREBRAL SOMETIDAS A DEPLECIÓN DE OXÍXENO E GLUCOSA E POSTERIOR REOXIXENACIÓN	46
<i>Aitor Picos, Nuria Seoane, Manuel Campos-Toimil, Dolores Viña</i>	
IDENTIFICACIÓN DE ANTAGONISTAS A1AR POTENTES E SELECTIVOS GRAZAS A UN ÚNICO GRUPO METILO	47
<i>Carlos Rodríguez-García, Cristina Val, Rubén Prieto-Díaz, Jhonny Azuaje, Maria Majellaro, Alejandro Díaz, José Brea, M. Isabel Loza, Marialessandra Contino, Angela Stefanachi, Xerardo García-Mera, Hugo Gutiérrez-de-Terán, e Eddy Sotelo</i>	
IDENTIFICACIÓN DE NOVOS INHIBIDORES DO RECEPTOR DE COLÁXENO GPVI MEDIANTE UN ENSAIO FENOTÍPICO	48
<i>Francisco José Rodríguez del Río, Sara Troitiño, Irene Izquierdo, Gema Prieto da Cuña, Nuria Gómez-Romero, Lidia Hermida-Nogueira, Eduardo Domínguez, María I. Loza, Ángel García</i>	
O NITROPRUSIATO SÓDICO PROTEXE A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA FRONTE Á INFLAMACIÓN	50
<i>Nuria Seoane, Aitor Picos, Martina Schmidt, Dolores Viña, Amalia M Dolga e Manuel Campos-Toimil</i>	
USO DE FERRAMENTAS <i>IN SILICO</i> PARA AVALIAR O XENIPÓSIDO E ASPERULÓSIDO COMO POTENCIAIS FÁRMACOS	51
<i>Mariana Uczay, Patricia Pereira, e José A. Fontenla</i>	
ESTÁN PRESENTES OS COMPOSTOS ALQUÍLICOS PER- E POLIFLUORADOS NOS ENVASES ALIMENTARIOS DE PAPEL E CARTÓN?	54
<i>Patricia Vázquez Loureiro, Ana Rodríguez Bernaldo de Quirós, e Raquel Sendón</i>	
EFFECTO DO CITALOPRAM SOBRE A SEVERIDADE DA COVID-19	56
<i>Irene Visos, Maruxa Zapata, María Piñeiro, Adolfo Figueiras e Ángel Salgado</i>	

DESENVOLVEMENTO VÍA UGI DE NOVOS LIGANDOS INDÓLICOS COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS DO RECEPTOR DE ADENOSINA A_{2B}: UNHA NOVA APROXIMACIÓN PARA O TRATAMENTO DO CANCRO

Antonio Andújar^{1,2}, Jhonny Azuaje², María I Loza³, José Brea³ e Eddy Sotelo^{1,2}

1. Departamento de Química Orgánica, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.
2. Centro de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS), Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.
3. Centro de Investigación en Enfermedades Metabólicas (CIMUS), Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

antonioandujar.arias@usc.gal

Os recentes avances no campo dos moduladores alostéricos para os receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) está a revolucionar o descubrimento e desenvolvemento de novos fármacos.¹ Mentres que a gran maioría dos fármacos comercializados se unen ó sitio ortostérico, os moduladores alostéricos fan uníndose a un sitio topograficamente diferente. A investigación dos sitios alostéricos dos GPCRs preséntase como unha estratexia novidosa e exitosa para a identificación de ligandos altamente selectivos con aplicación terapéutica na abordaxe das enfermidades que non puideron ser tratadas anteriormente debido á falta de compostos selectivos. Os receptores de adenosina foron dos primeiros GPCRs en ter descubertos moduladores alostéricos de seu, con varios exemplos para os receptores A₁, A_{2A} e A₃. Pola contra, a identificación de ligandos alostéricos A_{2B} e o estudo das súas potenciais vantaxes terapéuticas permanece ata o de agora case inexplorado.

A activación do receptor A_{2B} promove a progresión do cancro estimulando a proliferación das células cancerosas, anxioxénese e metástase. Ademais, estimula a progresión da patoloxía modulando a capacidade do sistema inmune para se defender. Debido ao máis que evidente papel crucial do receptor A_{2B} no cancro,² os moduladores alostéricos negativas dese receptor preséntanse polo tanto como unha novidosa estratexia na inmunoterapia desta patoloxía.³ Preséntase así o deseño, síntese e avaliación farmacolóxica de derivados 3-substituídos (Figura 1) como moduladores alostéricos A_{2B}.



Figura 1. Estrutura xeral dos derivados sintetizados neste proxecto.

Agradecementos: En primeiro lugar, agradecerlle ao prof. Eddy Sotelo, por darme a oportunidade de facer o doutoramento no seu grupo. Agradecer tamén ao resto dos compoñentes do grupo Combiomed pola axuda prestada ao longo destes anos.

References:

- [1] Christopoulos, A. Mol. Pharmacol., 2014, 86, 463–478.
- [2] Mittal D, Sinha D, Barkauskas D, Young A, et al. Cancer Research. 2016, 76, 4372–4382.
- [3] Trincavelli ML, Giacomelli C, Daniele S, Taliani S, et al. Biochimica et Biophysica Acta. 2014, 1840, 1194-120.

AVALIACIÓN DA ACTIVIDADE ANTITUMORAL DOS EXTRACTOS OBTIDOS DE ULEX GALLII PLANCH., PLANTA AUTÓCTONA DE GALICIA

Lucía Bada^{1,2}, Elías Quezada³, Dolores Viña^{1,2}

1. CD-Pharma, Centro de Investigación en Medicina Molecular e Enfermidades Crónicas (CIMUS), Universidade de Santiago de Compostela.

2. Departamento de Farmacología, Farmacia e Tecnoloxía Farmacéutica, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela.

3. Departamento de Química Orgánica, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela.

lucia.bada@rai.usc.gal

Ulex gallii Planch. (“toxo femia”) é un arbusto pertencente á familia Fabaceae. As plantas do xénero *Ulex* utilizáronse na medicina popular durante décadas, debido ás súas propiedades antiinflamatorias, hipotensoras e antisépticas. Con todo, existen poucos datos fitoquímicos e farmacolóxicos para *Ulex gallii* Planch. Por iso, esta planta foi seleccionada para obter un extracto cru de metanol, posteriormente fraccionado en extractos de: hexano (UgH), diclorometano (UgD) e metanol (UgM). Os tres extractos fraccionáronse en Sephadex LH-20, obtendo 21 fraccións: UgH1,2,3,1-3.6 e 4, UgD1-8 e UgM1-4. UgD3-8 foron seleccionados por reducir significativamente a viabilidade das liñas de neuroblastoma (SH-SY5Y) e de glioblastoma (U373-MG e U87-MG) e mostrar baixa toxicidade na liña celular de fibroblastos humanos (MRC-5).

Nas células SH-SY5Y, o tratamento con UgD4 e UgD7 detivo o ciclo celular na fase S mentres UgD8 fíxoo na fase G2/M. En U87-MG, todas as fraccións (UgD3-8) detiveron o ciclo na fase S e en U373-MG, UgD5 detívoo na fase G1. O tratamento das tres liñas celulares coas fraccións UgD3-8 produciu a fragmentación e a condensación de cromatina dos núcleos, e a desorganización dos filamentos de actina característica da apoptose, proceso que foi confirmado mediante a análise por tinguadura de 7-AAD/anexina-V-FLUOS. O incremento na expresión de caspase-3 independente de especies reactivas de oxíxeno (EROs) producido por UgD7 nas células SH-SY5Y e U87-MG podería suxerir que o proceso apoptótico observado, estaría mediado pola vía extrínseca da apoptose. Ademais, en U87-MG, o tratamento con UgD7 produciu un incremento significativo da expresión de p53 que activa a vía apoptótica. Os resultados da composición das fraccións analizadas por UHPLC-ESI-TOF, revelaron a presenza de varios compostos con propiedades anticancerixenas que poderían xustificar os efectos observados nos estudos.

Agradecementos: Este traballo foi financiado pola Consellería de Educación, Universidade e Formación Profesional, Xunta de Galicia e o Fondo Europeo de Desenvolvemento Rexional (FEDER) no marco do Programa Operativo de Galicia 2014-2020 (2019-PG062). LB agradece á Deputación da Coruña pola bolsa de investigación (BIND-CS/2020).

Referencias:

[1] Catalá, J. A. L., *Tesis Doctoral.*, 2009.

[2] Blanco, E., Macía, M. J., Morales, R., *J. Ethnopharmacol.*, 1999, 65(2), 113-124.

[3] Spínola, V., Llorent-Martínez, E. J., Gouveia-Figueira, S., & Castilho, P. C., *Ind Crops Prod.*, 2016, 90, 9-27.

IMPLANTES INTRAVÍTREOS DE PLGA CARGADOS CON DEXAMETASONA FABRICADOS MEDIANTE ESPUMADO SUPERCRÍTICO

Carlos Bendicho Lavilla,¹ Seoane Viaño Iria,^{1,2} Santos Rosales Víctor,¹ Victoria Diaz Tomé,¹ María Carracedo Pérez,¹ Asteria Luzardo Álvarez,¹ Carlos A García González¹ e Francisco J Otero Espinar.¹

1. Departamento de Farmacología, Farmacia e Tecnoloxía Farmacéutica, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela (USC), 15705, Santiago de Compostela, España. 2. Department of Pharmaceutics, UCL School of Pharmacy, University College London, 29-39 Brunswick Square, London WC1N 1AX, UK.

carlos.bendicho@rai.usc.gal

A dexametasona (DEX) é un corticosteroide potente que actúa como agonista dos receptores de glicocorticoides. Un dos seus usos é o tratamento de enfermidades que cursan con inflamación no segmento posterior do ollo. Isto realízase mediante unha inxección intravítrea, a cal presenta certas complicacións asociadas ao propio método que é moi invasivo para o paciente. Por outra banda, a DEX presenta unha curta vida media no humor vítreo. Todo isto expón a necesidade de desenvolver un sistema de liberación controlada que manteña o nivel de fármaco no humor vítreo durante máis tempo reducindo o número de administracións.

Actualmente, comercialízase un implante polimérico biodegradable, Ozurdex® (Allergan, Inc., Irvine, CA), que está composto de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) e 0,7 mg de DEX e que presenta unha liberación de DEX de aproximadamente 6 meses. A súa administración realízase mediante inxección intravítrea cunha xiringa de 22 gauge e está indicado en edema macular diabético, edema macular tras oclusión venosa retiniana e uveíte non infecciosa [1].

Normalmente, estes implantes fábrícanse mediante técnicas que utilizan calor ou disolventes orgánicos que pode degradar ou deixar residuos na formulación final. Por iso, neste traballo propónse unha alternativa mediante o deseño e preparación de implantes intravítreos biodegradables de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) cargados con DEX mediante o uso da tecnoloxía de espumado con CO₂ supercrítico [2], que presenta como vantaxes a fabricación de implantes en ausencia de disolventes orgánicos e a baixas temperaturas.

Para a fabricación dos implantes realizouse unha mestura da DEX en po e varios tipos de PLGA e introduciuse nun molde deseñado e impreso en 3D coas dimensións do implante final. A continuación, procesouse mediante a técnica de espumado supercrítico nun sistema composto dun autoclave de altas presións e avalíouse a influencia da velocidade de despresurización na morfoloxía final e no perfil de cesión dos implantes obtidos.

Como conclusión, deseñáronse e preparáronse implantes de DEX coa técnica de espumado supercrítico que evita o uso de disolventes orgánicos, ten altos rendementos de carga e ten a capacidade de modificar a liberación do fármaco dos implantes.

Referencias:

- [1] CIMA. Ficha técnica Ozurdex 700 microgramos implante intravítreo en aplicador [Internet]. AEMPS [cited 2022 September 30]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10638001/FT_10638001.html
- [2] Santos-Rosales V, Magariños B, Starbird R, Suárez-González J, Fariña JB, Alvarez-Lorenzo C, et al. Supercritical CO₂ technology for one-pot foaming and sterilization of polymeric scaffolds for bone regeneration. *Int J Pharm.* 2021 Aug 10;605:120801.

IMPLANTES HEXAGONAIS LÍQUIDO-CRISTALINOS LIPÍDICOS PARA A LIBERACIÓN CONTROLADA DE BEVACIZUMAB EN ENFERMIDADES OCULARES

Guillermo Blanco Fernández,¹ Bárbara Blanco Fernández,² Francisco Fraga López,³ Bruno Dacuña Mariño,⁴ Anxo Fernández Ferreiro⁵ e Francisco Javier Otero Espinar¹

1. Farmacología, Farmacia e Tecnoloxía Farmacéutica, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela.

2. Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC), The Barcelona Institute of Science and Technology, Barcelona.

3. Física Aplicada, Facultade de Ciencias, Universidade de Santiago de Compostela.

4. Servizo de Difracción de Raios X, Rede de Infraestruturas de Apoio á Investigación e ó Desenvolvemento Tecnolóxico, Universidade de Santiago de Compostela.

5. Departamento de Farmacia, Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS), Santiago de Compostela.

guillermo.blanco.fernandez@rai.usc.gal

A dexeneración macular asociada á idade (DMAE) neovascular e a retinopatía diabética (RD) proliferativa son causa provocadas polo factor de crecemento endotelial vascular (VEGF) (1,2). Entre os tratamentos destas dúas patoloxías está a inxección intravítrea dun anticorpo antiVEGF, empregada de xeito mensual para atrasar/frear o avance. Este tratamento leva asociadas molestias pola inxección, risco de desenvolvemento de patoloxías asociadas como infeccións así como falta de adherencia ó tratamento. Desenvolvéronse e caracterizáronse implantes liotrópicos líquido-cristalinos (LLCs) lipídicos para a liberación controlada de bevacizumab, como tratamento potencial. Empregouse Capmul GMO-50 (Abitec Corporation), Pluronic F127 (Sigma), Tween 80 (Acofarma), auga Milli-Q e Avastin 25mg/mL (doazón). Engadiuse Pluronic F127 á solución de Avastin nun baño de xeo, quentáronse o GMO e a solución de anticorpo (45°C) e mesturáronse (F1; e Tween 80 para facer F2). Primeiro determinouse a xiringabilidade (xiringas de 5 mL, agullas de 18G), cun desprazamento de 20 mm para determinar a forza máxima para extruír as formulacións (máquina universal de materiais Shimadzu AGS-X, célula de carga de 1 kN). Despois caracterizáronse: microscopia polarizada (POM) (Nikon Optiphot-Pol), microscopia electrónica de varrido (SEM) (Zeiss Evo LS 15) e a cantidade de anticorpo liberada por UPLC (Waters; columna Bioresolve; 280nm). Finalmente fíxose unha caracterización en profundidade das características líquido-cristalinas mediante raios X (difractor PANalytical Empyrean, tubo de raios X de fonte selada con ánodo de Cu ($\lambda(K\alpha_1)=1,5406\text{\AA}$) e por DSC (calorimetría diferencial de varrido; DSC TA) Obtivéronse implantes LLCs hexagonais homoxéneos e con liberación prolongada de bevacizumab.

Agradecementos: Ministerio de Ciencia e Innovación (RTI2018-099597-B-100), CHUS (Avastin 25mg/mL), Departamento de Edafoloxía e Química Agrícola (microscopio petrográfico).

Referencias:

- [1] Angermann R, Rauegger T, Nowosielski Y, Casazza M, Bilgeri A, Ulmer H, et al. Treatment compliance and adherence among patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration treated by anti-vascular endothelial growth factor under universal health coverage. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2019 Oct 1;257(10):2119–25.
- [2] Deissler HL, Busch C, Wolf A, Rehak M. Beovu, but not Lucentis impairs the function of the barrier formed by retinal endothelial cells in vitro. Sci Rep. 2022 Dec 1;12(1).

EXPLORACIÓN DOS MECANISMOS DE INHIBICIÓN DA MONOAMINOOXIDASE POR HÍBRIDOS CUMARINA-PROPARXILAMINA

Aitor Carneiro,^{1,2} Fernanda Borges,¹ Eugenio Uriarte² e Maria J. Matos²

1. CIQUP/Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, 4169-007 Porto, Portugal.
2. Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain.

up202109125@edu.fc.up.pt / aitor.carneiro@rai.usc.gal

As monoaminoxidasas (MAOs) son unha ampla familia de enzimas metabólicas que catalizan a deaminación oxidativa das aminas bióxenas. Dentro delas, existen dúas isoformas – MAO-A e MAO-B – que son responsables da degradación de diferentes neurotransmisores no sistema nervioso central. A presenza nestas enzimas da flavina adenina dinucleótido (FAD) como coenzima, enlazada covalentemente a un residuo de cisteína, demostrou ser esencial para o desenvolvemento da súa función. En relación a isto, os compostos que conteñen un resto de proparxilamina teñen mostrado a súa capacidade para actuar coma inhibidores suicidas, favorecendo a formación dun aduto que inactiva a enzima de forma irreversible (Figura 1) [1]. Os fármacos rasaxilina e selexilina, ambos aprobados para o seu uso na clínica, son exemplos representativos dunha estratexia de inhibición baseada neste mecanismo.

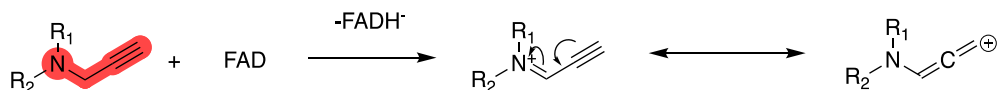


Figura 1. Mecanismo de inactivación irreversible da MAO por derivados de proparxilamina [1].

Estudos previos do noso grupo concluíron que a introdución de diferentes grupos tipo proparxilamina sobre o coñecido esqueleto de cumarina pode dar lugar a potentes e selectivos inhibidores da MAO-B [2]. Segundo os datos obtidos, a modificación das posicións 3 ou 7 da cumarina con restos de proparxilamina favorece unha potente actividade fronte á mencionada isoenzima. Curiosamente, o tipo de inhibición que exercen estes derivados é parcialmente reversible, en contraposición co mecanismo totalmente irreversible que cabería agardar.

Co obxectivo de explorar estes resultados en maior profundidade e desenvolver estudos de estrutura-actividade destes derivados, temos ampliado a serie con novos derivados de proparxilaminocumarina. Neste traballo preliminar presentarase a síntese destes compostos, ademais dunha discusión sobre o interese deles para estudar a inhibición da MAO dende o punto de vista dunha estratexia baseada no mecanismo exposto.

Referencias:

- [1] Krátký, M., Vu, Q. A., Štěpánková, Š., Maruca, A., Silva, T. B., Ambrož, M., Pflégr, V., Rocca, R., Svrčková, K., Alcaro, S., Borges, F., Vinšová, J., *Bioorg. Chem.* **2021**, *116*, 105301.
- [2] Matos, M. J., Herrera Ibatá, D. M., Uriarte, E., Viña, D., *ChemMedChem* **2020**, *15* (6), 532–538.

SINALIZACIÓN ESPAZOTEMPORAL E LOCALIZACIÓN DO RECEPTOR DE FRACTALINA CX₃CR1 E AS SÚAS VARIANTES XENÉTICAS NATURAIS ASOCIADAS Á ENFERMIDADE CX₃CR1-V249I/T280M E CX₃CR1-A55T

Alba Paz,¹ Andrea G. Silva,¹ Pablo Blázquez,¹ Rocío A. de la Fuente,¹
Andrea G. Izquierdo,¹ Michelle Halls,² Marián Castro¹

1. Molecular Pharmacology of GPCRs research group, Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Diseases (CiMUS), Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.

2. Drug Discovery Biology Theme, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University, Melbourne, Australia.

alba.paz.castro@rai.usc.gal

O receptor de fractalina CX₃CR1 é un receptor ancorado á proteína G Gi/o¹ e é o único receptor humano coñecido para a quimiocina fractalina (CX₃CL1). CX₃CR1 é un actor fundamental na inflamación/inmunidade e na comunicación neurona-microglía. Atopáronse variantes de CX₃CR1 de farmacoloxía non coñecida, como CX₃CR1-Ala55Thr, asociadas á enfermidade da esquizofrenia². O noso obxectivo é investigar a sinalización e o tráfico de CX₃CR1 e o das súas variantes xenéticas naturais CX₃CR1-V249I/T280M e CX₃CR1-A55T.

A fractalquina promoveu o recrutamento da beta-arrestina 1, a beta-arrestina 2 e a GRK2 por parte de CX₃CR1 con valores de EC50 ≈ 1 nM en células HEK293 transfectadas, segundo se avaliou mediante ensaios baseados en BRET, sen que tivera diferenzas estatisticamente significativas entre as potencias da fractalquina para captar a cada socio de interacción. A variante do receptor CX₃CR1-V249I/T280M amosou unha maior na captación de arrestinas e GRK2 (do 146% ao 220% do tipo natural). A variante CX₃CR1-A55T, que se propuxo como deficiente no ancoramento á proteína G, aínda conserva a capacidade de promover o recrutamento da beta-arrestina 2, aínda que cunha eficacia do 46% do receptor de tipo salvaxe. As tres variantes do receptor traficaron dende a membrana plasmática ata os compartimentos intracelulares (endosomas temperáns, tardíos e de reciclaxe) trala estimulación con fractalina, con diferenzas cualitativas na localización celular avaliadas mediante microscopia confocal e ensaios de proximidade baseados en BRET con marcadores específicos.

A fractalina provocou a sinalización de ERK1/2 mediada por CX₃CR1 cunha cinética e amplitude diferentes nos compartimentos citosólico e nuclear, avaliada por biosensores baseados en FRET da actividade de ERK1/2. A activación da ERK citosólica e nuclear foi abolida pola interrupción da sinalización de Gi/o. Mentres que a sinalización citosólica de ERK foi abolida pola regulación á baixa das beta-arrestinas, a sinalización nuclear foi só parcialmente dependente das β-arrestinas. Ademais, a sinalización nuclear de ERK foi totalmente dependente da función da dinamina, o que indica que se require a internalización do receptor, a diferenza da actividade ERK citosólica que foi totalmente independente da dinamina.

Os nosos resultados suxiren a existencia de diferentes sinalosomas que contribúan á sinalización compartimentada de ERK por parte de CX₃CR1, con posibles consecuencias celulares distintas. O compromiso alterado das etapas de sinalización polas variantes xenéticas de CX₃CR1 podería ter implicacións na enfermidade.

Referencias:

- [1] Bachelerie, F. et al., *Pharmacol. Rev.*, **2014**, 66, 1–79.
- [2] Ishizuka, K. et al., *Transl Psychiatry.*, **2017**,7, e1184.

DESEÑO E CARACTERIZACIÓN DE MICROPARTÍCULAS POLIMÉRICAS INTRAVÍTREAS CARGADAS CON VITAMINA B12

Iván Cores Rodríguez,¹ Carlos Bendicho Lavilla,¹ Victoria Díaz Tomé,
¹ Asteria Luzardo Álvarez¹ e Francisco Javier Otero Espinar¹.

1. Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela (USC), 15705, Santiago de Compostela, España.

ivan.cores.rodriguez@rai.usc.gal

A acidemia metilmalónica con homocistinuria (cbl-C) é unha enfermidade conxénita producida por un erro no metabolismo da cobalamina (vitamina B12). Nesta enfermidade a cobalamina ve reducido o seu metabolismo cara aos seus dous metabolitos activos: metilcobalamina e adenosilcobalamina. Como consecuencia disto, prodúcese un aumento de ácido metilmalónico e homocisteína, mentres que os niveis de metionina diminúen.

A sintomatoloxía desta enfermidade é extensa, cursando con ataxia, déficit intelectual, problemas de desenvolvemento, afectación renal, ocular, hematolóxica ou pulmonar entre outras. A cbl-C limita a calidade de vida de quen a padece e sen tratamento é potencialmente mortal^[1].

A estratexia terapéutica seguida ata o momento consiste na actuación a diferentes puntos da ruta metabólica para corrixir esta problemática. Por unha parte, perséguese aumentar os niveis de cobalamina intracelular para paliar a súa deficiente conversión en metabolitos activos. Ademais, utilízase ácido fólico para xerar un aumento da remetilación, e betaína para favorecer a conversión de homocisteína en metionina ^[2].

A problemática que pretendemos resolver nesta investigación é a dificultade de obter uns niveis dentro dun rango terapéutico de forma prolongada a nivel ocular. A hidroxocobalamina (HCB) administrada de forma extraocular alcanza uns niveis insuficientes no ollo, mentres que a administración ocular deste fármaco precisaría inxeccións intraoculares en períodos reducidos de tempo, aumentando os riscos de infección pola súa invasividade, así como o custo dos tratamentos. Para iso, deseñamos unha solución microparticulada de liberación prolongada a nivel intraocular.

Como polímero escollemos o PolyActive™, facendo unha análise comparativa con outro polímero amplamente usado, o PLGA. Co PolyActive™ pretendemos evitar o *burst release*, unha liberación de fármaco moi rápida que se dá nos primeiros intres da administración.

A metodoloxía que seguimos para a elaboración das micropartículas foi a da dobre emulsión con evaporación de disolvente. Para iso, xeramos unha primeira emulsión de signo W/O mediante sonicación cunha punta de ultrasóns, utilizando diclorometano e o polímero como fase oleosa, e una disolución de HCB na acuosa. Esta emulsión vértese nunha solución acuosa con polivinil alcohol (PVA) (dobre emulsión W/O/W) e as partículas formadas déixanse madurar axitación ata que se evapora o disolvente orgánico. Posteriormente filtranse e sécanse. Este método de dobre emulsión xera microcápsulas con grande esfericidade, onde o fármaco queda completamente rodeado de polímero, con tamaño variable dependendo das condicións utilizadas.

Para optimizar o proceso realizouse un deseño de experimentos (DoE) variando a cantidade de polímero, a amplitude dos ultrasóns e a concentración de tensioactivo. Como parámetros indicadores da eficacia do proceso utilizamos a eficacia de encapsulación, o rendemento de produción e a distribución de tamaños das micropartículas.

Observouse que para este método en concreto aplicado a HCB, apenas existe influencia das condicións externas sobre a eficacia de encapsulación, que se mediu de forma indirecta. Para levar a cabo este cálculo deseñamos un método de determinación de HCB utilizando UPLC (cromatografía líquida de ultra alta eficacia).

A hidroxocobalamina é altamente hidrofílica, feito que dificulta a súa retención no interior da cápsula polimérica no momento da xeración da dobre emulsión. En cambio, si existe unha diferenza notoria no rendemento de produción para diferentes condicións experimentais.

A distribución de tamaños variando as diferentes condicións, en tamaño medio, sitúase entre 15 e 40 micrómetros. Interésannos micropartículas grandes abondo como para que se queden depositadas no fondo do ollo, pero pequenas abondo como para que non produzan molestia ningunha ao paciente.

Como conclusión, deseñáronse e preparáronse micropartículas de HCB co polímero PolyActive™ coa técnica de emulsión-evaporación do solvente. Os próximos pasos do estudo consistirán na caracterización fisicoquímica das partículas obtidas coa formulación optimizada resultante do DoEe. Ademais, estudarase a liberación *in vitro* da HCB das micropartículas.

Referencias:

- [1] Ku CA, Ng JK, Karr DJ, Reznick L, Harding CO, Weleber RG, et al. Spectrum of ocular manifestations in cobalamin C and cobalamin A types of methylmalonic acidemia. *Ophthalmic Genet.* 1 de outubro de 2016;37(4):404-14.
- [2] Martinelli D, Deodato F, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology, and treatment. *J Inherit Metab Dis.* febrero de 2011;34(1):127-35.

USO DE PARTÍCULAS LIPÍDICAS NANOESTRUTURADAS DE HIDROXOCOBALAMINA PARA O TRATAMENTO DO DÉFICIT DE COBALAMINA C A NIVEL OCULAR

Selene Cuello Rodríguez¹, Imelda Lecoeuche¹, Victoria Díaz Tomé¹,
Carlos Bendicho Lavilla¹, Francisco J. Otero Espinar¹.

¹Farmacoloxía, Farmacia e Tecnoloxía Farmacéutica. Universidade de Santiago de Compostela (USC).

selene.cuello@rai.usc.gal

A deficiencia de cobalamina C (Cbl-C) é unha patoloxía no metabolismo da cobalamina. Nesta enfermidade prodúcese un erro na conversión da vitamina B12 (obtida da dieta), ás súas dúas formas metabolicamente activas, metilcobalamina e adenosilcobalamina. Isto dá lugar a unha diminución de metionina e a unha acumulación de ácido metilmalónico e homocisteína [1].

É unha enfermidade multisistémica, na que se poden desenvolver síntomas neurolóxicos, hematolóxicos, renais, gastrointestinais, cardíacos e pulmonares. As alteracións oculares máis comúns son a nivel da retina, nervio óptico e da visión posterior.

Na actualidade, o tratamento con vitamina B12 está enfocado en paliar as anomalías metabólicas, co obxectivo de aumentar a cobalamina intraocular e así solucionar as actividades enzimáticas deficientes. Este tratamento non é de todo eficaz, por iso se recorre á hidroxocobalamina, forma activa hidroxilada da vitamina B12, que demostrou ser eficaz nesta patoloxía. O problema que presenta é que é incapaz de atravesar a córnea e chegar ata a retina, por iso propoñemos utilizar unha formulación tópica oftálmica composta por partículas lipídicas nanoestruturadas (NLCs) que conteñan a hidroxocobalamina [2,3].

Baseándose na investigación de Varela-Fernández et al [4] obtivéronse NLCs cargadas con hidroxocobalamina mediante unha dobre emulsión/evaporación de disolventes. A fase orgánica está composta por unha mestura de lípidos sólidos (MEG 55% (p/v)) e lípidos líquidos (Miglyol 812 N 45% (p/v)) con 250 mg de surfactante (Lecitina 30% (p/v)) disoltos en 5 mL de diclorometano. A fase acuosa interna está composta por 5 mg de hidroxocobalamina disolta en 1 mL de poloxamer F-127 ao 15% (p/v). A primeira emulsión obtívose homoxeneizando a fase acuosa coa fase orgánica a unha proporción de 1:5 (v/v) por sonicación. A segunda emulsión obtívose ao engadir a primeira emulsión en 50 mL de PVA ao 1% (p/v), evaporándose o disolvente orgánico mediante sonicación. Finalmente, a dobre emulsión sometese a axitación magnética durante 3 horas.

As formulacións caracterizáronse por tamaño de partícula, polidispersión (PDI) e potencial ζ mediante un Zetasier (Nano ZS de Malvem), de onde se obtivo un tamaño inferior a 300 nm, un PDI de arredor de 0,3 e un potencial ζ entre $-18,25 \pm 2,20$. Tamén se estudou a eficacia de encapsulación para a concentración de hidroxocobalamina elixida, obténdose un valor de ata o 88%. Realizouse unha análise mediante microscopía óptica de transmisión (TEM), coa finalidade de obter resultados sobre o tamaño e morfoloxía das NLC, a cal confirmou unha poboación uniforme de partículas esféricas e isométricas de tamaño ben definido (<300 nm) (Figura 1).

Mediante un pHímetro (Hanna) estudamos o pH das NLC a unha temperatura de $25\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, e obtívose un pH de $5,098\pm 0,030$ (aptas para a administración debido a que o rango de pH óptimo é de 4 a 8).

Finalmente, realizouse un estudo de toxicidade mediante a proba de opacidade e permeabilidade da córnea bovina (BCOP), para avaliar a irritación potencial na superficie corneal. Obtemos que non se producen cambios significativos, polo que non serían irritantes e non producen alteracións na transparencia corneal.

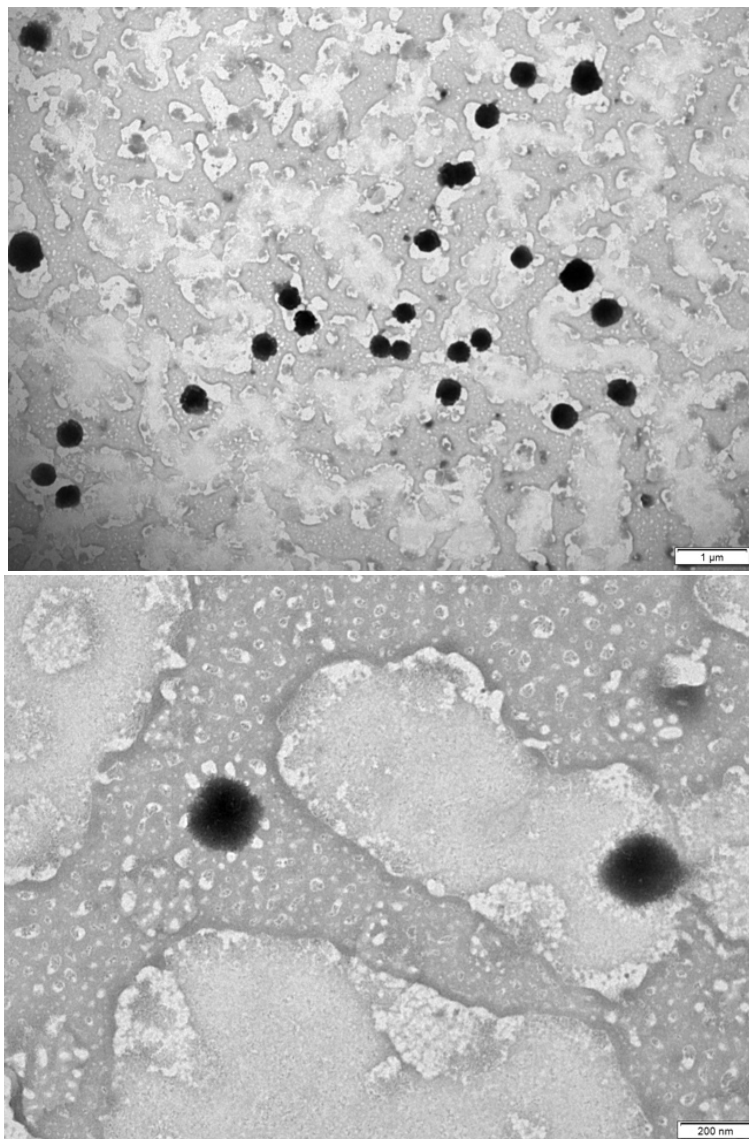


Figura 1: Micrografías TEM de NLCs cargadas con hidroxocobalamina

Referencias:

- [1] Matmat K, Guéant-Rodriguez RM, Oussalah A, Wiedemann-Fodé A, Dionisi-Vici C, Coelho D, et al. Ocular manifestations in patients with inborn errors of intracellular cobalamin metabolism: a systematic review. *Hum Genet.* Jul **2022**;141(7):1239-51.
- [2] Martinelli D, Deodato F, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology, and treatment. *J Inherit Metab Dis.* Feb **2011**;34(1):127-35.
- [3] PubChem. Hydroxocobalamin [Internet]. [citado o 2 agosto 2022]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/70678542>
- [4] Tese de doutoramento Fernández RV. Research and development of advanced controlled drug delivery systems: application in keratoconus and leber´s hereditary optic neuropathy.

COLIRIO COMBINADO ANTIFÚNXICO PARA O TRATAMENTO DA QUERATITE FÚNXICA

Victoria Díaz Tomé¹, García Otero, Xurxo¹, Varela Fernández, Rubén¹, Llovo Taboada, José², García Barcía, Miguel², Fernández Ferreiro, Anxo², Otero Espinar, Francisco J.¹

1. Farmacoloxía, Farmacia e Tecnoloxía Farmacéutica. Universidade de Santiago de Compostela (USC).

2. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS).

A queratite fúnxica (QF) é unha enfermidade grave de difícil tratamento que pode producir perda de visión, producida normalmente por fungos filamentosos como *Fusarium* e *Aspergillus* spp. ou lévedos como *Candida albicans* entre outros. Actualmente, o voriconazol (VZ) e a natamicina (NT) tópicos úsanse como terapia de primeira liña, pero soamente existe un fármaco aceptado pola FDA e a EMA que incorpora NT, polo que existe un baleiro terapéutico oftálmico para o VZ. Isto leva ós servizos de farmacia hospitalaria á reformulación con vehículos biocompatibles coa vía ocular para a preparación de colirios. Normalmente, o uso destas preparacións comporta un tratamento intensivo debido á súa baixa permanencia ocular, que pode provocar efectos secundarios por sobredosificación e toxicidade. Baseado nestes estudos, formulouse un novo tratamento, que consiste na combinación dos dous antifúnxicos (1). A solubilidade de ambos os fármacos estudouse en presenza dunha ciclodextrina (HP β CD), mediante diagramas de solubilidade a través da formación de complexos de inclusión. Os complexos de inclusión caracterizáronse mediante resonancia magnética nuclear (RMN). Para a elaboración das formulacións, disolveuse un 40% (p/v) de HP β CD, 1% (p/v) de VZ e un 0.7% (p/v) de NT en auga MilliQ[®] ou en Liquifilm[®]. Á solución acuosa engadíuselle un 0.4% (p/v) de hialuronato sódico. Estudouse a liberación *in vitro* de ambos os fármacos a partir das formulacións. A permeabilidade transcorneal dos fármacos foi estudada mediante o uso de córneas bovinas montadas en células de Franz. Neste aspecto, observouse unha melloría do paso da NT en relación á formulación comercial Natacyn[®]. Realizáronse estudos de irritación ocular *in ovo* (HET-CAM) e *ex vivo* (BCOP). Ambos os ensaios demostraron que as novas formulacións non produciron irritación ou modificacións na transparencia ocular. A susceptibilidade antifúnxica foi testada mediante o método de difusión en disco. Inoculáronse *Candida albicans* ATCC 9031, *Candida albicans* ATCC 90028, *Aspergillus fumigatus*, *Paelomices lilacinus* e *Fusarium solani*. A inhibición do crecemento fúnxico polo VZ foi a mesma para todas as especies, mostrando unha eficacia superior para *Paelomyces lilacinus*. A NT mostrou unha maior inhibición que Natacyn[®] debido á súa mellor difusión a través do disco. As novas formulacións desenvolvidas presentan características adecuadas para o tratamento da QF, demostrando unha melloría na permeabilidade corneal, seguridade e mellor eficacia fronte a especies fúnxicas.

Referencias:

- [1] Sradhanjali S, Yein B, Sharma S, Das S. In vitro synergy of natamycin and voriconazole against clinical isolates of *Fusarium*, *Candida*, *Aspergillus* and *Curvularia* spp. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(1):142-5.

ESTRATEGIA MULTICOMPONENTE NO DESCUBRIMENTO DE ANTAGONISTAS CB₁ CON SELECTIVIDADE PERIFÉRICA PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE

Aitor García-Rey,^{1,2} Jhonny Azuaje,^{1,2} Nora Piay,^{1,2} Xerardo
García-Mera,^{1,2} José Brea,³ M. Isabel Loza,³ e Eddy Sotelo^{1,2*}.

1. Departamento de Química Orgánica, Universidade de Santiago de Compostela, España.

2. Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS), Universidade de Santiago de Compostela, España.

3. Centro de Investigación en Medicina Molecular e Enfermedades Crónicas (CIMUS).

aitor.garcia.rey@usc.gal

A regulación do sistema endocannabinoide a través da modulación dos receptores cannabinoides (CB₁R e CB₂R), supón un novo enfoque terapéutico para o tratamento de enfermidades (inflamación, obesidade ou diabetes).¹ Os CB₁R exprésanse nas terminacións nerviosas centrais e periféricas, mediando a liberación de neurotransmisores e controlando diferentes funcións.¹ O bloqueio do CB₁R nos tecidos periféricos permite suprimir a inxesta de alimentos, aumentar o gasto enerxético e reducir a lipoxénese.¹ Estas evidencias apoian a exploración de antagonistas dos CB₁R como posibles fármacos para tratar a diabetes, síndrome metabólica e dislipemias. O descubrimento de novos antagonistas do CB₁R nos tecidos periféricos segue sendo un obxectivo moi desafiante.² Neste contexto documentamos o descubrimento dunha familia de ligandos CB₁R e CB₂R potentes e selectivos derivados da α -acilaminoamida (figura 1) empregando a reacción de Ugi. Aínda que encaixan dentro do farmacóforo xeral dos ligandos CB₁R, modificacións da súa estrutura cambian o seu perfil de selectividade. Tamén exploramos a derivatización estrutural para asegurar a selectividade periférica sen unha redución da afinidade ou da selectividade por subtipos.

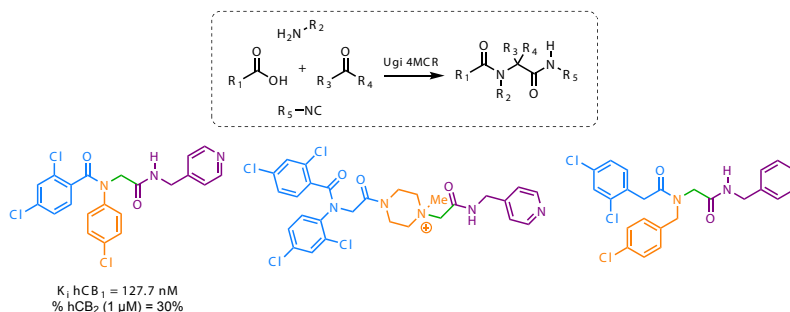


Figura 1. Reacción de Ugi, estrutura e datos de unión dos ligandos de cannabinoides representativos.

Agradecementos: Ao profesor Eddy Sotelo e ao grupo ComBioMed pola axuda prestada e aos investigadores dos grupos colaboradores por facer posible a realización deste traballo.

Referencias:

- [1] Di Marzo V, Nat. Rev. Drug. Dis., 2018, 17, 623-39.
- [2] Cinar R, Malliga RI, Kunos G, Pharmacol. Ther., 2020, 208, 107477

DERIVADOS PIRIMIDÍNICOS N-SUBSTUÍDOS COMO ANTAGONISTAS DE A_{2B} E LIGANDOS DUAIS A_{2B}/A_{2A} PARA O TRATAMENTO DO CANCRO

L. González-Pico,¹ H. Fojo,¹ R. Prieto-Díaz,¹ J. Azuaje,¹ M. Majellaro,¹ X. García-Mera,¹
J. Brea,² M. I. Loza,² H. Gutiérrez de Terán,³ A. H. Tay,⁴ A. Lundqvist,⁴

1. Centro para Investigación en Química Biológica e Materiais Moleculares (CIQUS).
2. Centro para Investigación en Enfermedades Metabólicas (CIMUS). Universidade de Santiago de Compostela, España. 3. Departamento de Biología Celular e Molecular, Uppsala University, Suecia. 4. Departamento de Oncología-Patología, Karolinska Institute, Suecia.

luciagonzalez.pico@usc.gal

O receptor A_{2B} de adenosina (A_{2B}AR) é un receptor de baixa afinidade que se sobreexpresa na inflamación crónica. A interacción da adenosina (ADO) e o A_{2B}AR só ocorre en condicións patolóxicas. Demostrouse que o A_{2B}AR participa na inmunosupresión e é capaz de incrementar o tamaño do tumor por distintos mecanismos.¹ Polo tanto, o A_{2B}AR é unha diana interesante para o tratamento do cancro. Dende que se demostrou que os GPCRs forman dímeros entre si apareceu unha nova oportunidade para os ligandos de A_{2B}AR. O A_{2B}AR forma un heterodímero, como receptor dominante, co A_{2A}AR, tamén presente nas células inmunitarias, co que ambos os receptores son dianas interesantes para o cancro. O noso grupo descubriu un novo farmacóforo para A_{2B}AR, derivado do núcleo pirimidin-2-ona, explorando posteriormente a súa diversificación estrutural utilizando o método *scaffold hopping*. Grazas a isto descubríronse novos núcleos bicíclicos e tricíclicos (por exemplo, ISAM-140).² O nitróxeno da posición 1 non se modificou ata agora, xa que os modelos computacionais o implicaban nun enlace de hidróxeno con residuos específicos. Aínda así, recoñecemos a presenza dun peto hidrofóbico cerca do sitio de unión, que procedemos a explorar introducindo grupos alquílicos na posición 1 nuns ligandos representativos. Obtivemos unha nova serie de derivados pirimidínicos substituídos na posición 1 con actividade antagonista, potente e selectiva, para A_{2B}AR. Neste póster falaremos de tendencias da SAR, destacando o incremento en afinidade por A_{2B}AR nos que teñen o grupo 2F-Bn e o descubrimento de 3 novos ligandos duais A_{2B}/A_{2A} como posibles fármacos para inmunoterapia do cancro.

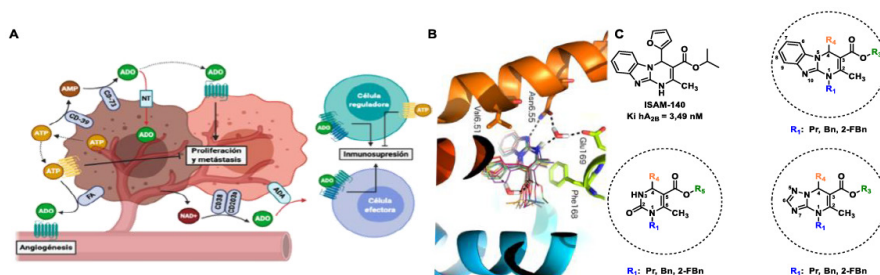


Figura 1. A) Biosíntese e efectos da adenosina no microambiente tumoral. B) Interaccións preditas das moléculas modelo e o A_{2B}AR. C) ISAM-140 e estrutura xeral dos novos ligandos.

Agradecementos. Ó grupo de investigación ComBioMed, en especial ó meu titor Eddy Sotelo e ós meus compañeiros Hugo Fojo e Rubén Prieto. Tamén á Facultade de Farmacia por organizar este evento.

Referencias:

- [1] Tay AHM, Prieto-Díaz R., Neo S, et al. J. Immunother. Cancer. **2022**;10(5):e004592
- [2] El Maatougui A, Azuaje J, et al. J Med Chem., **2016**, 59(5), 1967–83.

HÍBRIDOS CUMARINA-RILUZOL COMA POTENCIAIS AXENTES FARMACOLÓXICOS EN ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

Sela González-Domínguez,¹ Aitor Carneiro,^{1,2} Fernanda Borges,² Eugenio Uriarte,¹ Maria J. Matos¹

1. Departamento de Química Orgánica, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, España
2. CIQUP/Departamento de Química e Bioquímica, Facultade de Ciências, Universidade do Porto, 4169-007 Porto, Portugal.

sela.gonzalez@rai.usc.gal

A esclerose lateral amiotrófica (ELA), tamén coñecida como enfermidade da motoneurona ou enfermidade de Lou Gehrig, é unha enfermidade neurodexenerativa de orixe idiopática caracterizada pola perda progresiva de neuronas motoras no cerebro e na medula espiñal [1]. A pesar das súas devastadoras consecuencias, a complexidade e heteroxeneidade da patoloxía impediron ata o momento o desenvolvemento de estratexias farmacolóxicas prometedoras que permitan abordar con éxito a enfermidade. De feito, só existen dous fármacos aprobados para o seu tratamento, riluzol e edaravona [2], ambos con limitado éxito, pois só son capaces de paliar a evolución da enfermidade a curto prazo, estendendo a esperanza de vida uns poucos meses. Por todo isto, o interese no desenvolvemento de novas entidades químicas que permitan investigar os mecanismos de actuación da enfermidade e avanzar na súa abordaxe é moi alto. O traballo do noso grupo nos últimos anos leva ofrecidos prometedores resultados no campo das enfermidades neurodexenerativas a través da modulación do esqueleto de cumarina mediante técnicas de hibridación molecular, dando lugar a diversas familias de compostos [3,4]. Neste traballo presentamos o deseño e síntese de derivados de 3-arilcumarina que inclúen un grupo trifluorometoxi –por inspiración na molécula de riluzol– na súa estrutura (Figura 1), co obxectivo de expandir o coñecemento xa adquirido nesta familia de compostos coa introdución desta modificación. Estes novos híbridos 3-arilcumarina-riluzol permitirán, por tanto, a futura avaliación do potencial destas moléculas no ámbito da ELA, e particularmente afondarán no estudo da influencia do substituínte trifluorometoxi na actividade de riluzol e seus derivados.

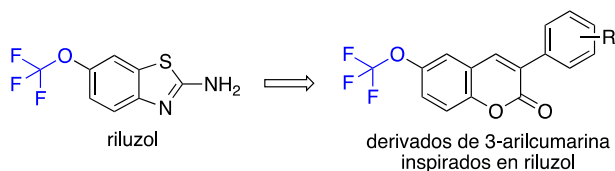


Figura 1. Deseño de derivados de 3-arilcumarina inspirados en riluzol.

Referencias:

- [1] van Es M. A., Hardiman O., Chio A., Al-Chalabi A., Pasterkamp R. J., Veldink J. H., van den Berg L. H., *Lancet*, **2017**, 390 (10107), 2084-2098.
- [2] Sweeney, J. B., Rattray, M., Pugh, V., Powell, L. A., *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9 (6), 552-556.
- [3] Mellado, M., Mella, J., González, C., Viña, D., Uriarte, E., Matos, M. J., *Bioorg. Chem.* **2020**, 101, 103964.
- [4] Matos, M.J., Uriarte, E., Santana, L., *Molecules* **2021**, 26, 6755.

ANÁLISE DA CAPACIDADE ANTICALCIFICANTE DAS MOLÉCULAS DE INOSITOL FOSFORILADO

Iria González Vázquez¹, Ricardo Villa-Bellosta^{1,2}

1. Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Diseases (CIMUS), Santiago de Compostela University, Avenida de Barcelona s/n, 15782 Santiago de Compostela, Spain.

2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Facultade de Farmacia, Santiago de Compostela University, Plaza do Obradoiro s/n, 15782 Santiago de Compostela, Spain.

ricardo.villa@usc.gal

A calcificación vascular caracterízase pola deposición de cristais de calcio-fosfato na parede aórtica (fenómeno coñecido como *Monckeberg's medial sclerosis*), xeralmente como hidroxipatita¹. Hoxe en día existe unha tendencia a empregar moléculas de D-mioinositol fosforiladas como posibles candidatos para inhibir calcificación, en particular co D-mioinositol 1,2,3,4,5,6-hexaquisfosfato.

Neste traballo búscase determinar a capacidade do inositol fosforilado como un inhibidor da fosfatase alcalina, para o cal se empregaron tres moléculas de mioinositol (D-mioinositol 1-monofosfato, D-mioinositol 1,4,5-trifosfato e D-mioinositol 1,2,3,4,5,6-hexaquisfosfato). A medición da actividade encimática realizouse empregando a encima recombinante hTNAP e p-nitrofenilfosfato (pNPP, 1mmol/L) como substrato. Ademais das moléculas de inositol, usáronse moléculas de referencia (fósforo, pirofosfato e trifosfato) das cales xa se tiñan datos de estudos previos²⁻⁴.

Tamén se analizou a capacidade do inositol fosforilado para inhibir a calcificación, para o cal se empregaron *vascular smooth muscle cells* (VSMCs), e engadiuse un medio MEM enriquecido en fósforo (2.5mmol/L fosfato) e os reactivos de estudo (pirofosfato como molécula de referencia e o D-mioinositol fosforilado como candidatos de inhibición da calcificación).

En canto á actividade encimática, de todas as moléculas de inositol, unicamente o D-mioinositol 1,2,3,4,5,6-hexaquisfosfato mostrou resultados significativos na inhibición do hTNAP, amosando uns niveis similares ao pirofosfato e trifosfato. Na análise da calcificación, aínda que o D-mioinositol 1,2,3,4,5,6-hexaquisfosfato amosou capacidade inhibitoria da calcificación, non é un inhibidor tan potente coma o pirofosfato.

Financiamento

Este estudo contou co apoio de subvencións do Ministerio español de Ciencia e Innovación (PID2020-113603RB-I00; RYC2019-027920-I), Xunta de Galicia (ED431F 2022/03) e da Sociedade Española de Nefroloxía (SEN21-3315).

Recoñecementos

Os autores agradecen ao CiMUS o apoio no desenvolvemento deste estudo.

Referencias

- [1] Villa-Bellosta, R. Role of the extracellular ATP/pyrophosphate metabolism cycle in vascular calcification. *Purinergic Signal*. (2022) doi:10.1007/s11302-022-09867-1.
- [2] Villa-Bellosta, R. & Sorribas, V. Phosphonoformic acid prevents vascular smooth muscle cell calcification by inhibiting calcium-phosphate deposition. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **29**, 761–766 (2009).

- [3] Villa-Bellosta, R. & Sorribas, V. Prevention of vascular calcification by polyphosphates and nucleotides- role of ATP. *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* **77**, 2145–2151 (2013).
- [4] Villa-Bellosta, R. ATP-based therapy prevents vascular calcification and extends longevity in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **116**, 23698–23704 (2019).

IMPLANTES DE METILCELULOSA E HIDROXIAPATITA CARGADOS CON VANCOMICINA CON APLICACIÓN EN PATOLOXÍA ÓSEA

Ana Iglesias-Mejuto,¹ Carlos A. García-González

¹ Grupo I+D Farma (GI-1645), Departamento de Farmacología, Farmacia e Tecnoloxía Farmacéutica, Facultade de Farmacia, iMATUS e Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Universidade de Santiago de Compostela.

ana.iglesias.mejuto@rai.usc.gal

Os defectos óseos, comunmente acompañados por infección e inflamación no sitio da lesión, aumentaron nos últimos anos debido ao progresivo envellecemento poboacional e aos traumas accidentais. A medicina rexenerativa intenta reparar os tecidos danados recuperando o seu comportamento tanto anatómico como funcional. A tecnoloxía de impresión 3D é unha ferramenta novidosa empregada no campo da medicina rexenerativa ósea capaz de fabricar biomateriais adaptados ás necesidades específicas de pacientes concretos mediante un proceso altamente preciso, reproducibile e automático. No entanto, equivalentes tisulares avanzados capaces de promover o desenvolvemento de novo tecido óseo a longo prazo e de actuar como soportes mecánicos provisorios é aínda un desafío na actualidade.

A tecnoloxía dos aeroxes pode contribuír a dotar estes biomateriais coa nanoestruturación e a estrutura xerárquica avanzada necesarias para estimular a rexeneración ósea. Os aeroxes son estruturas sintéticas avanzadas descritas como o material máis lixeiro do mundo dotado con propiedades fisicoquímicas únicas (baixa densidade, elevada porosidade, alta superficie específica...) (1). Aeroxes con porosidade dual (macroporos e mesoporos na mesma estrutura) así como elevada interconectividade entre os poros foron fabricados exitosamente mediante unha estratexia de produción dual recentemente descrita que combina as vantaxes do procesamento mediante CO₂ en condicións supercríticas e da tecnoloxía de impresión 3D (2).

Finalmente, as lesións óseas van frecuentemente acompañadas da colonización de microorganismos no sitio da lesión, principalmente causadas por *Staphylococcus aureus* e conducentes ao desenvolvemento de osteomielite (3). Os antibióticos por vía intravenosa son normalmente administrados para tratar estas infeccións pero concentracións insuficientes de antibióticos no lugar da lesión adoitan ocasionar infeccións repetidas. Estanse desenvolvendo implantes cargados con fármacos para levar e manter a longo prazo as concentracións de antibióticos no lugar do dano, imprescindibles para resolver a osteomielite.

Neste traballo, a estratexia de procesamento dual que combina a técnica de impresión 3D e o secado mediante CO₂ en condición supercríticas foi desenvolvida para obter aeroxes 3D personalizados. Primeiramente, solucións compostas de diferentes concentracións de metilcelulosa (MC), hidroxapatita (HA) e vancomicina (VAN) foron procesadas mediante impresión 3D para obter estadales (*scaffolding*) baseados en hidroxes cunha estrutura externa e composición personalizadas. As diferentes formulacións de aeroxes de MC-HA-VAN obtidas foron avaliadas en canto ás súas propiedades fisicoquímicas mediante análise de adsorción/desorción de nitróxeno, picnometría de helio e imaxes de microscopia electrónica (SEM). A bioactividade das estruturas foi tamén testada mediante inmersión dos aeroxes en fluído corporal simulado (SBF) durante diferentes períodos de tempo. As propiedades

antimicrobianas das estruturas cargadas con vancomicina foron avaliadas tras o contacto con *S. aureus*. A fidelidade dos estadames baseados en hidroxeles e aeroxes respecto ao arquivo orixinal deseñado por ordenador a partir do que foron xerados foi avaliada para a súa aplicación en medicina rexenerativa ósea. Estadames avanzados baseados en aeroxes cunha porosidade e superficie específica elevadas obtivéronse mediante a estratexia de procesamento dual cunha elevada fidelidade de impresión respecto ao deseño orixinal (Fig. 1). Unha cesión sostida no tempo de vancomicina foi observada, coherente coa actividade antimicrobiana contra *S. aureus* (Fig. 2). A bioactividade das estruturas foi confirmada tras 13 e 26 días de tratamento con SBF. Os resultados obtidos suxiren os aeroxes de MC-HA-VAN como candidatos prometedores para enxeñería de tecidos ósea avanzada e tratamento da osteomielite.

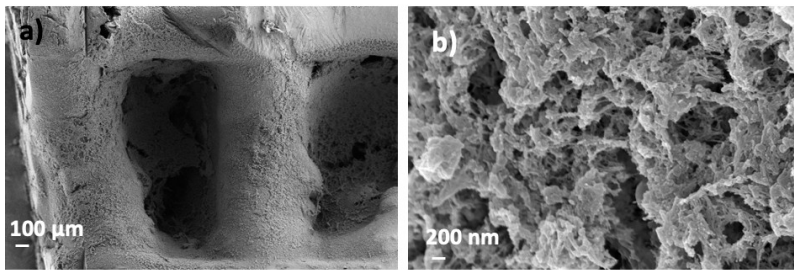


Figura 1: Imaxes SEM de aeroxes de MC-nHA.

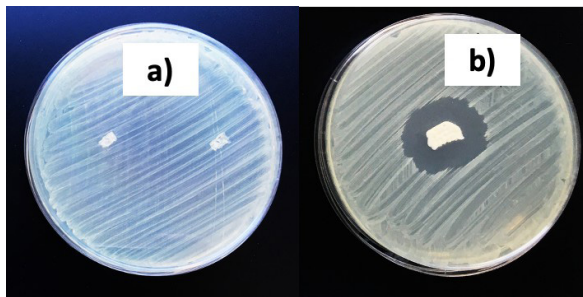


Figura 2: Ensaio microbiolóxico de aeroxes cargados con VAN.

Agradecementos: Traballo financiado por MICINN [PID2020-120010RB-I00], Xunta de Galicia [ED431C 2020/17], Axencia Estatal de Investigación [AEI] e fondos FEDER. Este traballo levouse a cabo no marco da acción COST (European Cooperation in Science and Technology) “Enxeñería avanzada de aeroxes para ciencias da vida e do medio ambiente” (AERoGELS, ref. CA18125), financiado pola COST. A.I.-M. agradece á Xunta de Galicia pola súa bolsa de investigación predoutoral [ED481A-2020/104].

Referencias:

- [1] García-González CA, Sosnik A, Kalmár J, De Marco I, Erkey C, Concheiro A, et al. Aerogels in drug delivery: From design to application. *Journal of Controlled Release*. abril de 2021;332:40-63.
- [2] Iglesias-Mejuto A, García-González CA. 3D-printed alginate-hydroxyapatite aerogel scaffolds for bone tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*. diciembre de 2021;131:112525.
- [3] Gallarate M, Chirio D, Chindamo G, Peira E, Sapino S. Osteomyelitis: Focus on Conventional Treatments and Innovative Drug Delivery Systems. *CDD*. 6 de agosto de 2021;18(5):532-45.

CARACTERIZACIÓN DE TENSOACTIVOS *GEMINI* EN MONOCAPAS DE LANGMUIR NA PROCURA DE NOVOS SISTEMAS VESICULARES DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

Andrea Insua Ramos¹, Emilio V. Lage¹, Vicente Domínguez Arca²,
Marta S. Maestu¹, Gerardo Prieto^{2,3}, Matilde Casas^{1,3}

1. Laboratorio de Biomembranas, Departamento de Química Física, Facultade de Farmacia.

2. Grupo de Biofísica e Interfaces, Departamento de Física Aplicada, Facultade de Física.

3. Instituto de Materiais da Universidade de Santiago de Compostela (IMATUS).

andrea.insua@rai.usc.gal

Un dos retos máis importantes da terapia farmacolóxica é lograr que o principio activo atravesase as barreiras biolóxicas que o separan da diana terapéutica. Para conseguilo, deséñanse diversas estratexias, sendo unha delas a encapsulación do fármaco en sistemas coloidais que o protexan e actúen como vectores selectivos para a súa entrega no lugar de acción. Esta vectorización selectiva (*drug targeting*) aproveita as alteracións das condicións fisicoquímicas no tecido diana para favorecer unha maior retención do vector e, por tanto, unha concentración local máis elevada do principio activo. A nosa estratexia radica en incorporar tensoactivos catiónicos en moi baixa proporción, dada a súa toxicidade, a liposomas que aloxen o fármaco.

Escollemos un tensoactivo dimérico tipo *gemini* pola súa particular estrutura química. Trátase dunha familia que posúe un eixe de simetría central e presenta dúas cadeas de tensoactivo clásico, cabeza polar – cola apolar, unidas entre si polos grupos polares mediante unha ponte alquílica (espazador). Existe a hipótese de que esta última parte da molécula ten un papel fundamental no seu comportamento [1]

Para estudar isto, utilizamos o *gemini* 14-20-14. Os números laterais fan referencia á cantidade de átomos de carbono das cadeas hidrofóbicas (14) e o central á lonxitude do espazador (20), que lle dá o nome curto de GS20 a esta especie química: $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{N}(\text{CH}_3)_2+(\text{CH}_2)_{20}-\text{N}(\text{CH}_3)_2+(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3 + 2\text{Br}^-$ (Figura 1).

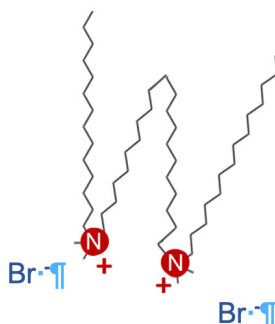


Figura 1. Estrutura do GS20

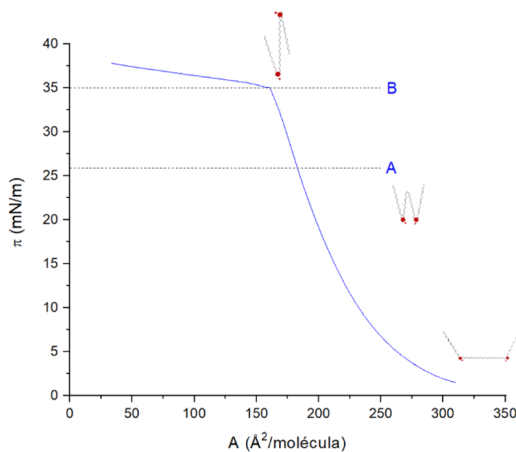


Figura 2. Isotherma π -A a 20 °C

A caracterización deste tensioactivo na interfase aire/auga levouse a cabo a través de isothermas de compresión presión-área (π -A), empregando a balanza de Langmuir-Blodgett NIMA 611. Estudamos as propiedades mecánicas do filme a través do módulo de compresibilidade (C_s^{-1}).

A técnica consiste na deposición do GS20, en disolución clorofórmica, sobre a superficie dunha fase acuosa, de maneira que as moléculas forman espontaneamente unha monocapa, que pasa a comprimirse grazas a unha barreira móbil automatizada. Así, o software constrúe a isoterma representando o aumento da presión superficial do filme fronte á área media que ocupa cada molécula da monocapa. As diferentes zonas que a conforman son útiles no estudo dos distintos estados superficiais (Figura 2). Esta análise dos estados de agregación superficiais completouse analizando as isothermas obtidas co módulo de compresibilidade (C_s^{-1}), que mide a resistencia ao cambio de área [2].

Realizáronse estudos do comportamento do GS20 na interfase aire/auga a 20 °C, da influencia da temperatura e da influencia da forza iónica.

A 20 °C a isoterma presenta unha forma ascendente continua, ata o punto B (Figura 2), onde a pendente cambia e se volve menos pronunciada. Neste momento, o tensioactivo adopta unha conformación na que ocupa menos área, o que aumenta a compresibilidade da monocapa e fai que os valores do módulo caian ata seren próximos aos do estado inicial. Comparando a isoterma de 20 °C coa de 30 °C observouse como o incremento da temperatura xera un aumento da presión superficial. Ademais, o cambio de pendente pasa a describirse como unha curva suave. Por outra parte, o estudo da influencia da forza iónica levouse a cabo introducindo diferentes concentracións de NaCl na subfase. A NaCl 0,154 M predomina o fenómeno de *salting out*, pero ao aumentar a concentración a 0,5 M, a presión diminúe con respecto á anterior. En calquera dos dous casos, recupérase a forma da isoterma a 20 °C no cambio de pendente.

Os cambios no comportamento do tensioactivo segundo as diferentes condicións ás que se somete son resultado das interaccións entre moléculas das subfase-GS20, GS20-GS20 e a cantidade destas últimas que presentan a enerxía necesaria en cada momento para superar a barreira de activación asociada ao cambio conformacional. Aínda así, queda de manifesto que

a partir do punto B da compresión (Figura 2), o tensioactivo adopta unha conformación na que ten soamente unha cabeza polar en contacto coa superficie, ocupando menos área. Esta información é crucial, xa que senta as bases para un posterior estudo da interacción do GS20 cos lípidos da vesícula, e para a análise da influencia desta interacción na carga superficial do agregado, que intuimos que se verá fortemente influenciada pola conformación que adopta o tensioactivo catiónico.

Agradecementos: aos compañeiros do departamento pola súa axuda e orientación.

Referencias:

- [1] Domínguez Arca, V. *Autoagregación de tensioactivos catiónicos gemini e a súa incorporación a formulacións de nanovesículas*. Universidade de Santiago de Compostela; **2022**.
- [2] Miñones Trillo, J. *La interfase aire/agua: monocapas de extensión*. Academia de Farmacia de Galicia; **2002**.

CARACTERIZACIÓN DAS CANLES DE CALCIO DEPENDENTES DE VOLTAXE NA DIFERENCIACIÓN NEURONAL DA LIÑA CELULAR INMORTALIZADA F11

Daniel López Fernández¹

1. Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular e Enfermedades Crónicas (CIMUS).

daniellopez.fernandez@usc.gal

As canles de calcio dependentes de voltaxe son a principal ruta de acceso dos catións de calcio ao citoplasma dende o exterior celular. Este ión desempeña un papel esencial en procesos bio-lóxicos básicos, como a transmisión do impulso nervioso ou a regulación da expresión xénica. Estas canles están formadas por un complexo proteico heteromultimérico onde catro subunidades idénticas denominadas α_1 constitúen o poro, que está presente en tódolos diferentes tipos que existen. Estes agrúpanse en familias en función da isoforma de α_1 , que caracteriza en gran medida as propiedades da canle. Asociadas a esta estrutura, atópanse varias subunidades auxiliares como β , $\alpha_2\delta$ ou γ entre outras, que modulan a súa actividade (1).

Para avaliar a función destas canles, empregouse unha nova liña celular semellante ás neuronas presentes no sistema nervioso periférico: células inmortalizadas F11 híbridas de neuroblastoma de rato e neuronas do ganglio da raíz dorsal (*Dorsal Root Ganglion*; DRG) de rata. Esta liña celular posúe a capacidade de obter características fenotípicas propias das neuronas sensoriais, desenvolvendo mediante a neuritoxénese prolongacións do citoplasma denominadas neuritas (2). O transcrito das células F11 non diferenciadas xa foi descrito con precisión anteriormente (3), aínda que se descoñece unha gran parte dos mecanismos implicados na diferenciación. No caso das células xa diferenciadas, o seu transcrito foi descrito por Martínez e cols. (2019) (2), así como o proceso polo cal se promove a transformación deste modelo celular en células con características semellantes a neuronas sensoriais presentes a nivel periférico do sistema nervioso. Esta modificación da expresión dos xenes, tradúcese no crecemento de neuritas, como xa mostraran varios autores previamente (2,4).

A primeira proba que se realiza é un estudo transcricómico para avaliar a modificación na expresión dos xenes que codifican as diferentes canles de calcio dependentes de voltaxe, observándose un aumento significativo en todos os expresados no modelo celular, entre os que é de especial interese o CACNA1D pois só se expresa nas células diferenciadas. Tamén se observa un incremento na expresión dos xenes que codifican as isoformas da subunidade auxiliar $\alpha_2\delta$.

O seguinte obxectivo foi a caracterización farmacolóxica destas canles de calcio dependentes de voltaxe inhibíndose con bloqueantes selectivos destas, observándose unha diminución estatisticamente significativa na concentración de calcio intracelular dose-dependente só con compostos selectivos para as canles tipo Ca_v 1: as 1-4-dihidropiridinas.

A pesar desta diminución na concentración de calcio intracelular e por contra do esperado, obsérvase un incremento na resposta do potencial de membrana ao expoñer as células F11 a KCl. Isto explicaría pola existencia de mecanismos de compensación con outros ións que tamén están implicados na transmisión do impulso nervioso como o sodio ou o potasio, ou mesmo o propio calcio almacenado en orgánulos celulares como o retículo endoplasmático.

Ao avaliar a repercusión na adquisición das características fenotípicas neuronais propias desta liña celular, obsérvase un descenso significativo na lonxitude máxima de neuritas en células F11 diferenciadas en presenza de nitrendipino.

Como conclusión, pódese afirmar que as 1,4-dihidropiridinas diminúen a concentración de calcio intracelular en células F11 diferenciadas, inducendo unha perda nas características fenotípicas propias desta liña celular baseada en neuronas DRG de rata e incrementando a súa excitabilidade de xeito paradoxal. Os datos non só demostran a relevancia do calcio na regulación dos procesos de diferenciación neuronal, senón que tamén abre a posibilidade de identificar novas dianas farmacolóxicas para o tratamento da dor neuropática, relacionada coa dexeneración das neuronas sensoriais, que induce un acurtamento na lonxitude das neuritas e incrementa a excitabilidade nesas neuronas, efectos similares aos obtidos no traballo aquí exposto.

Agradecementos: Agradecer á profesora María Isabel Loza por darme a oportunidade de realizar este proxecto e ao doutor Antón Leandro Martínez Rodríguez pola axuda que me brindou durante este traballo, así como a todos os membros do grupo BioFarma.

Referencias:

- [1] Simms BA, Zamponi GW. Neuronal Voltage-Gated Calcium Channels: Structure, Function, and Dysfunction. *Neuron* [Internet]. Abril de 2014;82(1):24-45. Dispoñible en: <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.03.016>
- [2] Martínez AL, Brea J, Monroy X, Merlos M, Burgueño J, Loza MI. A New Model of Sensorial Neuron-Like Cells for HTS of Novel Analgesics for Neuropathic Pain. *SLAS DISCOVERY: Advancing the Science of Drug Discovery* [Internet]. 1 de febreiro de 2019;24(2):158-68. Dispoñible en: <http://doi.org/10.1177/2472555218810323>
- [3] Yin K, Baillie GJ, Vetter I. Neuronal cell lines as model dorsal root ganglion neurons. *Molecular Pain* [Internet]. 29 de xaneiro de 2016;12:174480691664611. Dispoñible en: <http://doi.org/10.1177/1744806916646111>
- [4] Wieringa P, Tonazzini I, Micera S, Cecchini M. Nanotopography induced contact guidance of the F11 cell line during neuronal differentiation: a neuronal model cell line for tissue scaffold development. *Nanotechnology* [Internet]. 11 de xullo de 2012;23(27):275102. Dispoñible en: <https://doi.org/10.1088/0957-4484/23/27/275102>

RECUPERACIÓN DE COMPOSTOS BIOACTIVOS A PARTIR DE SUBPRODUTOS DE FROITAS MEDIANTE TECNOLOXÍAS SOSTIBLES

Sandra Mariño-Cortegoso¹, Ana Rodríguez Bernaldo de
Quirós¹, Raquel Sendón¹, Letricia Barbosa-Pereira¹

1. Departamento de Química Analítica, Nutrición e Bromatoloxía, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela.

sandra.marino.cortegoso@usc.gal

A industria alimentaria xera unha gran cantidade de residuos, como poden ser os subprodutos do procesado da froita. Os devanditos subprodutos posúen compostos activos con capacidade antioxidante, o que lles proporciona potencial para a súa reintrodución na cadea alimentaria, ben como ingredientes, ben como aditivos alimentarios, promovendo así a economía circular e acadando a sustentabilidade ecolóxica [1, 2]. Seguindo esta liña, o obxectivo deste estudo foi optimizar a extracción destes compostos, así como a caracterización dos extractos para a posterior revalorización destes subprodutos.

Optimizouse a extracción de compostos de tipo fenólico empregando a tecnoloxía de ultrasóns. Os parámetros a optimizar foron: o tamaño de partícula, o tempo de extracción, a relación sólido-líquido e mais a porcentaxe de etanol do solvente. Determinouse a capacidade antioxidante dos extractos mediante a captación do radical DPPH e ABTS. Ademais, os extractos foron caracterizados mediante diferentes ensaios colorimétricos, por cromatografía líquida acoplada a detector de masas (HPLC-ESI-MS/MS) e os polifenóis maioritarios cuantificáronse mediante cromatografía líquida acoplada a detector de díodos (HPLC-DAD).

A tecnoloxía de ultrasóns con solucións etanólicas demostrou ser unha alternativa ao emprego de solventes orgánicos e tecnoloxías cun alto consumo enerxético, outorgando altos rendementos a baixos tempos de extracción. Os extractos obtidos exhibiron unha ampla variedade de compostos fenólicos con alto poder antioxidante.

Agradecementos: Este estudo foi financiado polo proxecto ValICET do programa PRIMA (Partnership for research and innovation in the Mediterranean area, Section 2 Funded Projects 2020, Agri-Food Value Chain), financiado en España polo Ministerio de Ciencia e Innovación e a Axencia Estatal de Investigación, referencia PCI2021-121965 (MCIN/AEI/10.13039/501100011033 e pola Unión Europea “NextGenerationEU”/PRTR).

Referencias:

[1] Santos, D., Lopes da Silva, J.A., Pintado, M., *LWT*, **2022**, 154, 112707.

[2] Mariño-Cortegoso, S., Stanzione, M., Andrade, M.A., *et al.*, *Food Control*, **2022**, 140, 109128.

DESCIFRANDO O IMPACTO DA OBESIDADE NO ENVELLECIMENTO A TRAVÉS DA MODIFICACIÓN DO ARN A-TO-I

David Martinez-Delgado¹, Alejandro Fuentes-Iglesias¹, Celia Fernandez-Rial¹,
Tiago Moreira¹, Vera Garcia-Outeiral¹, Adriana Escudero¹, Cristina Ameneiro¹,
Santiago Rodriguez-Castro¹, Helena Covelo-Molares¹, Miguel Fidalgo¹

1. Stem Cells & Human Diseases Group, Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Diseases (CIMUS), Universidade de Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela, 15782, España.

david.martinez.delgado@usc.gal

O mundo enfróntase a unha crise nutricional global, evidenciada máis claramente polos patróns de alimentación pouco saudables, como a obesidade inducida pola dieta (denominada DEU), que, do mesmo xeito que o envellecemento, representa un factor de risco importante para as enfermidades humanas. A pesar da evidencia recente que indica que a DEU altera o proceso de envellecemento e que é prexudicial para o desenvolvemento de novas estratexias para promover un envellecemento saudable, sábese pouco sobre como ocorre. Aínda que a edición de ARN de adenosina a inosina (*A-to-I*), catalizada polas encimas ADAR, atópase entre as modificacións químicas de ARN máis abundantes e relevantes dos ARN codificantes e non codificantes, queda por explorar a súa función na DEU e no envellecemento. Aquí, puidemos identificar que a edición da inosina é dinámica durante os procesos de obesidade e envellecemento, o que é suficiente para segregar mostras *in vivo* e *ex vivo* en función da súa idade e estado dietético. Xuntos, os nosos resultados brindan información importante sobre como a obesidade afecta o proceso de envellecemento e abren a posibilidade de novos enfoques terapéuticos baseados en intervencións de modificación do ARN para mellorar os trastornos asociados coa obesidade e mellorar a saúde humana.

Agradecementos: A investigación do laboratorio de M.F contou co apoio da Axencia Estatal de Investigación de España (PID2019-105739GB-I00/AEI). D.M.-D. (V CIMUS Initiation to Research Contracts, 2019-PG062), A.E. e V.G.-O. (Ministerio de Ciencia, Innovación e Universidades, FPU18/01246 e FPU17/01131, respectivamente), A.F.-I. (MINECO, BES-2017-082007), T.M. (Fundação para a Ciência e Tecnologia, Portugal, 2021.07526.BD), e C.A. (Xunta de Galicia, ED481A-2020/046), son beneficiarios de bolsas predoutorais. H.C.-M. é beneficiaria dunha bolsa posdoutoral Margarita Salas do Ministerio de Universidades de España, financiada pola Unión Europea-NextGenerationEU.

DESCIFRANDO AS IMPLICACIÓNS DA OBESIDADE E DO ENVELLECIMENTO NO REXUVENECIMENTO CELULAR

Tiago Moreira,¹ David Martinez-Delgado,¹ Celia Rial,¹ Vera Garcia-Outeiral,¹ Adriana Escudero,¹ Cristina Ameneiro,¹ Alejandro Fuentes-Iglesias,¹ Santiago Rodriguez-Castro,¹ Helena Covelo-Molares,¹ e Miguel Fidalgo.¹

1. Stem Cells & Human Diseases Group, Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Diseases (CIMUS), Universidade de Santiago de Compostela (USC) Santiago de Compostela 15782, Spain.

tiagomanuel.martins@usc.gal

O envellecemento é o maior factor de risco para o desenvolvemento de enfermidades e pénsase que é unha característica irreversible da vida. A reprogramación de células somáticas (SCR, en inglés) é unha ferramenta nova que permite o rexuvenecemento de células somáticas a un estado celular pluripotente. A pesar de que a aproximación de reprogramación celular demostrou que é posíbel eliminar a idade celular, queda por descubrir como os patróns dietéticos insalubres que resultan en obesidade inducida pola dieta (DIO, en inglés) poden afectar as estratexias de rexuvenecemento celular. Neste estudo investigamos patróns transcricionais e metabólicos de fibroblastos derivados de ratos alimentados cunha dieta rica en graxas (HFD, en inglés), a cal é suficiente para inducir moitos dos fenotipos metabólicos asociados con obesidade, ou cunha dieta estándar (STD, en inglés) en idades diferentes. Ademais, tamén xeramos células troncais pluripotentes inducidas (iPSCs, en inglés) desde fibroblastos HFD e STD e investigamos se manteñen os trazos xenéticos e metabólicos asociados con envellecemento e obesidade. Os nosos resultados revelan que a obesidade inducida pola dieta exacerba cambios en características metabólicas e a expresión de xenes asociados co envellecemento celular en fibroblastos e ten un impacto negativo na xeración e na calidade das iPSC. A nosa aproximación proporciona unha plataforma potente para estudar o envellecemento e os costumes dietéticos, xerando novas oportunidades para mellorar as estratexias para estender unha vida sa.

Agradecementos: A investigación do laboratorio de M.F. foi apoiada pola Agencia Estatal de Investigación de España (PID2019-105739GB-I00/AEI). T.M. (Fundação para a Ciência e Tecnologia, Portugal, 2021.07526.BD), D.M.-D. (V CIMUS Initiation to Research Contracts, 2019-PG062), V.G.-O. e A.E. (Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, FPU17/01131 e FPU18/01246, respectivamente), C.A. (Xunta de Galicia, ED481A-2020/046), e A.F.-I. (MINECO, BES-2017-082007), teñen bolsas predoutorais. H.C.-M. ten unha bolsa posdouttural Margarita Salas do Ministerio de Universidades de España, financiada pola European Union-NextGenerationEU.

Referencias:

- [1] López-Otin et al., *Cell*. 153 (6): 1194–1217 (2013)
- [2] Ocampo et al., *Cell*. 167 (7):1719–1733 (2016)
- [3] Irizar et al., *Nat Commun*. 9 (327) (2018)
- [4] Mahmoudi et al., *Nature*. 574 (7779):553–558 (2019)
- [5] Schaum et al., *Nature*. 583 (596–602) (2020)
- [6] Lu et al., *Nature*. 588 (124–129) (2020)
- [7] Chondronasiou et al., *Ageing Cell*. 21 (3) (e13578) (2022)

ESTUDO DUN CICLOPÉPTIDO PARA O DESEÑO RACIONAL DE NOVOS MATERIAIS 2D BIOCOMPATÍBEIS

Lucía Méndez, Sandra Díaz, Dr. Ignacio Insua, e Prof. Javier Montenegro.

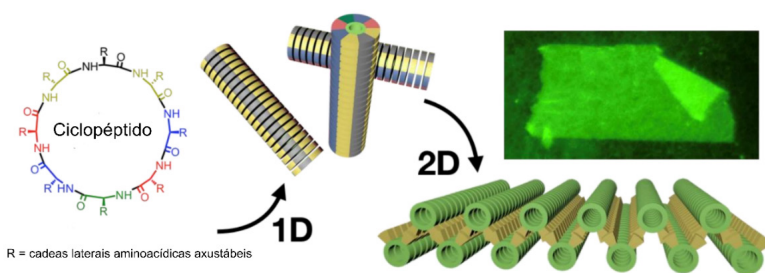
Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS), Departamento de Química Orgánica, Universidade de Santiago de Compostela.

lucia.mendez.gomez@rai.usc.gal

Os péptidos e as proteínas son biomoléculas esenciais que participan nunha ampla gama de funcións biolóxicas, dende o transporte a través das membranas ata a comunicación celular. As proteínas poden realizar estas sofisticadas tarefas aproveitando o preciso ordenamento espacial dos seus bloques de construción, os aminoácidos. Neste sentido, unha secuencia específica de aminoácidos pode orixinar motivos de pregamento secundario (por exemplo, hélice ou folla), que se combinan secuencialmente nos diferentes dominios dunha estrutura proteica terciaria. Ademais, a ensamblaxe de varias unidades proteicas conduce á orde máis alta na organización dos aminoácidos: as estruturas proteicas cuaternarias. Así, a natureza aproveita a ordenación xerárquica das funcionalidades químicas no espazo para dotar as proteínas de estruturas e funcións moi específicas. A pesar da nosa comprensión do pregamento das proteínas, o deseño racional de pequenos péptidos sintéticos que poidan someterse a unha autoensamblaxe con niveis crecentes de complexidade expón un gran reto dende o punto de vista supramolecular.

Neste traballo descríbese a autoensamblaxe xerárquica dun octapéptido cíclico en nanotubos unidimensionais (1D), cuxa superficie anfifílica impulsa a súa asociación lateral como nanofollas bidimensionais (2D) (Fig. 1). As transicións reversíbeis entre os estados de ensamblaxe, dispersión e agregación das nanofollas dotan estes materiais 2D dun comportamento *self-healing* desencadeado por estímulos externos. A exploración estrutural desta secuencia de péptidos permitiu establecer as relacións básicas de estrutura-ensamblaxe que rexen a autoensamblaxe xerárquica de 1D a 2D destes péptidos sintéticos.

Este traballo non só constitúe un novo mecanismo de autoensamblaxe supramolecular en dúas dimensións, senón que tamén dá acceso a unha nova clase de biomateriais 2D con núcleos ocultos compostos por nanotubos peptídicos aliñados, o que pode abrir o acceso a novos biomateriais supramoleculares cunha estrutura sen precedentes e potenciais aplicacións biomédicas e tecnolóxicas.



Referencias:

- [1] [1] Insua I., Montenegro J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142, 300-307.
- [2] [2] Díaz S., Insua I., Bhak G., Montenegro J., *Chem. EUR. J.*, **2020**, 26, 14765.

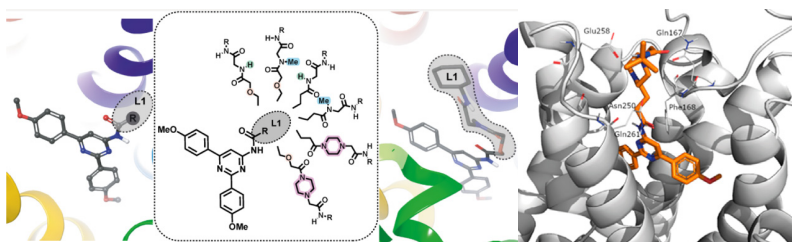
EXPLORACIÓN DE INTERACCIÓN NON ORTOSTÉRICAS CUNHA SERIE DE ANTAGONISTAS A₃ POTENTES E SELECTIVOS

Dario MiraEnda-Pastoriza,^{1,2} Rodrigo Bernardez,^{1,2} Jhonny Azuaje,^{1,2} Rubén Prieto-Díaz,^{1,2} María Majellaro,^{1,2} Aitor García-Rey,^{1,2} Ana Mallo-Abreu,^{1,2} Claudia Gioé-Gallo,^{1,2} Alejandro González,³ José Brea,³ M. Isabel Loza,³ María Majellaro,⁴ Xerardo García-Mera,² Hugo Gutiérrez-de-Terán,⁵ e Eddy Sotelo^{1,2,4*}

¹Centro de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS), Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, España, ²Departamento de Química Orgánica, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España, ³Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular e Enfermedades Crónicas (CiMUS), Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, España, ⁴Celtarys Research, Edificio Emprendia, Campus Vida, Santiago de Compostela, España, ⁵Departamento de Bioloxía Molecular e Celular, Universidade de Uppsala, Centro Biomédico, 75124 Uppsala, Suecia.

dario.miranda.pastoriza@usc.gal

O receptor A₃ de adenosina (A₃AR) é o subtipo caracterizado máis recentemente,¹ mais non a nivel estrutural. Está implicado activamente en numerosas enfermidades cardiovasculares e neurolóxicas, ademais de estar sobreexpresado no microambiente tumoral de numerosas células canceríxenas (inducindo ou atenuando o proceso apoptótico). Debido á súa contraditoria sinalización e comportamento dual en varias condicións patolóxicas, só un reducido número de ligandos A₃AR alcanzaron os ensaios clínicos. Por iso, o descubrimento de moduladores A₃AR e ferramentas farmacolóxicas específicas son cruciais para describir mellor o seu papel fisiopatolóxico e validar o seu potencial terapéutico. Neste traballo amosamos a exploración de interaccións non ortostéricas na rexión L₁ (figura 1) cunha serie de antagonistas selectivos A₃AR derivados do núcleo 4-amido-2,6-diarilpirimidina.² O estudo inclúe o deseño, a síntese, a caracterización estrutural e a avaliación *in silico* de novidosas series sintetizadas mediante dúas reaccións multicompoñente derivadas da reacción de Ugi. A biblioteca obtida permitiu identificar ligandos A₃AR moi potentes e selectivos con mellora da solubilidade acuosa.³ Tamén proporcionou unha imaxe completa do relevante papel e potencial das interaccións non ortostéricas na rexión L₁, achandando o camiño para o descubrimento e obtención de novos ligandos A₃AR de carácter covalente e bitópico.



Agradecementos: Ao Prof. Eddy Sotelo e a todos os integrantes do grupo **ComBioMed** pola axuda e apoio proporcionados ao longo deste proxecto. Aos investigadores colaboradores do grupo **Biofarma** e da **Universidade de Uppsala** pola implicación para completar este traballo. Á Xunta de Galicia por financiar esta investigación.

Referencias:

- [1] Zhou, Q. Y.; Chuanyu, L. I.; Olah, M. E.; Johnson, R. A.; Stiles, G. L.; Civelli, O. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, 89 (16), 7432-7436
- [2] Yaziji, V.; Rodríguez, D.; Gutiérrez-De-Terán, H.; Coelho, A.; Caamaño, O.; García-Mera, X.; Brea, J.; Loza, M. I.; Cadavid, M. I.; Sotelo, E. *J. Med. Chem.* **2011**, 54 (2), 457-471.
- [3] Miranda-Pastoriza, D.; Bernárdez, R.; Azuaje, J.; Prieto-Díaz, R.; Majellaro, M.; Tamhankar, A. V.; Koenekoop, L.; González, A.; Gioé-Gallo, C.; Mallo-Abreu, A.; Brea, J.; Loza, M. I.; García-Rey, A.; García-Mera, X.; Gutiérrez-De-Terán, H.; Sotelo, E. *ACS Med. Chem. Lett.* **2022**, 13(2), 243–249.

DESENVOLVEMENTO DE NOVOS LIGANDOS ANÁLOGOS DO RIMONABANT PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE

Sandra Ortigueira-Noya,¹ Jhonny Azuaje,² Maria Majellaro,³ Rubén Prieto-Díaz,^{1,2} Diego Triñanes,^{1,2} Jacobo Soilán,^{1,2} Nora Piay,^{1,2} José Brea,³ María I. Loza,³ Alessandra Contino,⁴ Angela Stefanachi,⁴ Xerardo García-Mera,² e Eddy Sotelo.^{1,2*}

1. Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CiQUS).

2. Departamento de Química Orgánica, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela, España.

3. Centro de Investigación en Medicina Molecular e Enfermedades Crónicas (CIMUS), Universidade de Santiago de Compostela, 15782, Santiago de Compostela, España.

4. Departamento de Ciencias Farmacéuticas e do Medicamento, Universidade de Bari, Bari, Italia.

sandra.ortigueira.noya@usc.gal

O rimonabant é un agonista inverso do receptor cannabinoide CB₁ aprobado en 2006 para o tratamento da obesidade que foi retirado do mercado en 2008 debido a efectos adversos graves (principalmente psiquiátricos)¹. Diversas evidencias confirman que as complicacións neuropsiquiátricas do rimonabant son consecuencia da súa unión aos receptores CB₁ centrais. Eses estudos tamén confirmarían que o antagonismo dos receptores CB₁ periféricos produce unha supresión do apetito e unha perda de peso similares². Polo tanto, a busca de novos ligandos selectivos periféricos para CB₁ xurdiu como un enfoque prometedor para o control da obesidade³. No marco dun proxecto destinado a identificar novos fármacos CB₁ utilizando reaccións multicompoñente, aquí documentamos o descubrimento e a optimización de novas series de análogos de rimonabant con acción restrinxida ao sistema periférico. Os novos ligandos, que se ensamblaron mediante reaccións Ugi ou Ugi-split, combinan un excelente perfil de afinidade e selectividade polo receptor CB₁, cunha elevada superficie polar (TPSA), un baixo Log P e valores de CNS MPO compatibles con baixa penetración no SNC.

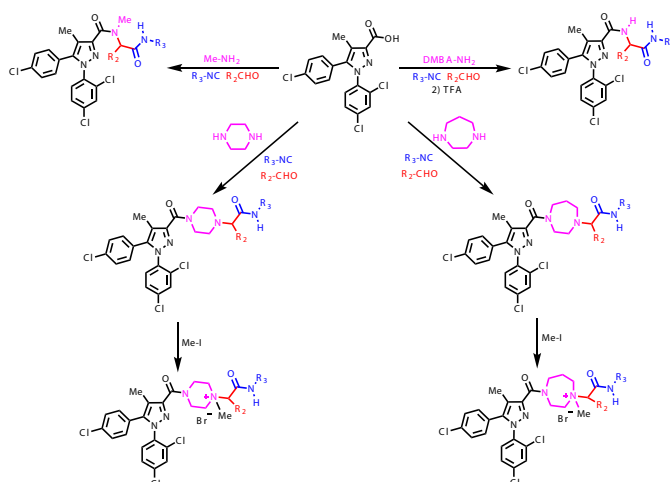


Figura 1. Esquema sintético empregado para a preparación dos compostos obxectivo.

Referencias:

- [1] Lee, H.K., Choi, E.B., Pak, C.S., *Curr. Top. Med. Chem.*, **2009**, 9, 482-503.
- [2] Tam, J., Vemuri, V.K., Liu, J., Batkai, S., Pickel, J., Kunos, G., *J. Clin. Invest.*, **2010**, 120, 3735-3740.
- [3] Flup, A., Bortoff, K., Seltzman, H., Fennell, T., Maitra, R., *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 2820-2834.

EFFECTOS DO NITROPRUSIATO DE SODIO EN CÉLULAS DE ENDOTELIO VASCULAR CEREBRAL SOMETIDAS A DEPLECIÓN DE OXÍXENO E GLUCOSA E POSTERIOR REOXIXENACIÓN

Aitor Picos^{1,2}, Nuria Seoane^{1,2}, Manuel Campos-Toimil^{1,2}, Dolores Viña^{1,2}

1. Farmacoloxía das Enfermidades Crónicas (CD Pharma), Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular e Enfermidades Crónicas (CIMUS), Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

2. Departamento de Farmacoloxía, Farmacia e Tecnoloxía Farmacéutica, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

aitor.picos@rai.usc.gal

Resumo

Durante os últimos anos hai unha crecente evidencia que sostén a conexión entre a disfunción da barreira hematoencefálica (BHE) e múltiples patoloxías relacionadas coa neuroinflamación e a neurodexeneración. A protección da BHE representa un enfoque prometedor para previr e tratar enfermidades do sistema nervioso central como ELA, a enfermidade de Alzheimer, a de Parkinson etc. O óxido nítrico (NO) xoga un papel importante na vasculatura, non só polas súas propiedades vasodilatadoras, senón tamén pola redución do estrés oxidativo e, presumiblemente, pola activación da vía de sinalización da AMPK. No entanto, o NO tamén pode contribuír ao estrés oxidativo mediante a conversión en peroxinitrito en concentracións máis altas, polo que a súa contribución á homeostase vascular segue a ser controvertida. Neste traballo avaliamos a influencia dun doador de NO, nitroprusiato de sodio (NPS), nun modelo *in vitro* de BHE constituído por células endoteliais microvasculares de cerebro de rato (bEnd.3). Estas células foron sometidas a privación de glucosa e oxíxeno, seguida de reoxixenación (OGD-R). A función da barreira foi avaliada medindo a viabilidade celular, a permeabilidade da barreira e a resistencia eléctrica transendotelial (TEER), a expresión de proteínas de unión estreita (Claudina-5 e Zonula occludens-1), así como o estado metabólico das células. Nestas condicións, o NPS non presenta un impacto positivo na función de barreira pero incrementa a viabilidade das células bEnd.3 sometidas a OGD-R ao favorecer a autofaxia. Precísanse máis estudos para dilucidar o mecanismo polo cal o NPS favorece este proceso nas células bEnd.3 sometidas a OGD-R.

Agradecementos: Este proxecto foi financiado polo Ministerio de Ciencia e Innovación (PID2020-119178GB-I00) e a Xunta de Galicia: Plan Galego IDDT, 2021-2022 (ED431B 2020/26. Research group GPC GI-1862). Aitor Picos agradece de xeito persoal ó proxecto ‘V Contratos de Iniciación a la Investigación’ (PG062 06/2021) polo apoio económico.

IDENTIFICACIÓN DE ANTAGONISTAS A₁AR POTENTES E SELECTIVOS GRAZAS A UN ÚNICO GRUPO METILO

Carlos Rodríguez-García,¹ Cristina Val,¹ Rubén Prieto-Díaz,¹ Jhonny Azuaje,¹ Maria Majellaro,¹ Alejandro Díaz,² José Brea,³ M. Isabel Loza,³ Marialessandra Contino,⁴ Angela Stefanachi,⁴ Xerardo García-Mera,¹ Hugo Gutiérrez-de-Terán,² e Eddy Sotelo¹

1. Departamento de Química Orgánica e Centro de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS), Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

2. Departamento de Biología Celular e Molecular, Universidade de Uppsala.

3. Centro de Investigación en Medicina Molecular e Enfermedades Crónicas (CIMUS), Universidade de Santiago de Compostela

4. Dipartimento di Farmacia-Scienze del Fármaco, Università degli Studi di Bari ALDO MORO.

carlosrodriguez.garcia@usc.gal

Neste documento presentamos unha gran colección de derivados de pirimidina 2-amino-4,6-disubstituída como ligandos A₁AR potentes, estruturalmente simples e altamente selectivos. A biblioteca, construída a través dunha reacción confiable e eficiente de tres compoñentes¹, explorou exhaustivamente o espazo químico, o que permitiu identificar as características máis destacadas do SAR e SSR ao redor desta estrutura. Estes incluíron a influencia no perfil de selectividade dos residuos aromáticos nas posicións R₄ e R₆ do núcleo de pirimidina, pero o que é máis importante, o papel destacado no perfil de selectividade A₁AR sen precedentes exercido polo grupo metilo introducido no grupo amino exocíclico. A caracterización farmacolóxica dos ligandos de A₁AR máis atractivos identificados durante este estudo confirmou o seu comportamento antagónico (a través de ensaios de AMPC) e a súa capacidade para superar o impacto de BBB sobre A₁AR no SNC.

References:

- [1] Val C., Crespo A., Yaziji V., Coelho A., Azuaje J (2013) 3CR of 2-Aminopyrimidine-5-carbonitriles. *ACS Combi Sci* 15:2-10.

IDENTIFICACIÓN DE NOVOS INHIBIDORES DO RECEPTOR DE COLÁXENO GPVI MEDIANTE UN ENSAIO FENOTÍPICO

Francisco José Rodríguez del Río¹, Sara Troitino¹, Irene Izquierdo¹,
Gema Prieto da Cuña¹, Nuria Gómez-Romero¹, Lidia Hermida-
Nogueira¹, Eduardo Domínguez², María I. Loza², Ángel García¹

1. Platelet Proteomics Group, Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Diseases (CIMUS), Universidade Santiago de Compostela, and Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, Spain.

2. Innopharma Screening Platform, BioFarma Research group, Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Diseases (CIMUS), Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.

franciscojose.rodriguez.delrio@rai.usc.gal

Antecedentes: Os medicamentos antiplaquetarios actuais están asociados con frecuencia a un risco significativo de hemorraxia, comprometendo a función plaquetaria. A procura de novos medicamentos antiplaquetarios sen alterar en gran medida a hemostase é una necesidade imperante. A glicoproteína VI (GPVI), receptora do coláxeno, é unha diana prometedor, xa que unicamente se expresa en plaquetas e megacariocitos, e o seu bloqueo tamén inhibe a formación de trombos. [1]

Obxectivo: Identificar novas moléculas capaces de inhibir o receptor GPVI mediante un cribado fenotípico e que poidan progresar a ensaios clínicos como novos medicamentos antiplaquetarios.

Materiais e métodos: Os ensaios fenotípicos de liberación de calcio foron empregados para identificar inhibidores da agregación plaquetaria a través da modulación do receptor GPVI. O ensaio *label-free dynamic mass redistribution* (DMR) confirmou a unión do ligando co receptor. Series de derivados das moléculas foron sintetizadas empregando una estratexia de farmacomodulación. Os estudos funcionais baseáronse na agregación plaquetaria e *spreading*. Os ensaios de viabilidade empregando citometría de fluxo foron usados para avaliar a posible toxicidade dos ligandos.

Resultados: 2 moléculas mostraron eficacia ao inhibir a liberación intracelular de calcio e a agregación plaquetaria mediante a modulación do receptor GPVI, SIL-ENA e SEDN2 (pendentes de patente). SEDN2 amosou os resultados máis potentes en canto á inhibición e foi empregada como estrutura de partida para a síntese de 19 moléculas semellantes. 2 destes derivados mostraron un potente efecto inhibitorio e priorizáronse, xunto con SEDN2, para estudos preclínicos. Os candidatos non mostraron efectos tóxicos a doses micromolares, e amosaron inhibición significativa da agregación e da adhesión.

Conclusións: Novos ligandos do receptor GPVI con efecto antiplaquetario foron identificados e priorizados empregando cribados fenotípicos e estudos funcionais.

Agradecementos: Ao Servizo de Vixilancia da Saúde da USC pola súa axuda na recolección de mostras de sangue, a todos os voluntarios que doaron sangue de forma altruísta e a Rocío Piña, técnica do grupo Biofarma. Tamén agradecer a financiación recibida pola Sociedad

Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) e ao Ministerio de Ciencia e Innovación, polo proxecto concedido en 2019.

Referencias:

- [1] Borst O, Gawaz M. Glycoprotein VI - novel target in antiplatelet medication. *Pharmacology & therapeutics* (Oxford) 2021 Jan;217:107630.

O NITROPRUSIATO SÓDICO PROTEXE A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA FRONTE Á INFLAMACIÓN

Nuria Seoane^{1,2}, Aitor Picos^{1,2}, Martina Schmidt^{3,4}, Dolores Viña^{1,2}, Amalia M Dolga³ e Manuel Campos-Toimil^{1,2}.

1. Farmacoloxía das Enfermidades Crónicas (CD Pharma), Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular e Enfermidades Crónicas (CIMUS), Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.
2. Departamento de Farmacoloxía, Farmacia e Tecnoloxía Farmacéutica, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.
3. Departamento de Farmacoloxía Molecular, Facultade de Ciencias e Enxeñaría, Instituto de Investigación Farmacolóxica de Groningen (GRIP), Universidade de Groningen, Groningen, Países Baixos.
4. Instituto de Investigación para o Asma e a EPOC de Groningen (GRIAC), Centro Médico Universitario de Groningen (UMCG), Universidade de Groningen, Groningen, Países Baixos.

nuria.seoane.lloves@usc.gal

A patoxénese de múltiples enfermidades neurodexenerativas, entre as que podemos atopar a enfermidade de Alzheimer, a esclerose múltiple ou a enfermidade de Parkinson, adóitase asociar cunha resposta inflamatoria aumentada e a liberación de citocinas proinflamatorias [1].

A neuroinflamación pode comprometer a integridade da barreira hematoencefálica [2], a estrutura altamente selectiva e especializada que separa a circulación periférica do sistema nervioso central, e pode desencadear estrés oxidativo, acumulación de β -amiloide e perda neuronal [3]. Polo tanto, resulta imprescindíbel garantir o mantemento da súa integridade.

O óxido nítrico (NO) é unha molécula vasoactiva que xoga un papel central na homeostase vascular, regulando a función endotelial e a contractilidade vascular, ademais de presentar un efecto antiinflamatorio e de reducir a produción de especies reactivas de osíxeno (ERO) [4].

O obxectivo deste estudo foi avaliar o potencial efecto protector do nitroprusiato de sodio (NPS), un doador de NO, fronte á inflamación inducida polo lipopolisacárido (LPS) en células endoteliais de vasculatura cerebral murina (bEnd.3).

Os nosos resultados suxiren que unha exposición de 24 horas a condicións inflamatorias incrementa a produción de ERO e o índice celular. O NPS mostrou un efecto protector fronte a estas condicións, diminuíndo tanto os niveis de ERO coma o índice celular. Pola contra, a inflamación inducida polo LPS non alterou a viabilidade celular, a integridade da barreira ou a produción de anión superóxido por parte das mitocondrias.

Precísanse máis estudos que diluciden o mecanismo de acción que se atopa detrás do efecto protector que o NPS presenta fronte á inflamación así coma o papel que xoga a liberación de NO.

Agradecementos: Este estudo foi financiado polo Ministerio de Ciencia e Innovación (PID2020-119178GB-I0001) e a Xunta de Galicia: Plan Galego IDT, 2021-2022 (ED431B 2020/26. Research Group GPC GI-1862). NS agradece persoalmente á Xunta de Galicia: Axudas á etapa predoutoral (ED481A 2021/102) polo apoio financeiro.

Referencias:

- [1] Sweeney et al. *Nat Rev Neurol*, **2018**, 14 (3): 133-150.
- [2] Yang et al. *Exp Ther Med*, **2019**, 17 (3): 2397-2404.
- [3] Di Marco et al. *Neurobiol Dis*, **2015**, 82: 593-606.
- [4] Tousoulis et al. *Curr Vasc Pharmacol*, **2012**, 10 (1): 4-18.

USO DE FERRAMENTAS *IN SILICO* PARA AVALIAR O XENIPÓSIDO E ASPERULÓSIDO COMO POTENCIAIS FÁRMACOS

Mariana Uczay,¹ Patrícia Pereira,¹ e José A. Fontenla²

1. Instituto de Ciencias Básicas da Saúde, Universidade Federal de Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil.

2. Departamento de Farmacología, Farmacia e Tecnoloxía Farmacéutica, Universidade de Santiago de Compostela (USC), España.

mariana.uczay@rai.usc.gal

Patoloxías cerebrais neurodexenerativas como a enfermidade de Alzheimer (EA) e a enfermidade de Parkinson (EP) son as principais causas de discapacidade na poboación mundial, cada vez máis envellecida, e requiren o desenvolvemento de novos tratamentos.

O xenipósido (GP) é un dos principais glucósidos iridoide. Algúns estudos realizados co GP céntranse no seu potencial terapéutico relacionado co sistema nervioso central (SNC). Nun modelo experimental de Párkinson, GP podería actuar sobre a sinalización da proteína Bax/BCL-2, reducindo o proceso de apoptose neuronal (Chen et al. 2015). Nun modelo experimental de Alzheimer, GP suprimiu a sobreactivación da sinalización MAPK que conduce a unha redución na acumulación de β amiloide ($A\beta$) e a mellora dos déficits colinéxicos (Zhao et al. 2017). Outro iridoide, cunha estrutura química similar ao GP, e que ten efectos biolóxicos útiles é o asperulósido (ASP). Sábese que este composto ten efectos farmacolóxicos como a actividade antiinflamatoria (Hirata et al. 2011). Por tanto, esta investigación ten como obxectivo estudar as propiedades farmacocinéticas e farmacolóxicas do GP e ASP *in silico* e comparar os resultados cos principais fármacos utilizados na clínica para o tratamento da EA e a EP.

En primeiro lugar representouse a estrutura en 2D dos compostos GP e ASP. Para iso utilizouse o software ChemDraw (version Ultra 12.0, Perkin Elmer Informatics, Waltham, MA, USA). As predicións *in silico* realizáronse utilizando o programa Molinspiration (<https://www.molinspiration.com/>). Unha das formas de identificar compostos con boa absorción é examinalos utilizando a regra dos cinco de Lipinski (Lipinski 2004), que son: (1) peso molecular (PM) menor ou igual a 500, (2) LogP (coeficiente de partición octanol-auga) debe ser menor ou igual a 5, (3) os doadores de enlaces de hidróxeno deben ser menores ou iguais a 5, (4) non debe haber máis de 10 aceptores de enlaces de hidróxeno.

Os valores dos parámetros mencionados preséntanse na **Táboa 1**. O coeficiente de repartición octanol-auga logP utilízase como medida da hidrofobicidade molecular. GP e ASP presentan un baixo valor de miLogP (-1.53 e -2.65 respectivamente), similar ao da levodopa (-2.2). A área de superficie polar (TPSA) defínese como unha suma de superficies de átomos polares nunha molécula. Os medicamentos cun TPSA de 60 Å² ou menos absórbense facilmente, mentres que aqueles con valores de 140 Å² ou máis, non o son (Pajouhesh e Lenz 2005). GP e ASP teñen un TPSA grande con valores de 155.15 e 161.22 Å² respectivamente. A levodopa ten un TPSA de 103.78 Å²; con todo, cabe sinalar que a levodopa ten un mecanismo de transporte activo (sistema de transporte de aminoácidos neutros), responsable da súa absorción intestinal e do paso da barreira hematoencefálica (BHE) (Hauser 2009).

Os fármacos que son activos no SNC teñen o PM reducido. En xeral, as moléculas que están entre 200-500 g/mol teñen unha boa permeabilidade (Hansch et al. 1987). GP e ASP

teñen un PM dentro do rango indicado para unha permeabilidade aceptable no SNC (388.37 e 414.36 g/mol respectivamente).

Os compostos con alto potencial de formación de enlaces de hidróxeno teñen unha distribución mínima a través da BHE. Os medicamentos do SNC comercializados teñen de media 2.12 aceptores de enlaces de hidróxeno (No) e 1.5 doadores de enlaces de hidróxeno (nOHNH) (Pajouhesh e Lenz 2005). GP e ASP teñen un alto número de ámbolos dous parámetros (10 e 11 No e 5 e 4 nOHNH, respectivamente). A flexibilidade da molécula mídese polo parámetro Nrotb. Os medicamentos que actúan no SNC teñen menos enlaces xiratorios que outras clases de medicamentos. GP e ASP teñen seis enlaces xiratorios nas súas moléculas. A maioría dos compostos de acción central teñen un recuento de enlaces xiratorios de cinco ou menos (Leeson e Davis 2004).

Táboa 1. Predición de parámetros do GP e ASP, e dos fármacos antialzhéimer e antiparkinsonianos máis utilizados.

	Compostos	miLogP	TPSA	PM	No	nOHNH	Nrotb	MV	Violacións
	Genipósido	-1.53	155.15	388.37	10	5	6	331.54	0
	Asperulósido	-2.65	161.22	414.36	11	4	6	340.68	1
EA	Memantina	2.77	26.02	179.31	1	2	0	191.67	0
	Galantamina	1.54	41.93	287.36	4	1	1	268.19	0
	Donepezilo	4.10	38.78	379.50	4	0	6	367.89	0
	Rivastigmina	2.28	32.78	250.34	4	0	5	254.01	0
EP	Levodopa	-2.20	103.78	197.19	5	5	3	172	0
	Selexilina	2.64	3.24	187.29	1	0	4	202.64	0
	Rasaxilina	2.10	12.3	171.24	1	1	2	175.10	0
	Safinamida	2.91	64.36	302.35	4	3	7	279.04	0
	Pramipexol	2.09	50.94	211.33	3	3	3	200.85	0
	Bromocriptina	3.60	118.21	654.61	10	3	5	546.41	1
	Lisurida	3.16	51.37	338.45	5	2	3	326.25	0
	Pergolida	3.97	19.03	314.50	2	1	4	306.67	0
	Apomorfina	2.89	43.69	267.33	3	2	0	246.38	0
	Tolcapona	2.99	103.35	273.24	6	2	3	230.37	0
	Entacapona	1.64	130.38	305.29	8	2	5	266.18	0
Opicapona	2.39	150.66	413.17	10	2	3	304.03	0	

miLogP – expresado como o logaritmo do coeficiente de repartición octanol/auga. TPSA – superficie polar topolóxica (Å²). PM – peso molecular. No – Aceptores de ligazóns de hidróxeno. nOHNH Número de doadores de ligazóns de hidróxeno. Nrotb – número de enlaces xiratorios. MV– volume molecular. Violacións - O número de violacións da regra de cinco de Lipinski. Os parámetros marcados en vermello considéranse malos para un medicamento. E os marcados en verde considéranse boas características para os medicamentos.

Tendo en conta as predicións realizadas, pódese deducir que o GP e o ASP non atravesan a BHE por simple difusión pasiva. No entanto, tanto o GP como o ASP teñen actividade no SNC, polo tanto teñen que utilizar un sistema de transporte activo para acceder a el. Estase a avaliar que tipo de transporte pode ser.

Agradecementos: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Ensino Superior (CAPES)-Brasil.

Referencias:

- [1] Chen Y, Zhang Y, Li L, Hölscher C (2015) Efectos neuroprotectores del geniposido en el modelo de ratón MPTP de la enfermedad de Parkinson. *Eur J Pharmacol* 768:21–27. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.09.029>
- [2] Zhao C, Zhang H, Li H, et al (2017) El geniposide mejora los déficits cognitivos al atenuar el defecto colinérgico y la amiloidosis en ratones modelo de Alzheimer de mediana edad. *Neurofarmacología* 116:18–29. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.12.002>
- [3] Hirata T, Kobayashi T, Wada A, et al (2011) Compuestos antiobesidad en hojas verdes de *Eucommia ulmoides*. *Bioorganic Med Chem Lett* 21:1786–1791. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.01.060>
- [4] Lipinski CA (2004) Compuestos similares al plomo y a las drogas: la revolución de la regla de los cinco. *Drug Discov Today Technol* 1:337–341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- [5] Pajouhesh H, Lenz GR (2005) Propiedades químicas medicinales de fármacos exitosos del sistema nervioso central. *NeuroRx* 2:541. <https://doi.org/10.1602/NEURORX.2.4.541>
- [6] Hansch C, Björkroth JP, Leo A (1987) Hydrophobicity and central nervous system agents: On the principle of minimal hydrophobicity in drug design. *J Pharm Sci* 76:663–687. <https://doi.org/10.1002/JPS.2600760902>
- [7] Hauser RA (2009) Levodopa: Pasado, Presente y Futuro. *Eur Neurol* 62:1–8. <https://doi.org/10.1159/000215875>
- [8] Leeson PD, Davis AM (2004) Diferencias relacionadas con el tiempo en los perfiles de propiedad física de los medicamentos orales. *J Med Chem* 47:6338–6348. <https://doi.org/10.1021/JM049717D>

ESTÁN PRESENTES OS COMPOSTOS ALQUÍLICOS PER- E POLIFLUORADOS NOS ENVASES ALIMENTARIOS DE PAPEL E CARTÓN?

Patricia Vázquez Loureiro,¹ Ana Rodríguez Bernaldo de Quirós,¹ e Raquel Sendón.¹

1. Departamento de Química Analítica, Nutrición e Bromatoloxía, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela, 15782, Santiago de Compostela, España.

patriciavazquez.loureiro@usc.gal

Existen diversos tipos de envases alimentarios que se usan tanto para preservar e garantir a calidade do alimento como para facilitar o seu procesamento e manter as súas propiedades hixiénicas e nutricionais. Para iso, úsase una gran variedade de materiais como é o papel e o cartón.

Estes materiais de contacto alimentario (MCA), deben ser seguros dende o punto de vista alimentario. Pero é ben sabido que poden conter compostos engadidos intencionadamente ou ben non engadidos intencionadamente como é o caso dos NIAS (Substancias Non Engadidas Intencionadamente), que se poden formar durante a produción destes MCA, por degradación dos compostos presentes ou residuos de produtos de reacción. Ambos poden migrar ao alimento e ser inxeridos a través da dieta, polo que a exposición a estes compostos pode supoñer un risco para a saúde humana. É, porén, que o seu estudo é necesario, e a súa presenza debe ser controlada e vixiada para poder velar e garantir unha seguridade alimentaria.

Certos compostos, como substancias alquílicas per- e polifluoradas, comunmente coñecidas como PFAS, engádense a este tipo de materiais (papel e cartón principalmente) para dotalos de propiedades hidrofóbicas, conferíndolle un carácter antiadherente e alta resistencia á graxa e á humidade. Estas substancias posúen na súa cadea alquílica, total ou parcialmente átomos de flúor en lugar de hidróxeno, e é este enlace carbono-flúor o que provoca que sexan compostos moi estables e altamente persistentes e acumulativos, o que os fai altamente resistentes á degradación biolóxica.

Este enlace característico prové de resistencia ás altas temperaturas, polo que materiais que conteñen este tipo de compostos son habituais en envases de comida rápida, envases para microondas, e encóntranse con frecuencia en bolsas de flocos de millo pero tamén en formas para facer madalenas. Diversos tipos de PFAS foron identificados neste tipo de envases con base de papel: Ácidos perfluoroalcano carboxílicos (PFCA), ácidos perfluoroalcano sulfónicos (PFSA) e en niveles máis altos alcohois de telómeros polifluorados (FTOH).

Ao estar presentes no material en contacto directo co alimento, a migración destes compostos pode ocorrer. Este fenómeno pode estar afectado por varias condicións como é o tempo e a temperatura de contacto, o contido graxo e de sal do propio alimento, o pH ou o número de usos do propio material. Na avaliación da súa migración, a técnica máis empregada acostuma ser a cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) tanto para a súa identificación como a súa análise.

En base a estudos observados de toxicocinética e concentracións observadas no sangue humano, a Autoridade Europea de Seguridade Alimentaria (EFSA) decidiu realizar no ano 2020 unha avaliación de catro PFAS: PFOA (ácido perfluooctanoico), PFNA (ácido perfluorononanoico), PFHxS (ácido perfluorohexano sulfónico) e PFOS (ácido perfluorooctanoico).

sulfónico). Dado que a acumulación ao longo do tempo é importante, estableceuse unha inxesta semanal tolerable (TWI) de 4.4 ng/kg pc por semana.

Posto que a migración pode contribuír á exposición dietética aos PFAS, sería recomendable considerar a realización de máis estudos no futuro, tanto dos propios materiais de contacto alimentario como en mostras reais ou simulantes alimentarios.

Agradecementos: As autoras agradecen ao Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades pola bolsa predoutoral (ref. PRE2019-088195) outorgada a Patricia Vázquez Loureiro.

Referencias:

- [1] Carnero, A.R., Lestido-Cardama, A., Loureiro, P.V., Barbosa-Pereira, L., de Quirós, A., Sendón, R. *Foods*, **2021**, 10, 7, 1443, 1-16
- [2] Granby, K., Tesdal Håland, J. Per- and Polyfluorinated Alkyl Substances (PFAS) in Paper and Board Food Contact Materials—Selected Samples from the Norwegian Market 2017; Norwegian Food Safety Authority: Oslo, Norway, **2018**
- [3] D. Schrenk. Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA Journal*, **2020**, 18 (9), 10.2903/j.efsa.2020.6223

EFECTO DO CITALOPRAM SOBRE A SEVERIDADE DA COVID-19

Irene Visos,¹ Maruxa Zapata, María Piñeiro,² Adolfo Figueiras¹ e Ángel Salgado¹

¹. Departamento de Medicina Preventiva, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

². Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP).

irene.visos@rai.usc.gal

Aínda que o programa de vacinación contra a COVID-19 continúe a desenvolverse, a dificultade de acceso á vacina en países con menos recursos [1], a reticencia á vacinación [2], a diminución da inmunidade co tempo [3] e a aparición de novas variantes e/ou novos virus [4, 5, 6] salientan a necesidade de buscar opcións de tratamento farmacolóxico eficaces, baratas e amplamente dispoñibles [7]. Por iso, a estratexia de reposicionamento de fármacos éríxese como unha alternativa clave, especialmente se estes xa foron aprobados para outras indicacións e teñen perfís de seguridade ben establecidos [8].

Varios estudos suxeriran que os antidepressivos inhibidores selectivos da recaptación da serotonina (ISRS) poderían ter un efecto beneficioso na evolución da COVID-19 [9, 10] e, para aumentar evidencia sobre o tema, levamos a cabo un estudo para valorar o impacto do tratamento previo con ISRS sobre a severidade da COVID-19 (risco de hospitalización, ingreso en UCI e mortalidade). Como obxectivos secundarios, valoramos a súa influencia na susceptibilidade ao SARS-CoV-2 e na progresión a COVID-19 severo.

Para acadar estes obxectivos, realizamos un estudo de casos e controis de base poboacional, en Galicia. Para valorar o risco de (1) hospitalización, (2) ingreso en UCI e (3) mortalidade, os casos foron todos os pacientes con PCR+ e (1) hospitalizados, (2) ingresados en UCI e (3) falecidos por COVID-19 no ano 2020. Seleccionáronse 20 controis (sen PCR+) por cada caso. Para avaliar (4) a susceptibilidade ao virus, consideráronse casos todos os pacientes con PCR+ (hospitalizados e non hospitalizados); como controis incluíronse os mesmos que nos modelos anteriores. Para avaliar (5) a progresión a COVID-19 severo, incluíronse todos os casos ingresados por COVID-19 con PCR+ no ano 2020 e, como controis, os pacientes con PCR+ non hospitalizados. A información foi extraída de historias clínicas electrónicas. Os cocientes de probabilidade (*odds ratio*) axustados (aOR) e os IC95% estimáronse mediante modelos mixtos lineais xeneralizados.

Recompilamos datos de 86 602 suxeitos: 3060 casos, 26 757 casos non hospitalizados e 56 785 controis (ver Figura 1).

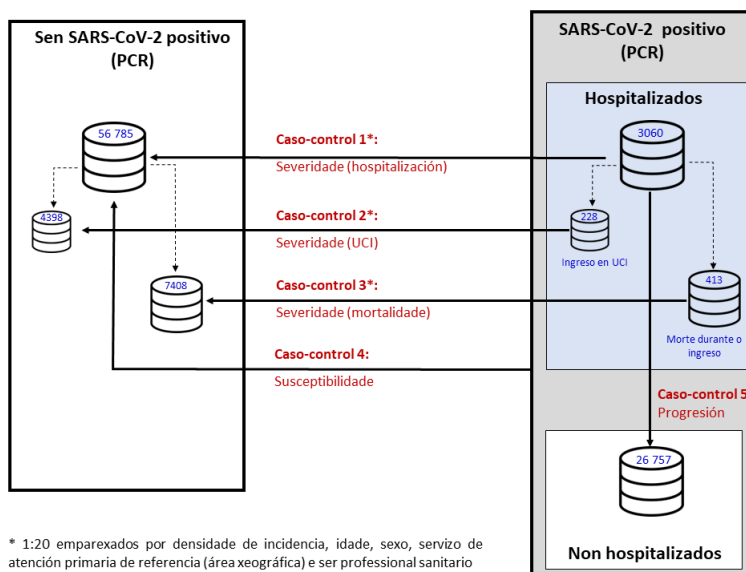


Fig. 1 Diseño de casos e controis baseado en múltiples poboacións

O citalopram mostrou efecto protector estatisticamente significativo para (1) risco de hospitalización (aOR=0.70; 95% CI 0.49-0.99, $p=0.049$) e para (5) progresión a COVID-19 severo (aOR=0.64; 95% CI 0.43-0.96, $p=0.032$). Tamén mostrou un suxectivo, aínda que non estatisticamente significativo, efecto protector para (2) ingreso en UCI (ningún suxeito a tratamento con citalopram requiriu ingreso en UCI) e (3) mortalidade (aOR=0.43; 95% CI 0.17-1.13, $p=0.087$).

Que nós saibamos, este é o primeiro estudo con *real world data* que avalía conxuntamente datos do efecto dos principais ISRS sobre o risco de hospitalización, ingreso en UCI, mortalidade, susceptibilidade e progresión a COVID-19 severo, permitindo identificar o papel que xogan cada un dos ISRS no curso clínico da enfermidade.

Os resultados obtidos neste estudo indican que o citalopram podería previr hospitalizacións, ingresos en UCI e falecementos debido, fundamentalmente, á diminución da progresión a estadios graves da COVID-19, polo que podemos pensar que este ISRS podería ser un fármaco candidato a ser reposicionado como terapia preventiva para diminuír o risco de evolución de pacientes COVID-19 a estadios graves.

Agradecementos: Queremos agradecer á Dirección Xeral de Sanidade do SERGAS por facilitar os datos necesarios para realizar este estudo e a DXC Technology polo seu traballo na extracción dos datos do estudo.

Referencias:

- [1] Saha, S., Tanmoy, A.M., Tanni, A.A., Goswami, S., Sium, S.M.A., Saha, Sudipta, Islam, S., Hooda, Y., Malaker, A.R., Anik, A.M., Haq, M.S., Jabin, T., Hossain, M.M., Tabassum, N., Rahman, H., Hossain, M.J., Islam, M.S., Saha, S.K., New waves, new variants, old inequity: a continuing COVID-19 crisis, *BMJ Glob. Health*, 2021 6, e007031.
- [2] Marcec, R., Majta, M., Likic, R., Will vaccination refusal prolong the war on SARS-CoV-2? *Postgrad. Med. J.* 2021, 97, 143-149.

- [3] Shrotri, M., Navaratnam, A.M.D., Nguyen, V., Byrne, T., Geismar, C., Fragaszy, E., Beale, S., Fong, W.L.E., Patel, P., Kovar, J., Hayward, A.C., Aldridge, R.W., Virus Watch Collaborative, Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1, *Lancet Lond. Engl.*, **2021**, 398, 385–387.
- [4] Christie, A., Mbaeyi, S.A., Walensky, R.P., CDC Interim Recommendations for Fully Vaccinated People: An Important First Step. *JAMA*, **2021**, 325, 1501–1502.
- [5] Planas, D., Veyer, D., Baidaliuk, A., Staropoli, I., Guivel-Benhassine, F., Rajah, M.M., Planchais, C., Porrot, F., Robillard, N., Puech, J., Prot, M., Gallais, F., Gantner, P., Velay, A., Le Guen, J., Kassis-Chikhani, N., Edriss, D., Belec, L., Seve, A., Courtellemont, L., Péré, H., Hocqueloux, L., Fafi-Kremer, S., Prazuck, T., Mouquet, H., Bruel, T., Simon-Lorière, E., Rey, F.A., Schwartz, O., Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization, *Nature*, **2021**, 596, 276–280.
- [6] del Rio, C., Malani, P.N., COVID-19 in 2022—The Beginning of the End or the End of the Beginning? *JAMA*, **2022**, 327, 2389–2390.
- [7] Calusic, M., Marcec, R., Luksa, L., Jurkovic, I., Kovac, N., Mihaljevic, S., Likic, R., Safety and efficacy of fluvoxamine in COVID-19 ICU patients: An open label, prospective cohort trial with matched controls. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **2022**, 88, 2065–2073.
- [8] Venkatesan, P., Repurposing drugs for treatment of COVID-19. *Lancet Respir. Med.*, **2021**, 9, e63.
- [9] Pashaei, Y., Drug repurposing of selective serotonin reuptake inhibitors: Could these drugs help fight COVID-19 and save lives? *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas*, **2021**, 88, 163–172.
- [10] Zimniak, M., Kirschner, L., Hilpert, H., Geiger, N., Danov, O., Oberwinkler, H., Steinke, M., Sewald, K., Seibel, J., Bodem, J., The serotonin reuptake inhibitor Fluoxetine inhibits SARS-CoV-2 in human lung tissue. *Sci. Rep.*, **2021**, 11, 5890.

C U R S O S E C O N G R E S O S

Nº 273