

C U R S O S   E   C O N G R E S O S

**Santiago de Compostela**  
**17 de outubro de 2024**

**Libro de resumos**

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



EDICIÓN A CARGO DE  
M<sup>a</sup> de los Reyes Laguna Francia  
Raquel Sendón García  
Trinidad de Miguel Bouzas

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

V Encontro Galego da Mocidade  
Investigadora en Ciencias Farmacéuticas

Santiago de Compostela,  
17 de outubro de 2024

LIBRO DE RESUMOS

CURSOS E CONGRESOS DA  
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA  
N.º 279

# V Encontro Galego da Mocidade Investigadora en Ciencias Farmacéuticas

Santiago de Compostela,

17 de outubro de 2024

LIBRO DE RESUMOS

EDICIÓN A CARGO DE

M<sup>a</sup> de los Reyes Laguna Francia

Raquel Sendón García

Trinidad de Miguel Bouzas

2025

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, 2025

**Maqueta**

José María Gairí

**Edita**

Edicións USC

Campus Vida

15782 Santiago de Compostela

<https://www.usc.gal/publicacions>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.15304/9788410142688>

# EGMICF24

V Encontro Galego da Mocidade Investigadora en Ciencias Farmacéuticas

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

17 de outubro  
Facultade de Farmacia  
Santiago de Compostela

Organiza:



Colabora:



**Presentación de resumos:** ata 4 de outubro ás 14:00h  
**Comunicación de aceptación:** 7 de outubro

# Índice

|                                                                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| AVALIACIÓN DE NOVAS SUBSTANCIAS PSICOACTIVAS E PSICOFÁRMACOS EN MOSTRAS DE FLUÍDO ORAL DE CONDUTORES .....                                                                                           | 9  |
| <i>Miriam Blanco Ces, Rosa Montes-Goyanes, Elena Lendoiro, María Cobo Golpe, Ángela López-Rabuñal, Angelines Cruz-Landeira, Manuel López-Rivadulla e Ana de-Castro-Ríos</i>                          |    |
| DESEÑO E ELABORACIÓN DE COLIRIOS MUCOADHESIVOS COMBINANDO IDEBENONA E HIDROXOCOBALAMINA .....                                                                                                        | 11 |
| <i>Selene Cuello Rodríguez, Victoria Díaz Tomé, Vinicius de Monte Vidal e Francisco Javier Otero Espinar</i>                                                                                         |    |
| NANOESTRUTURAS PROCEDENTES DE RESIDUOS DO CAFÉ MELLORAN A INACTIVACIÓN DE <i>CRYPTOSPORIDIUM</i> MEDIANTE A DESINFECCIÓN SOLAR DA AUGA.....                                                          | 13 |
| <i>Sepideh Dadashi, Sandra Martín García, Seila Couso Pérez, Giuseppe Mele e Hipólito Gómez Couso</i>                                                                                                |    |
| ELABORACIÓN DE HIDROXELES CARGADOS DE SISTEMAS LIPÍDICOS NANOESTRUTURADOS DE CANNABIXEROL PARA O TRATAMENTO DA PSORÍASE.....                                                                         | 15 |
| <i>Vinicius de Monte Vidal, Marta Oliveira García, Selene Cuello Rodríguez, Péterson Alves Santos, Victoria Díaz Tomé e Francisco Javier Otero Espinar</i>                                           |    |
| DESCUBRIMENTO E OPTIMIZACIÓN DE ANTAGONISTAS DE RECEPTORES EP <sub>2</sub> /EP <sub>4</sub> PARA A INMUNOTERAPIA DO CANCRO.....                                                                      | 17 |
| <i>María Díaz, Asier Selas, Eddy Sotelo</i>                                                                                                                                                          |    |
| DESEÑO E SÍNTESE DE DERIVADOS DO RILUZOL DIRIXIDOS ÁS ENFERMIDADES NEURODEXENERATIVAS.....                                                                                                           | 18 |
| <i>Ana Fernández Pozo, Manuel Novás, Lorenzo Alonso Mateos, Nuria Blanco López, Emilia Brutkowska, Italo Orellana-Maldonado, Vinicius Guarizo, Eugenio Uriarte, Lourdes Santana e Maria J. Matos</i> |    |
| CARACTERIZACIÓN PRELIMINAR DA ACTIVIDADE ANTAGONISTA DE <i>LACTOBACILLUS SPP.</i> E O SEU POTENCIAL PAPEL NO CONTROL DE PATÓXENOS ALIMENTARIOS.....                                                  | 20 |
| <i>Lorena G. Calvo, Ana G. Abril, Cláudia R. Serra, Rafaela Santos, Gabriela Gonçalves, Adonay Pinto e Trinidad de Miguel</i>                                                                        |    |
| SÍNTESE DUN CATALIZADOR MONOLÍTICO NANOPOROSO DE SÍLICE MEDIANTE CRECEMENTO SUPERFICIAL DE METAL-ORGANIC FRAMEWORKS (MOF) E CALCINACIÓN: APLICACIÓN NA SÍNTESE DE ISATINAS ANTICANCERÍXENAS.....     | 22 |
| <i>Daniel Gómez Grandío, Alexandrina Druta, Alberto Coelho</i>                                                                                                                                       |    |
| MELLORA NO PROCEDEMENTO DE PURIFICACIÓN DE GRANS DE POLE PARA A SÚA APLICACIÓN FARMACÉUTICA .....                                                                                                    | 24 |
| <i>Ángela González-Baizán, Alexandre Peón-Vázquez, Carmen Remuñán-López</i>                                                                                                                          |    |
| SÍNTESE E AVALIACIÓN ANTI- <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i> DE NOVOS DERIVADOS N-ARIL-1-FENIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXAMIDAS.....                                                                                 | 26 |
| <i>Vinicius Guarizo, Maurício Silva dos Santos, Lorraine Martins Rocha Orlando, Thamyras Pérez de Souza, Mirian Claudia S. Pereira e Maria João Matos</i>                                            |    |

|                                                                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| IDENTIFICACIÓN DE POTENCIAIS MIGRANTES EN MATERIAIS EN CONTACTO<br>CON ALIMENTOS MEDIANTE P&T GC/MS.....                                                                                   | 28 |
| <i>Emma López Sanvicente, Letricia Barbosa-Pereira, Raquel Sendón, Ana Rodríguez Bernaldo de Quirós e Antía Lestido Cardama</i>                                                            |    |
| MICROPARTÍCULAS CON FÁRMACOS SENOLÍTICOS PARA O TRATAMENTO DA<br>OSTEOARTRITE .....                                                                                                        | 30 |
| <i>Arturo A. Lorenzo-Lorenzo, Rebeca Martínez-Borrajo, Mariana Landín e Patricia Díaz-Rodríguez</i>                                                                                        |    |
| EXPLORANDO DERIVADOS DE CUMARINAS COMO LIGANDOS MULTIDIANA NO<br>TRATAMENTO DE ENFERMIDADES NEURODEGENERATIVAS: SÍNTESE, ESTUDOS<br>DE MODELIZACIÓN MOLECULAR E AVALIACIÓN BIOLÓXICA ..... | 32 |
| <i>Manuel Novás, Cynthia N. Pereira, Sela González, Davide Crucitti, Eugenio Uriarte, Lourdes Santana, Dolores Viña e Maria J. Matos</i>                                                   |    |
| FOTOFARMACOLOXÍA E LIBERACIÓN DE FÁRMACOS: UN ENFOQUE DUAL<br>BASEADO NA FOTOISOMERIZACIÓN DE AZOBENCENOS.....                                                                             | 34 |
| <i>Italo Orellana-Maldonado, Cristian Tirapegui, Andrés Olea e Maria João Matos</i>                                                                                                        |    |
| REPROGRAMACIÓN DO SISTEMA INMUNE EMPREGANDO ANTAGONISTAS<br>A <sub>2A</sub> AR-A <sub>2B</sub> AR MULTI-TARGET PARA A TERAPIA DO CANCRO.....                                               | 36 |
| <i>Ángela Pardo-Fernández, Iván Rodríguez-Pampín, Rubén Prieto-Díaz, Lucía Campos-Prieto, Lucía González-Pico, Hugo Fojo-Carballo, José M. Brea, María Isabel Loza e Eddy Sotelo</i>       |    |
| INFLUENCIA DA MATRIZ ALIMENTARIA NA BIOACCESIBILIDADE DE MIGRANTES<br>PROCEDENTES DE MATERIAIS DE ENVASE ALIMENTARIOS.....                                                                 | 37 |
| <i>Lara Pazos-Soto, Antía Lestido-Cardama, Juana Bustos, Perfecto Paseiro-Losada, Ana Rodríguez-Bernaldo de Quirós, Raquel Sendón e Letricia Barbosa-Pereira</i>                           |    |
| BUSCA DE BIOMARCADORES TRAS INFARTO DE MIOCARDIO A TRAVÉS DE<br>ANÁLISE PROTEÓMICA EN PLASMA DE DOENTES.....                                                                               | 39 |
| <i>Simón Rodríguez Moar, Susana B. Bravo, Nuria Chantada, Laura Vázquez-Vázquez, Amparo Romero-Picó, M<sup>a</sup> Carmen Neiro, Ezequiel Álvarez e Rosa M<sup>a</sup> Agra Bermejo</i>    |    |
| ESTRATEGIAS DE DISEÑO DE FÁRMACOS MULTIDIANA: A INTERACCIÓN<br>SINÉRGICA ENTRE RECEPTORES DE ADENOSINA E DIANAS TERAPÉUTICAS<br>NOVIDOSAS.....                                             | 41 |
| <i>Iván Rodríguez-Pampín, Rubén Prieto-Díaz, Darío Mendoza-Pastoriza, Jhonny Azuaje, Lucía González-Pico, José M. Brea, María Isabel Loza e Eddy Sotelo</i>                                |    |
| EFFECTO DA ANXIOTENSINA (1-7) SOBRE A ACTIVACIÓN E EXPRESIÓN DO<br>FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN STAT3 NUN MODELO DE ACTIVACIÓN MICROGLIAL.....                                                  | 43 |
| <i>Antón Tembrás López, Aloia Quijano Ocampo, Rita Valenzuela Limiñana e José Luis Labandeira-García</i>                                                                                   |    |



# AVALIACIÓN DE NOVAS SUBSTANCIAS PSICOACTIVAS E PSICOFÁRMACOS EN MOSTRAS DE FLUÍDO ORAL DE CONDUTORES

Miriam Blanco Ces<sup>1</sup>, Rosa Montes-Goyanes<sup>2</sup>, Elena Lendoiro<sup>1</sup>,  
María Cobo Golpe<sup>1</sup>, Ángela López-Rabuñal<sup>1</sup>, Angelines Cruz-Landeira<sup>1</sup>,  
Manuel López-Rivadulla<sup>1</sup> e Ana de-Castro-Ríos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servizo de Toxicoloxía. Instituto de Ciencias Forenses, Santiago de Compostela, España

<sup>2</sup>Instituto de Investigación do Medio Acuático para unha Saúde Global (iARCUS). Departamento de Química Analítica, Nutrición e Química Alimentaria, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

[miriamblanco.ces@usc.gal](mailto:miriamblanco.ces@usc.gal)

## Antecedentes e obxectivos

O Servizo de Toxicoloxía do Instituto de Ciencias Forenses da Universidade de Santiago de Compostela realiza habitualmente a análise de mostras de fluído oral (OF) para confirmar resultados positivos para as drogas tradicionais (cánnabis, anfetaminas, opiáceos e/ou cocaína) obtidos en controis policiais de drogas. Outros fármacos psicoactivos, como antidepressivos, antipsicóticos, hipnóticos-sedantes ou as chamadas novas substancias psicoactivas (NPS), non están actualmente controlados na estrada; con todo, poden influír na capacidade de condución, e poñer en risco a seguridade doutros condutores.

O obxectivo deste traballo era realizar un estudo piloto para obter resultados preliminares relacionados coa presenza destes fármacos psicoactivos non avaliados nos controis de drogas realizados nas estradas pola policía, mediante a análise de mostras de condutores para as que se solicitou un resultado de confirmación.

## Metodoloxía

As mostras empregadas (n=63) foron seleccionadas ao azar entre o total de mostras recibidas no noso laboratorio durante o ano 2023. A análise das drogas tradicionais, metadona, cetamina e algunhas benzodiazepinas, realízase rutineiramente mediante un método LC-MS/MS acreditado usando un Acquity UPLC® H-Class acoplado a un espectrómetro de masas triplo cuadrupolo de Xevo® TQ-XS (Waters Corp). Para a análise de NPS e outros fármacos psicoactivos (antidepressivos, antipsicóticos e outros hipnóticos-sedantes) desenvolveuse un método LC-QTOF-MS usando un Infinity II 1290 LC acoplado a un 6550 iFunnel Q-TOF (Agilent Technologies), traballando en modo ESI positivo. Para a separación cromatográfica, utilizouse unha columna Acquity UPLC® HSS T3 (2,1 x 75 mm, 1,8 µm) con ácido fórmico 0,1% en auga e acetonitrilo como fases móbiles. O tempo total de execución foi de 20 min. A adquisición realizouse en modo de adquisición dependente de datos (DDA) (Auto-MS/MS). A minería de datos levouse a cabo usando o software MassHunter Qualitative (versión B10.1) e usando unha biblioteca PCDL construída a partir de HighResNPS [Mardal et al. J Anal Toxicol, 2019;43:520. Doi:10.1093/jat/bkz030] e os nosos propios espectros adquiridos. A biblioteca final de PCDL incluíu un total de 2351 substancias pertencentes aos subgrupos máis populares de NPS e os principais antidepressivos, antipsicóticos e opiáceos utilizados na práctica clínica. Os ións [M+H]<sup>+</sup> foron rexistrados de 60 a 1000 m/z e fragmentados usando 3 enerxías de colisión diferentes (10, 20 e 40 eV). A coincidencia de espectros MS/MS foi

comprobada manualmente. Os criterios de identificación foron os seguintes: a) pico cromatográfico para o ión  $[M+H]^+$  cunha intensidade  $\geq 10^3$ , b) precisión de masa (erro máximo de 10 ppm) e intensidade isotópica e espazamento para  $[M+H]^+$  proporcionando unha puntuación  $MS \geq 70$ , c) polo menos dous ións produto coincidentes cos rexistrados na biblioteca cun erro máximo de masa de 10 ppm; e d) cando se dispuxese do patrón de referencia, unha diferenza máxima de tempo de retención de 0,1 min.

## Resultados e discusión

En 4 das 63 mostras analizadas non se detectou ningún dos fármacos monitorizados rutinariamente nin ningún outro fármaco psicoactivo. Nas 59 mostras restantes confirmouse polo menos unha das drogas tradicionais (cocaína, cánnabis, anfetaminas e/ou opiáceos (heroína, morfina ou codeína). En 15 mostras tamén se detectou polo menos outro fármaco psicoactivo non avaliado nos controis dos condutores.

Entre as drogas tradicionais detectadas, a máis prevalente foi o tetrahidrocannabinol (THC) (69,8%), seguido da cocaína (63,5%), opiáceos (14,3%) (morfina e/ou 6-acetilmorfina, 12,7%; codeína só, 7,9%), e derivados da anfetamina (7,9%). O policonsumo de drogas foi frecuente (50,8%).

Con respecto aos fármacos psicoactivos non detectados nos controis de estrada, as benzodiazepinas ou o zolpidem estiveron presentes no 6,4% das mostras, os antidepresivos no 12,7%, os antipsicóticos no 6,4%, a cetamina no 1,6% e a metadona no 4,8%. En concreto, os hipnótico-sedantes detectados foron diazepam e o seu metabolito activo nordiazepam ( $n=2$ ), alprazolam ( $n=1$ ), lormetazepam ( $n=1$ ) e zolpidem ( $n=1$ ). Respecto dos antidepresivos, detectouse venlafaxina xunto co seu metabolito activo a O-desmetilvenlafaxina ( $n=3$ ), escitalopram ( $n=3$ ), sertralina ( $n=1$ ), mirtazapina ( $n=1$ ), e trazodona e o seu metabolito m-CPP ( $n=1$ ). Os medicamentos antipsicóticos detectados incluían quetiapina ( $n=3$ ) e olanzapina ( $n=1$ ). Ademais, tamén se detectaron os opiáceos terapéuticos metadona ( $n=3$ ), hidrocodona ( $n=1$ ), O-desmetiltramadol (metabolito activo do tramadol) ( $n=1$ ). Ningunha das NPS incluídas na nosa biblioteca foron identificadas nas 63 mostras analizadas.

## Conclusións

Os resultados do presente estudo mostran que a combinación de drogas ilegais de abuso con outros medicamentos psicoactivos que poden producir deterioración da condución é bastante común, xa que se observou en máis do 20% das mostras analizadas. A falta de identificación destes fármacos psicoactivos dificulta coñecer a súa prevalencia real entre os condutores e o seu verdadeiro impacto na capacidade de conducir. Polo tanto, este estudo piloto axudará a determinar a magnitude deste problema.

## Agradecementos:

Este proxecto foi seleccionado na convocatoria de axudas do Plan Nacional sobre Drogas (2022) para a súa subvención (EXP2022/008675)

# DESEÑO E ELABORACIÓN DE COLIRIOS MUCOADHESIVOS COMBINANDO IDEBENONA E HIDROXOCOBALAMINA

Selene Cuello Rodríguez<sup>1,2,2</sup>, Victoria Díaz Tomé<sup>1,2,3</sup>,  
Vinicius de Monte Vidal<sup>1,2,3</sup> e Francisco Javier Otero Espinar<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Farmacoloxía, Farmacia e Tecnoloxía Farmacéutica, Facultade de Farmacia,  
Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

<sup>2</sup> Grupo Paraquasil. Hospital Clínico Universitario, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS),  
Santiago de Compostela, España

<sup>3</sup> Instituto de Materiais (iMATUS), Santiago de Compostela, España

[selene.cuello@rai.usc.gal](mailto:selene.cuello@rai.usc.gal)

A homocistinuria tipo C (CblC) é unha patoloxía conxénita autosómica recesiva pouco común, provocada pola mutación no xene MMACHC, que ocasiona un defecto na conversión da vitamina B12 ás súas dúas formas metabolicamente activas. Como consecuencia, prodúcese unha alteración do ciclo metionina-homocisteína, que produce unha acumulación de ácido metilmalónico e homocisteína, xunto cunha diminución de metionina. Esta enfermidade presenta signos multisistémicos, onde a maioría dos pacientes con CblC de aparición temperá padecen retinopatía pigmentaria, e atrofia óptica [1].

O tratamento actual consiste en inxeccións intramusculares de hidroxocobalamina (HCb) para aumentar os niveis intracelulares de cobalamina. De forma complementaria emprégase betaína e ácido fólico [1,2]. O tratamento das enfermidades oculares do segmento posterior é moi complexo debido á anatomía e fisioloxía do ollo, posto que a córnea supón un impedimento para a penetración de fármacos [3]. A utilización dun hidroxel favorece a permanencia da formulación na superficie ocular e o paso de moléculas a través da córnea.

O traballo actual propón a utilización dunhas formulacións tópico-oftálmicas mucoadhesivas que conteñan idebenona e hidroxocobalamina.

Obtivéronse os tres hidroxelos partindo da elaboración dunha disolución de HP- $\beta$ -CD ao 20% (p/v) en auga Mili-Q, mediante axitación magnética. Seguidamente, incorporáronse 5 mg/mL de hidroxocobalamina e 10 mg/mL de idebenona á disolución mantendo a axitación ata a súa completa disolución. Posteriormente, incorpórase o polímero elixido, podendo ser Pva, ácido hialurónico ou poloxámero, mantendo en axitación a disolución e incorporando un baño de xeo no caso do poloxámero.

Realizáronse estudos de pH, osmolalidade e irritación corneal para comprobar se as formulacións eran aptas para a vía tópico-oftálmica. Mediuse a viscosidade e a bioadhesión corneal, para estudar a permanencia ocular, ademais de estudar o perfil de liberación mediante un estudo de liberación *in vitro*.

Como resultado obtívose que os valores de osmolalidade e pH foron adecuados. Os estudos de viscosidade e bioadhesión corneal demostraron que a opción máis interesante é o poloxámero 407 debido a que presenta termoxelificación *in situ*, o que incrementa a súa viscosidade a temperatura fisiolóxica e por tanto a permanencia na superficie ocular. O estudo de liberación *in vitro* presenta perfís de liberación similares en ambos os fármacos, mostrando que a formulación con ácido hialurónico acada unha liberación máis rápida. O estudo de irri-

tación corneal demostrou que ningunha formulación ocasiona fenómenos de coagulación, lise ou hemorraxias.

### **Referencias:**

- [1] Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(1):91-102.
- [2] Martinelli D, Deodato F, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology, and treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(1):127-35.
- [3] Varela-Fernández R, Díaz-Tomé V, Luaces-Rodríguez A, Conde-Penedo A, García-Otero X, Luzardo-Álvarez A, et al. Drug Delivery to the Posterior Segment of the Eye: Biopharmaceutic and Pharmacokinetic Considerations. *Pharmaceutics.* 16 marzo 2020;12(3):269.

# NANOESTRUTURAS PROCEDENTES DE RESIDUOS DO CAFÉ MELLORAN A INACTIVACIÓN DE *CRYPTOSPORIDIUM* MEDIANTE A DESINFECCIÓN SOLAR DA AUGA

Sepideh Dadashi<sup>1,2</sup>, Sandra Martín García<sup>1,3</sup>, Seila Couso Pérez<sup>1,3</sup>,  
Giuseppe Mele<sup>2</sup> e Hipólito Gómez Couso<sup>1,3,\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Microbioloxía e Parasitoloxía, Universidade de Santiago de Compostela, 15782, Santiago de Compostela, España

<sup>2</sup>Departamento de Enxeñaría para a Innovación, Universidade de Salento, 73100, Lecce, Italia

<sup>3</sup>Instituto de Investigación do Medio Acuático para unha Saúde Global (ARCUS), Universidade de Santiago de Compostela, 15782, Santiago de Compostela, España

[sepideh.dadashi@rai.usc.gal](mailto:sepideh.dadashi@rai.usc.gal)

*Cryptosporidium* é un protozoo enteroparásito cunha forma infectante (oocisto) moi resistente e responsable en todo o mundo de moitos brotes transmitidos a través da auga. De feito, *Cryptosporidium* foi o axente etiolóxico parasitario implicado no 77,4% dos brotes hídricos notificados entre 2017-2022 [1]. A Organización Mundial da Saúde (OMS) considera a especie *Cryptosporidium parvum* o patóxeno de referencia para o grupo de protozoos de transmisión hídrica debido á súa persistencia no medio ambiente e á resistencia aos tratamentos convencionais da auga [2]. A desinfección solar (SODIS) é un tratamento da auga de bebida a nivel domiciliario de baixo custo moi estendido e utilizado en zonas con acceso limitado a auga potable. Aínda que se demostrou que a súa eficacia é excelente para as bacterias, pode ser limitada no caso dos virus e os protozoos [3]. A nanotecnoloxía ofrece solucións prometedoras para o control de patóxenos de transmisión hídrica ao mellorar a eficacia dos tratamentos de desinfección grazas ás propiedades únicas dos nanomateriais [4]. Na economía circular, os residuos transfórmanse en produtos valiosos, como os residuos de café, reducindo así o impacto ambiental e estimulando a innovación e o crecemento económico [5]. Previamente, investigouse a eficacia de nanoesferas de carbono baseadas en residuos de café baixo irradiación de luz visible fronte a bacterias transmitidas polos alimentos [6]. O obxectivo deste estudo foi avaliar o potencial das nanoestruturas obtidas do café (CN) para mellorar o método SODIS fronte a *C. parvum*.

Para iso, os residuos de café carbonizáronse a 600°C durante 1 hora. A continuación, obtivéronse CN tras un tratamento de pirólise utilizando o po de café e peróxido de hidróxeno, que se eliminou mediante diálise por membrana [6,7]. As CN caracterizáronse medindo o tamaño de partícula e o potencial zeta. Tubos de cuarzo que contiñan 3 mL de auga destilada con diferentes concentracións de CNs (0,1; 0,4; 0,9 e 1,4 mg/mL) foron contaminados con 2×10<sup>6</sup> oocistos/mL de *C. parvum* e expostos á radiación solar simulada (40 W/m<sup>2</sup>, 290-400 nm) a 40 °C baixo unha cuberta plástica de tereftalato de polietileno (PET). A viabilidade dos oocistos avaliouuse ás 2, 4 e 6 horas de exposición mediante a cuantificación do ARNm da proteína de choque térmico de 70 kDa (*hsp70*) utilizando PCR cuantitativa de transcrición inversa [8], previa indución a 42 °C e posterior extracción do ARNm.

Ao final do tempo de exposición (6 horas), só a concentración de 0,9 mg/mL de CN alcanzou ≥2 reducións logarítmicas. Así, obtivéronse taxas de inactivación de oocistos de 0,87±0,01; 1,71±0,06; 2,55±0,08 e 1,96±0,02 reducións logarítmicas con 0,1; 0,4; 0,9 e 1,4 mg/

mL de CN, respectivamente, mentres que en auga destilada sen CN alcanzouse unha redución logarítmica de  $0,60 \pm 0,09$ .

Estes resultados evidencian a dependencia da concentración dos nanomateriais derivados do café na eficacia da desinfección da auga, ofrecendo unha solución sostible mediante a reutilización dos residuos de café. Por tanto, a adición de CN mellora a inactivación de oocistos de *Cryptosporidium* mediante procedementos de SODIS, proporcionando unha alta protección ( $\geq 2$  reducións logarítmicas) contra as enfermidades protozoarias de transmisión hídrica de acordo coas directrices da OMS. Unha maior optimización destas nanoestruturas podería conducir a avances innovadores nas tecnoloxías de tratamento da auga. Este método proporciona alternativas sostibles aos procedementos convencionais, abordando os retos que supoñen os patóxenos protozoarios resistentes e mellorando a saúde pública.

### Agradecementos:

Os autores agradecen ao profesor Dr. Francisco Javier Otero Espinar, á Dra. Victoria Díaz Tomé, á profesora Dra. Fernanda Romarís Martínez e a José González Parga a súa asistencia técnica. Este proxecto recibiu financiamento da Xunta de Galicia (subvención ED431C 2021/26), do programa de Investigación e Innovación Horizonte 2020 da Unión Europea para o proxecto PANIWATER (subvención 820718), financiado conxuntamente pola Comisión Europea e o Departamento de Ciencia e Tecnoloxía da India (DST), e da Bolsa de Doutoramento do Programa Operativo Nacional de Investigación e Innovación 2014-2020 (subvención CCI2014IT16M2OP005), recursos FSE REACT-UE, Acción IV.4 «Doutoramentos e contratos de investigación en temas de innovación» e Acción IV.5 «Doutoramentos en temas verdes» do Ministerio de Universidade e Investigación de Italia.

### Referencias:

- [1] Bourli, P., Eslahi, A. V., Tzoraki, O., Karanis, P., *J. Water Health*, 2023, 21, 1421–1447.
- [2] Organización Mundial da Saúde, WHO International Scheme to Evaluate Household Water Treatment Technologies, Geneva, 2020, 15 pp.
- [3] García-Gil, Á., García-Muñoz, R. A., McGuigan, K. G., Marugán, J., *Molecules*, 2021, 26, 3431.
- [4] AlGabbani, Q. *Exp. Parasitol.*, 2023, 250, 108548.
- [5] Sheldon, R. A. *Philos. Trans. R. Soc. A*, 2020, 378, 0274.
- [6] Kang, J. W., Kim, J. Y., Kang, D. H. *J. Food Eng.*, 2024, 365, 111820.
- [7] Bettini, S., Ottolini, M., Pagano, R., Pal, S., Licciulli, A., Valli, L., Giancane, G., *Nanomaterials*, 2021, 11, 1064.
- [8] Liang, Z., Keeley, A., *Water Res.*, 2012, 46, 5941-5953.

# ELABORACIÓN DE HIDROXELES CARGADOS DE SISTEMAS LIPÍDICOS NANOESTRUTURADOS DE CANNABIXEROL PARA O TRATAMIENTO DA PSORÍASE

Vinicius de Monte Vidal<sup>1</sup>, Marta Oliveira García<sup>1</sup>, Selene Cuello Rodríguez<sup>1</sup>, Péterson Alves Santos<sup>1</sup>, Victoria Díaz Tomé<sup>1</sup> e Francisco Javier Otero Espinar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología, Farmacia e Tecnología Farmacéutica, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela

[vinicius.demonte@rai.usc.gal](mailto:vinicius.demonte@rai.usc.gal)

---

## Introdución

A psoríase é unha enfermidade de orixe autoinmune que se caracteriza por unha inflamación crónica da pel, a aparición de placas vermellas e escamas esbrancuxadas en diversas áreas do corpo, especialmente en articulacións [1]. O tratamento máis habitual é tópico e lévase a cabo con corticoides, derivados da vitamina D e A. O cannabixerol (CBG) é un cannabinoide que demostrou posuír acción antiinflamatoria e inmunosupresora, con menos efectos adversos que os fármacos usados habitualmente no tratamento [2]. Para mellorar a biodisponibilidade do CBG faise uso de sistemas lipídicos nanoestruturados (SLN) que melloran a estabilidade e penetración en tecidos dos fármacos que encapsulan.

## Obxectivo

Vehiculizar SLN cargados con CBG para mellorar o tratamento tópico da psoríase.

## Materiais e métodos

### *Materiais:*

Utilizouse CBG, monoestearato de glicerilo, gliceril tricaprilcaprato, polisorbato 80, auga Milli-Q, xantano, Massocare TCK A5 (trideceth-6, poliacrilato de sodio, polideceno hidroxenado).

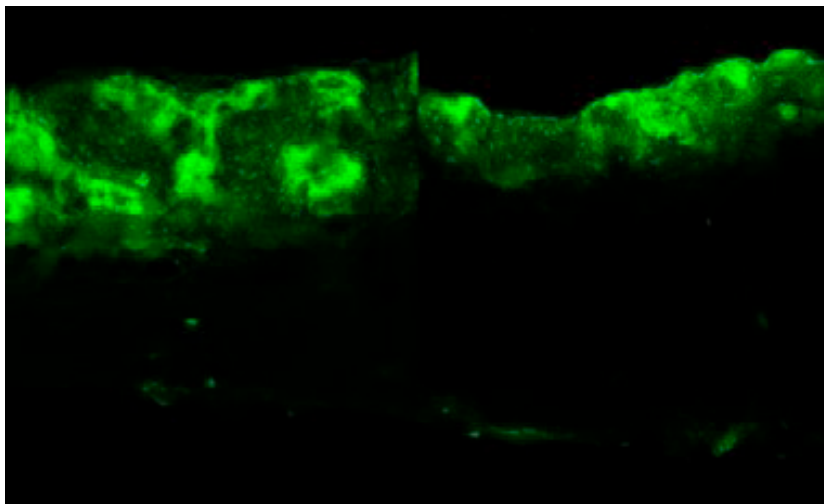
### *Métodos:*

Á suspensión de SLN, obtida mediante a técnica de fusión-emulsión, incorpóraselle o axente xelificante (xantano ou Massocare TCK A5) en concentracións de 0,2% e 0,6% (p/p). Este proceso realízase baixo axitación magnética suave (100 rpm) a temperatura ambiente. Os xeles resultantes caracterizáronse mediante a determinación de pH e viscosidade. Aqueles xeles que presentan características óptimas para a administración tópica son sometidos a estudos adicionais, incluíndo análises de penetración por microscopia confocal e permeación *ex vivo* en células verticais de Franz en pel porcina. Finalmente, avalíase a toxicidade utilizando o modelo animal alternativo *Caenorhabditis elegans*, así como a citotoxicidade en fibroblastos BALB/3T3.

## Resultados/Discusión

Seleccionáronse dous xeles cunha concentración de 0,6% (p/p) de xantano e Massocare TCK A5 para os ensaios posteriores, xa que os resultados obtidos de viscosidade e pH estaban

dentro do rango óptimo para a vía tópica. Os estudos de penetración mediante microscopia confocal en pel porcina (imaxe 1), mostraron que os SLN acumúlanse na epiderme e que presentan unha penetración total de 700  $\mu\text{m}$  de profundidade. Nos estudos de permeabilidade en pel porcina, observáronse perfís de penetración similares para ambos os xeles, aínda que se observou unha maior cantidade acumulada de CBG ás 24 horas no xel de Massocare TCK A5. Os estudos de toxicidade, tanto en fibroblastos como no modelo animal *C. elegans*, demostraron que as formulacións son seguras para a vía tópica.



*Imaxe 1. Estudo de microscopia confocal sobre pel porcina*

### **Conclusións**

Os estudos realizados sobre os hidroxelos demostran unha notable retención na pel dos SLN e unha elevada penetración ata a derme. Os estudos toxicolóxicos confirmaron a seguridade das formulacións. En conclusión, os resultados obtidos apoian o potencial dos hidroxelos como unha opción terapéutica prometedora para o tratamento tópico da psoríase.

### **Agradecementos:**

Vinicius de Monte Vidal agradece ao ministerio de Ciencia, Innovación e Universidades do Goberno Español polo financiamento (PID2022-142350OB-C21).

### **Referencias:**

- [1] Man AM, Orăsan MS, Hoteiuc OA, Olănescu-Vaida-Voevod MC, Mocan T. Inflammation and Psoriasis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 8 de novembro de 2023;24(22):16095.
- [2] Norooznejhad AH, Norooznejhad F. Cannabinoids: Possible agents for treatment of psoriasis via suppression of angiogenesis and inflammation. *Med Hypotheses.* febrero de 2017;99:15-8.



# DESCUBRIMENTO E OPTIMIZACIÓN DE ANTAGONISTAS DE RECEPTORES EP<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub> PARA A INMUNOTERAPIA DO CANCRO

María Díaz<sup>1,2</sup>, Asier Selas<sup>1,2</sup> e Eddy Sotelo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CiQUS), Universidade de Santiago de Compostela

<sup>2</sup>Departamento de Química Orgánica, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela

[maria.diaz.lopez1@rai.usc.gal](mailto:maria.diaz.lopez1@rai.usc.gal)

A prostaglandina E2 (PGE2), no seu papel como mediador proinflamatorio, desempeña un efecto supresor na resposta inmune contra o cancro mediante a activación dos receptores de PGE2 (EP) EP2 e EP4 [1]. Neste escenario, o bloqueo dos receptores EP2/EP4 demostrou ser unha estratexia terapéutica eficaz para estimular a resposta inmune fronte ao crecemento tumoral e ás metástases [2].

No presente traballo, preséntase unha estratexia de química combinatoria a modo de ferramenta exploratoria nas etapas iniciais do descubrimento de pequenas moléculas como antagonistas de EP2/EP4. Con este fin, empregáronse a reacción de Ugi multicomponente (MCR) e as súas variantes para ensamblar de forma áxil e directa novos derivados ou análogos de quimiotipos xa coñecidos de antagonistas EP2/EP4 para proporcionar unha ampla diversidade estrutural.

O estudo do perfil farmacolóxico orientará a seguinte fase do proxecto a unha etapa de expansión das series de compostos co fin de introducir modificacións estruturais orientadas a mellorar a actividade farmacolóxica, ou ben a actividade antiproliferativa en células humanas cancerosas e a modulación dos puntos de control inmunolóxico (*immune checkpoints*) implicados na resposta inmune contra o cancro.

## Agradecementos:

Ao profesor Eddy Sotelo e aos membros do seu grupo de investigación, así como ás seguintes institucións que financian economicamente os correspondentes proxectos:

- Agencia Estatal de Investigación. Ministerio de Ciencia e Innovación. Proyectos de Generación de Conocimiento. PID2021-124010OB-I00
- Xunta de Galicia. Consolidación de Unidades de Investigación. ED431B2023/023

## Referencias:

- [1] Santiso A, Heinemann A, Kargl J. Prostaglandin E<sub>2</sub> in the Tumor Microenvironment, a Convolved Affair Mediated by EP Receptors 2 and 4. *Pharmacol Rev.* 2024;76(3):388-413. doi: 10.1124.
- [2] Schlicher L, Green LG, Romagnani A, Renner F. Small molecule inhibitors for cancer immunotherapy and associated biomarkers - the current status. *Front Immunol.* 2023;31;14:1297175. doi: 10.3389.

# DESEÑO E SÍNTESE DE DERIVADOS DO RILUZOL DIRIXIDOS ÁS ENFERMIDADES NEURODEXENERATIVAS

Ana Fernández Pozo<sup>1</sup>, Manuel Novás<sup>1</sup>, Lorenzo Alonso Mateos<sup>1</sup>, Nuria Blanco López<sup>1</sup>, Emilia Brutkowska<sup>1</sup>, Italo Orellana-Maldonado<sup>1,2,3</sup>, Vinícius Guarizo<sup>1,4</sup>, Eugenio Uriarte<sup>1</sup>, Lourdes Santana<sup>1</sup> e Maria J. Matos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, España

<sup>2</sup> Doctorado en Ciencias Aplicadas, Universidad Autónoma de Chile, El Llano Subercaseux 2801, San Miguel, Santiago, Chile

<sup>3</sup> Grupo Química y Bioquímica Aplicada a Biotecnología, Instituto de Ciencias Aplicadas, Facultad de Ingeniería, Universidad Autónoma de Chile

<sup>4</sup> Federal University of Itajubá, Itajubá-MG, Brazil

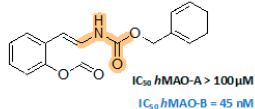
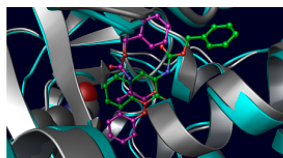
[ana.fernandez.pozo@rai.usc.gal](mailto:ana.fernandez.pozo@rai.usc.gal)

As enfermidades neurodexenerativas, caracterizadas por fenómenos progresivos de dexeneración e morte neuronal, afectan a aproximadamente un millón e medio de persoas no noso país. Baixo este nome inclúense trastornos profundamente incapacitantes como a enfermidade de Alzheimer (EA), a enfermidade de Parkinson (EP), ou a esclerose lateral amiotrófica (ELA), que en ningún caso teñen unha cura definitiva, e cuxa complexa fisiopatoloxía supón un reto para a farmacoloxía [1].

O único fármaco actualmente comercializado en España para o tratamento da ELA é o riluzol, cuxo mecanismo de acción non está totalmente esclarecido, aínda que se postula un efecto redutor da citotoxicidade do glutamato e antioxidante. O efecto neuroprotector deste fármaco pode ser beneficioso non só na ELA senón tamén noutros trastornos neurodexenerativos. Non obstante, dada a súa limitada efectividade e a frecuencia de reaccións adversas, cobra un grande interese a farmacomodulación da súa estrutura química, en busca de derivados cun mellor perfil terapéutico.

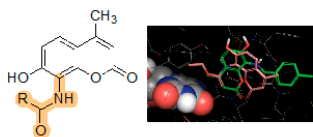
Neste proxecto propónse a síntese de benzotiazóis (heterociclo base do riluzol) que conteñan diversas amidas, baseándonos nos anteriores resultados de diferentes amidocumarinas do grupo (resultados previos obtidos en colaboración co Departamento de Farmacoloxía da USC, Figura 1) [3]. Préstase especial atención a este grupo funcional debido á súa capacidade única para formar interaccións, por exemplo, por pontes de hidróxeno. Por un lado, o grupo carbonilo actúa como aceptor de enlaces de hidróxeno e o grupo amina como doador de enlaces de hidróxeno, contando como se mostra, con dous tipos de sitios de enlace debido á súa propiedade de cetotautomería. Por outra banda, a incorporación de átomos de flúor é unha excelente estratexia debido á súa alta lipofiliabilidade e capacidade para mellorar a absorción dos fármacos.

### Inhibidores selectivos da MAO-B



Potente e selectivo inhibidor da hMAO-B, non citotóxico y reversíbel, capaz de atravesar la BHE.

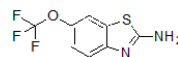
### Inhibidores selectivos da MAO-A



| R           | $IC_{50} \text{ hMAO-A}$<br>(nM) | hMAO-A selectivity<br>index (respect to<br>hMAO-B) |
|-------------|----------------------------------|----------------------------------------------------|
| $OCH_2CH_3$ | 22.0                             | > 4,545.45                                         |
|             | 15.0                             | > 6,666.67                                         |

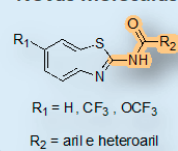
Potentes e selectivos inhibidores da hMAO-A, non citotóxicos, estables (química e microsomal), irreversibles, capaces de atravesar la BHE.

### Riluzol



Fármaco aprobado en España para a Esclerose Lateral Amiotrófica

### Novas moléculas



**Figura 1.** Resultados previos do grupo de investigación, en colaboración co Departamento de Farmacoloxía (USC), que inspiraron o deseño e síntese da nova familia de compostos.

### Agradecementos:

Ministerio de Ciencia e Innovación, Axencia Estatal de Investigación, proxecto PID2020-116076RJ-I00 financiado por MICIU/AEI/10.13039/501100011033.

### Referencias:

- [1] Kovacs, G. G., *Handb. Clin. Neurol.*, 2017, 145, 301.
- [2] Mead, R. J., Shan, N., Reiser, H. J., Marshall, F., Shaw, P. J., *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2023, 22(3), 185-212.
- [3] Matos, M. J., Novo, P., Mayán, L., Torres, I., Uriarte, E., Yáñez, M., Fontenla, J. Á., Ortuso, F., Alcaro, S., Procopio, F., Rodríguez-Franco, M. I., Val, C., Loza, M. I., Brea, J., Borges, F., Viña, D., *Eur. J. Med. Chem.*, 2023, 248, 115091.

# CARACTERIZACIÓN PRELIMINAR DA ACTIVIDADE ANTAGONISTA DE *LACTOBACILLUS SPP.* E O SEU POTENCIAL PAPEL NO CONTROL DE PATÓXENOS ALIMENTARIOS

Lorena G. Calvo<sup>1</sup>, Ana G. Abril<sup>1</sup>, Cláudia R. Serra<sup>2,3</sup>, Rafaela Santos<sup>2,3</sup>,  
Gabriela Gonçalves<sup>2,3</sup>, Adonay Pinto<sup>4</sup> e Trinidad de Miguel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Microbioloxía e Parasitoloxía, Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, España

<sup>2</sup>Centro Interdisciplinar de Investigación Marinha e Ambiental (CIIMAR), Universidade do Porto, Terminal de Cruzeiros do Porto de Leixões, Av. General Norton de Matos, S/N, Matosinhos 4450-208, Portugal

<sup>3</sup>Departamento de Biología, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, Rua do Campo Alegre, Edifício FC4, Porto 4169-007, Portugal

<sup>4</sup>Departamento de Enxeñaría Civil, Universidade da Coruña. Campus de Elviña, 15008 A Coruña, España

[lorenagomez.calvo@usc.gal](mailto:lorenagomez.calvo@usc.gal)

Os probióticos son microorganismos vivos que, ao seren consumidos en cantidades adecuadas, resultan beneficiosos para o hóspede. Entre estes microorganismos, destacan os do xénero *Lactobacillus*, coñecidos polo seu metabolismo fermentativo, de gran valor na industria alimentaria. Aínda que o papel activo dos *Lactobacillus* na modificación da microbiota intestinal e na mellora da saúde está sendo amplamente avaliado, poucos estudos se centran nas vías metabólicas e na calidade posbiótica de forma individual. Esta información é crucial para identificar as cepas probióticas máis axeitadas para cada persoa e condición, achegando esta investigación ao campo da medicina personalizada. Co fin de avaliar a variabilidade das bioactividades entre cepas probióticas de *Lactobacillus* e xustificar o seu uso como tratamento preventivo en infeccións alimentarias, avaliáronse os metabolitos posbióticos de especies de *Lactobacillus* contra as bacterias alimentarias máis comúns.

Estudáronse tres cepas diferentes de *Lactobacillus*: *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus paracasei*. Recolléronse os sobrenadantes libres de células con metabolitos producidos polas cepas e avaliouuse a súa actividade antimicrobiana fronte a diferentes bacterias patóxenas. Co obxectivo de caracterizar a causa da súa actividade antagonista, realizáronse tratamentos de pH, enzimáticos e térmicos. Finalmente, avaliouuse o efecto *quorum quenching* dos sobrenadantes libres de células (*cell-free*) contra o biosensor *Chromobacterium violaceum*, un indicador de percepción do quórum (*quorum sensing*) mediado por N-acil homoserina lactonas (AHL) en bacterias gramnegativas.

Estes estudos permitiron determinar que *L. rhamnosus* e *L. paracasei* mostran unha actividade antimicrobiana similar entre elas, sendo os valores de concentración inhibitoria para eliminar o 50% da poboación patóxena (IC<sub>50</sub>) de entre 9-14% (v/v de *cell-free*). Pola contra, *L. plantarum* mostrou unha mellor actividade antimicrobiana fronte a *Salmonella enterica*, con valores de IC<sub>50</sub> arredor do 4,7% (v/v de *cell-free*). No que respecta á caracterización da actividade antagonista dos metabolitos producidos polas cepas de *Lactobacillus*, observouse que as tres cepas perden a súa actividade antimicrobiana a pH básicos, o que suxire un antagonismo mediado por ácidos orgánicos ou bacteriocinas non activas a pH elevados.

Finalmente, os ensaios de *quorum quenching* mostraron que as tres cepas producen metabolitos capaces de inactivar o *quorum sensing* mediado por AHL, aínda que se observaron diferentes tipos de inhibición. Estes ensaios permitiron identificar que *L. plantarum* ten acti-

vidade anti *quorum* inactivando a comunicación mediada por N-(3-Oxohexanoil)-L-homoserina lactona de forma máis eficiente que as outras cepas analizadas.

Este estudo establece unha base prometedora para a caracterización da actividade antagonista das bacterias probióticas. Identificouse a bacteria *L. plantarum* como un probiótico promotor para ser introducido na industria alimentaria e farmacéutica como tratamento preventivo contra as infeccións alimentarias. Actualmente, estanse a realizar estudos de proteómica e metabolómica para a identificación dos metabolitos producidos por esta bacteria.

### **Agradecementos:**

Aos doutores Manuel Pazos, Mónica Carrera e Aly Castillo, que actualmente colaboran na identificación proteómica e metabolómica do antagonismo aquí descrito. A todo o grupo de investigación da Dra. Cláudia Serra na Universidade do Porto pola súa agarimosa acollida e colaboración no proxecto PRODAMA financiado polo programa IACOBUS.

### **Referencias:**

- [1] Merenstein, D. J., Tancredi, D. J., Karl, J. P., Krist, A. H., Lenoir-Wijnkoop, I., Reid, G., Roos, S., Szajewska, H., Sanders, M. E., *Adv. Nutr.*, 2024, 15, 100265.
- [2] Bernatek, M., Żukiewicz-Sobczak, W., Lachowicz-Wiśniewska, S., Piątek, J., *Nutrients*, 2022, 14, 3323.

# SÍNTESE DUN CATALIZADOR MONOLÍTICO NANOPOROSO DE SÍLICE MEDIANTE CRECEMENTO SUPERFICIAL DE METAL-ORGANIC FRAMEWORKS (MOF) E CALCINACIÓN: APLICACIÓN NA SÍNTESE DE ISATINAS ANTICANCERÍXENAS

Daniel Gómez Grandío<sup>1,2</sup>, Alexandrina Druta<sup>1,2</sup>, Alberto Coelho<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Química Orgánica. Química Farmacéutica. Facultade de Farmacia, USC

<sup>2</sup> Grupo de Física de Coloides e Polímeros, GI-2055, Facultade de Física, USC

<sup>3</sup> Instituto de Materiais-USC (IMATUS)

[daniel.gomez.grandio@rai.usc.gal](mailto:daniel.gomez.grandio@rai.usc.gal)

Os catalizadores sólidos heteroxéneos desempeñan un papel fundamental na industria química, e ofrecen importantes vantaxes en termos de estabilidade, facilidade de separación e capacidade de reutilización. Estes catalizadores son especialmente vitais na industria farmacéutica, onde a eficiencia, selectividade e escalabilidade dos procesos catalíticos son factores clave. A través da catálise heteroxénea, os materiais de partida transfórmanse en fármacos de alto valor dun xeito máis sostible e rendible en comparación cos catalizadores homoxéneos. Unha das grandes vantaxes da catálise heteroxénea é a capacidade de reutilizar o catalizador, o que é esencial en aplicacións industriais nas que a rendibilidade e a eficiencia son prioridades. Os catalizadores sólidos pódense separar facilmente das mesturas de reacción, a diferenza das nanopartículas ou catalizadores en po, o que facilita a súa reutilización en varios ciclos de reacción. Esta característica é moi útil na síntese en paralelo e en solución.

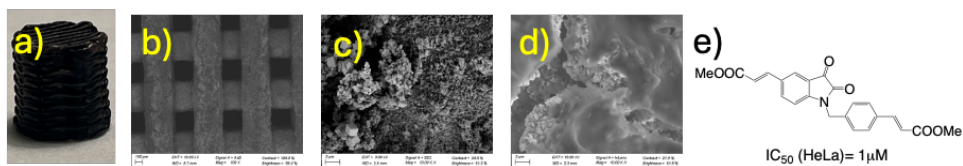
Entre os tipos de catalizadores sólidos, os catalizadores monolíticos recibiron moita atención polos seus beneficios estruturais e operativos[1,2]. Aínda que dotados de menor superficie específica en comparación cos catalizadores en po (os cales requiren procesos complexos de separación como a filtración ou centrifugación), os monolíticos son sistemas de leito fixo que se poden lavar e reciclar con facilidade. Isto simplifica o proceso, reduce custos e minimiza a perda de material durante a recuperación do catalizador. Ademais, a estrutura dos catalizadores monolíticos faíños axeitados para aplicacións de fluxo continuo e procesos industriais a grande escala. No ámbito da síntese farmacéutica, os catalizadores monolíticos proporcionan unha plataforma versátil para realizar unha ampla variedade de transformacións químicas, incluíndo reaccións complexas en múltiples etapas. Ademais, a súa fácil integración en sistemas de síntese paralela automatizada fai que sexan especialmente útiles no descubrimento e desenvolvemento de fármacos, onde é importante sintetizar de forma rápida e eficiente diversas quimiotecas de compostos.

O deseño de catalizadores heteroxéneos robustos e eficientes é esencial para impulsar a síntese orgánica, especialmente na creación de compostos bioactivos. Os soportes cerámicos monolíticos son unha opción atractiva debido á súa estabilidade mecánica. Os monólitos baseados en sílice destacan pola súa ampla superficie, porosidade axustable e inercia química. Non obstante, a funcionalización destes monólitos con especies catalíticas activas segue sendo un reto, especialmente cando se trata de reaccións complexas, como aquelas catalizadas por paladio. Na catálise heteroxénea, e particularmente na industria farmacéutica, é fundamental garantir a estabilidade dos catalizadores metálicos soportados. Os catalizadores monolíticos

funcionalizados con metais deben deseñarse de maneira que se evite a lixiviación, é dicir, a disolución non desexada de metal na mestura de reacción. Este fenómeno pode comprometer seriamente a pureza dos produtos farmacéuticos, contaminando a reacción con residuos metálicos, o que é crítico na síntese de compostos sensibles como os fármacos. Por iso, é esencial que as especies metálicas estean ben ancoradas na superficie do monólito para garantir a eficacia e seguridade dos produtos finais.

Os recentes avances subliñan o potencial dos MOF (redes metal-orgánicas) como precursores ou modelos na creación de catalizadores nanoestruturados. Con todo, a súa inestabilidade en certos ambientes catalíticos, como os de alta temperatura ou baixo exposición a solventes, limita a súa aplicación directa na catálise heteroxénea. Para superar estas limitacións, desenvóléronse estratexias que combinan os MOF con soportes cerámicos e modificacións postsintéticas.

Neste traballo, presentamos un novo enfoque para fabricar un catalizador monolítico nanoporoso, funcionalizando un monólito soporte de sílice a través dun proceso de varios pasos. O soporte foi obtido por impresión 3D, mediante a técnica de escritura directa e sinterización. A continuación, activouse a superficie do monólito, para facilitar a adsorción posterior de ións metálicos. Posteriormente, o monólito impregñouse con nitrato de zinc, seguido do crecemento de ZIF-8 mediante un método de capa por capa con baños alternos do precursor metálico e do ligando orgánico. Engadiuse una fonte de paladio para xerar nanopartículas de Pd(0) dentro da estrutura nanoestruturada, aproveitando o ZIF-8 como modelo. Para mellorar a estabilidade do catalizador, o monólito funcionalizado con ZIF-8 tratouse cunha solución de silicato de sodio/potásico, que actuou como axente cementante, garantindo a integridade estrutural do MOF e facilitando a creación dun composto estable. A calcinación final a 400°C eliminou os ligandos orgánicos do MOF baseados en carbono, dando lugar a un composto nanoporoso sen carbono, con Zn, O, Si e Pd como elementos restantes na superficie. O catalizador foi empregado para a síntese de biomoléculas en reaccións tipo Heck, Stille, Sonogashira ou Suzuki. Este traballo presenta un novo enfoque para estabilizar e funcionalizar MOF en soportes cerámicos, aumentar a superficie específica en superficie, expandindo as ferramentas dispoñibles para a catálise heteroxénea na síntese de compostos de relevancia biolóxica.



**Figura:** a) Imaxe do catalizador 3D b) Imaxe SEM da armazón do catalizador c) SEM do catalizador con MOF en superficie d) SEM: detalle do *composite* nanoporoso final na superficie e) Composto *Hit* descuberto nos tests biolóxicos en liñas celulares HeLA (activ. antiproliferativa).

## Agradecementos:

Á Dra. Silvia Barbosa, o Dr. Pablo Taboada Antelo e o Dr. Francisco Guitián Rivera, do IMA-TUS.

## Referencias:

- [1] Tubío, C. R., Malatini, F., Barrio, I., Masaguer, V., Amorín, H., Nabgan, W., Taboada, M. E., Guitián, F., Gil, A., & Coelho, A. *Materials Today Chemistry*, 2023, 27, 101355.
- [2] Díaz-Marta, A. S., Tubío, C. R., Carbajales, C., Fernández, C., Escalante, L., Sotelo, E., Guitián, F., Barrio, V. L., Gil, A., & Coelho, A. *ACS Catalysis*, 2018, 8(1), 392-404.

# MELLORA NO PROCEDEMENTO DE PURIFICACIÓN DE GRANS DE POLE PARA A SÚA APLICACIÓN FARMACÉUTICA

Ángela González-Baizán<sup>1\*</sup>, Alexandre Peón-Vázquez<sup>1</sup>, Carmen Remuñán-López<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Grupo Nanobiofar, Departamento de Farmacoloxía, Farmacia e Tecnoloxía Farmacéutica, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Vida, 15782- Santiago de Compostela (España)

<sup>2</sup> Instituto de Materiais (iMATUS), Universidade de Santiago de Compostela, Campus Vida, 15782-Santiago de Compostela (España)

[angela.gonzalez.baizan@rai.usc.gal](mailto:angela.gonzalez.baizan@rai.usc.gal); [mdelcarmen.remunan@usc.gal](mailto:mdelcarmen.remunan@usc.gal)

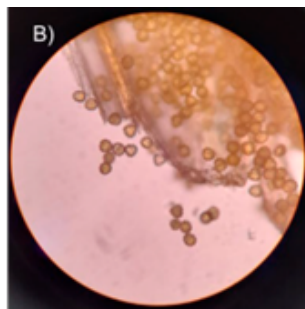
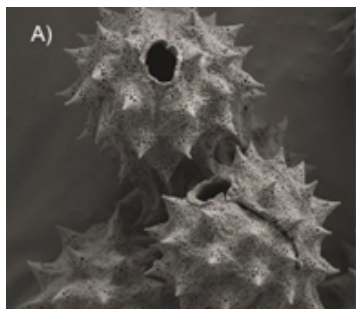
Neste traballo propónse o uso de microcápsulas naturais de esporopolenina (SEC) para a administración pulmonar de substancias activas. A pesar do seu tamaño medio de 25  $\mu\text{m}$ , as SEC posúen unha baixa densidade e unha elevada porosidade, características que as fan ideais para este tipo de aplicacións. Non obstante, é fundamental purificar estas microcápsulas en varias etapas para evitar problemas de histocompatibilidade.

O método de purificación “tradicional”, desenvolvido por Ageitos et al. (2021), permite obter SEC de alta pureza, pero require tres días de traballo no laboratorio e un elevado consumo de disolventes orgánicos. Co obxectivo de optimizar este proceso, realizáronse diferentes ensaios que acurtan os tempos e reducen o uso de disolventes.

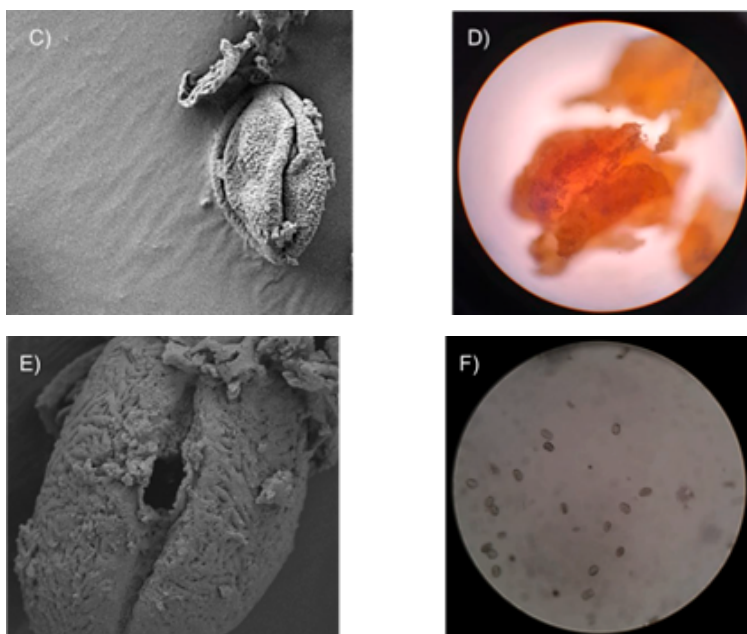
Nun primeiro experimento, reduciuse a duración do proceso mediante lavados consecutivos con acetona e auga. Posteriormente, avaliáronse distintas mesturas de acetona para minimizar a cantidade de disolvente empregado. Os sólidos resultantes foron caracterizados mediante microscopia electrónica de varrido (SEM) e comparados cos obtidos mediante o método tradicional. Ademais, analizouse a densidade aparente do pole e cuantificouse o número de grans de pole por miligramo de mostra, empregando o método do “repique” e unha cámara de Neubauer, respectivamente.

O proxecto tamén abordou a optimización de procedementos de purificación doutros tipos de pole, como os de *Castanea sativa* e *Camellia sp.*, especies abundantes en Galicia. Adaptáronse os protocolos de purificación previos para estas especies, caracterizando os sólidos obtidos a través de SEM. Ademais, utilizáronse mostras de estames e pole de *Matricaria chamomilla*, *Castanea sativa* e *Camellia sp.* para a observación baixo microscopia óptica.

En conxunto, as SEC mostran un gran potencial como vehículos para a administración de fármacos debido á súa alta capacidade de carga, baixa densidade e elevada porosidade. Estas características, xunto coa súa orixe natural e a súa baixa toxicidade tras un axeitado proceso de purificación, convértenas nunha opción prometedora para aplicacións biomédicas.







**Figura 1:** A, C, E) Microfotografías SEM de SEC de *Matricaria chamomilla*, *Camellia sp.* e *Castanea sativa* respectivamente. B, D, F) Fotografías obtidas con microscopía óptica de grans de pole de *Matricaria chamomilla*, *Camellia sp.* e *Castanea sativa* respectivamente.

### Agradecementos:

I+D+I Grant PID2019-107500RB-I00 (Plataformas biomórficas para a liberación pulmonar de nanomedicamentos – RETOS 2019), PID2021-127493OA-C22 (Herramientas biológicas para el control de la distribución sistémica e intracelular de nanopartículas lípido-poliméricas) e Xunta de Galicia (Grupos de Referencia Competitiva, ED431C 2021/17-FEDER).

### Referencias:

- [1] Mackenzie, G., Beckett, S., Atkin, S., Taboada, D. A. *Microencapsulation in the Food Industry*, 2014, 24: 283-297
- [2] Ageitos, J. M., Robla, S., Valverde-Fraga, L., Garcia-Fuentes, M., Csaba, N. *Polymers (Basel)*, 2021,13(13):2094.

# SÍNTESE E AVALIACIÓN ANTI-*TRYPANOSOMA CRUZI* DE NOVOS DERIVADOS N-ARIL-1-FENIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXAMIDAS

Vinícius Guarizo<sup>1,2</sup>, Maurício Silva dos Santos<sup>1</sup>, Lorraine Martins Rocha Orlando<sup>3</sup>,  
Thamyris Pérez de Souza<sup>3</sup>, Mirian Claudia S. Pereira<sup>3</sup> e Maria João Matos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal University of Itajubá, Itajubá-MG, Brazil

<sup>2</sup>Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela,  
15782 Santiago de Compostela, España

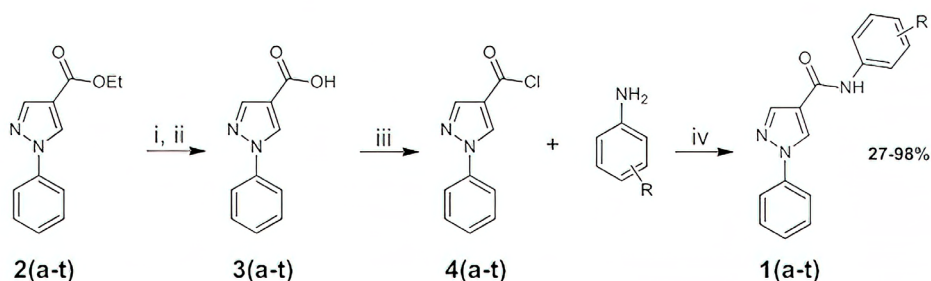
<sup>3</sup>Oswaldo Cruz Institute, Rio de Janeiro-RJ, Brazil

[vinguarizo@gmail.com](mailto:vinguarizo@gmail.com)

Os heterociclos son un grupo de compostos que posúen polo menos un heteroátomo no seu sistema cíclico.[1] Dentro deste grupo destacan os heterociclos nitroxenados, pois están incorporados en máis do 75% dos fármacos aprobados, incluíndo clases con amplas aplicacións biolóxicas, como o pirazol.[2] O núcleo pirazol está presente en fármacos de grande importancia, como nos antiinflamatorios non esteroides, celecoxib e dipirone; no sildenafil utilizado no tratamento da disfunción eréctil e da hipertensión pulmonar; no anticoagulante apixaban e no antineoplásico ibrutinib.[3]

Nese contexto, o noso grupo de investigación sintetizou e avaliou derivados pirazólicos contra algúns parasitos responsables de doenzas en humanos.[2,4] De entre esas, destaca o *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), protozoo responsable da doenza de Chagas, que existe en dúas formas morfolóxicas infectantes no hóspede: o tripomastigote, que é a forma non replicativa e extracelular do parasito presente na corrente sanguínea do hóspede, e a forma amastigota, que é replicativa e que se encontra no interior das células do hóspede.[5,6]

No presente traballo foron sintetizados 20 derivados *N*-aril-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamidas **1(a-t)**, dos cales 19 son inéditos **1(b-t)**, con rendementos variando de 27 a 98%. A ruta sintética utilizada para a obtención deses compostos pode ser visualizada na figura 1.[2]



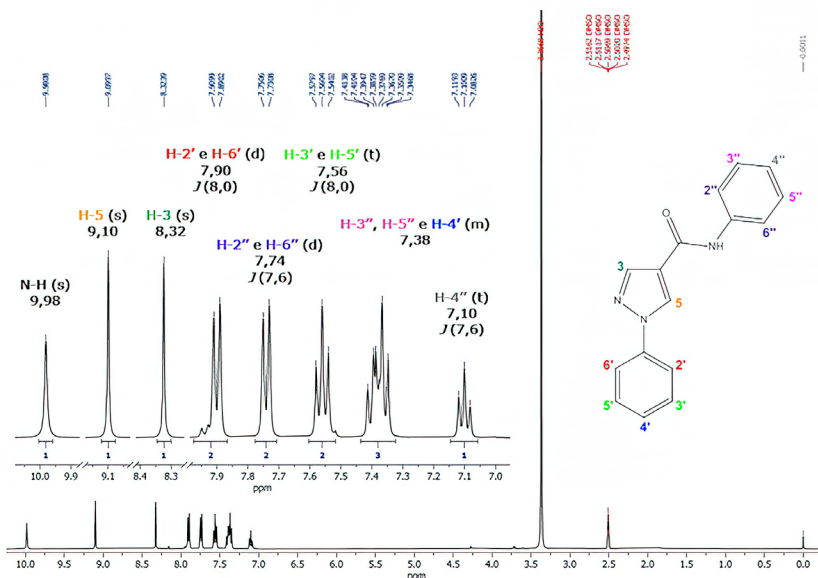
R = a: H; b: 3-Cl; c: 2,4-diCl; d: 3,5-diCl; e: 3,4-diCl; f: 4-Cl; g: 4-F; h: 3-F; i: 4-Br; j: 3-Br; k: 4-CH<sub>3</sub>; l: 4-NO<sub>2</sub>; m: 4-OCH<sub>3</sub>; n: 2,3-diCl; o: 3-CH<sub>3</sub>; p: 3-CF<sub>3</sub>; q: 4-CF<sub>3</sub>; r: 3,5-diCF<sub>3</sub>; s: 2,5-diCl; t: 2,4,5-triCl.

(i) NaOH 3,5 mol.L<sup>-1</sup>, etanol, 30 min, rf; (ii) HCl 3 mol.L<sup>-1</sup>; (iii) SOCl<sub>2</sub>, THF anidro, 2h, rf; (iv) piridina, THF anidro, 4-5 h, rf.

**Figura 1.** Ruta sintética para a obtención dos derivados **1(a-t)**.

Os compostos **1(a-t)** foron caracterizados por espectroscopia na rexión do infravermello por transformada de Fourier (FT-IR), espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) e

resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . A figura 2 presenta o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **1a**, cuxa estrutura foi confirmada pola presenza dos sinais relativos a cada átomo de hidróxeno da molécula.



**Figura 2.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **1a**.

De entre os 20 derivados sintetizados, 19 pasaron por ensaios biolóxicos iniciais *in vitro* **1(a-s)**. Nestes ensaios ningún dos compostos mostrou ser citotóxico en células Vero ( $\text{CC}_{50} > 500 \mu\text{M}$ ) e o derivado **1d** demostrou potencial acción tripanocida con bos valores de  $\text{IC}_{50} = 9,54 \pm 0,25$  e  $7,74 \pm 2,21$ , contra as formas tripomastigota e amastigota do *T. cruzi*, respectivamente. Tales valores son prometedores por se aproximaren a aqueles observados para o fármaco de referencia, benznidazol ( $\text{IC}_{50} = 9,44 \pm 0,06$  e  $4,67 \pm 0,22$ , contra as formas tripomastigota e amastigota, respectivamente). Actualmente, o composto **1d** está pasando por probas de *washout* para a avaliación da recrudescencia parasitaria e por ensaios de citotoxicidade en cardiomiocitos.

#### Agradecementos:



#### Referencias:

- [1] Qadir, T. et al. *The Open Med. Chem. J.*, **2021**, 16, 1.
- [2] Silva, R. C. et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **2024**, 102, 117679.
- [3] Zhang, Y. et al. *Intern. J. Mol. Sci.*, **2023**, 24, 12724.
- [4] de Souza, T. P. et al. *Molecules*, **2024**, 29, 3544.
- [5] Porta E. O. J. et al. *Front. Pharmacol.*, **2023**, 14, 1233253.
- [6] Shiran, J. A. et al. *Cur. Top. Med. Chem.*, **2023**, 23, 736.

# IDENTIFICACIÓN DE POTENCIAIS MIGRANTES EN MATERIAIS EN CONTACTO CON ALIMENTOS MEDIANTE P&T GC/MS

Emma López Sanvicente, Letricia Barbosa-Pereira, Raquel Sendón,  
Ana Rodríguez Bernaldo de Quirós e Antía Lestido Cardama

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

[emma.lopez.sanvicente@usc.gal](mailto:emma.lopez.sanvicente@usc.gal)

Co desenvolvemento de novos envases e recipientes alimentarios como alternativas aos convencionais, son necesarias numerosas avaliacións de seguridade, xa que poden constituír un risco para a saúde do consumidor pola migración de substancias químicas destes materiais aos alimentos.

Na lista destes migrantes potenciais procedentes dos envases alimentarios encontramos substancias engadidas intencionalmente (IAS), tales como monómeros e aditivos (antioxidantes, estabilizantes, antimicrobianos etc.), e substancias non engadidas intencionalmente (NIAS), tales como produtos de reacción e/ou degradación.

Neste traballo analizáronse dúas mostras de materiais en contacto con alimentos (imaxes 1 e 2), rotulados como *bio-based* e/ou biodegradables.



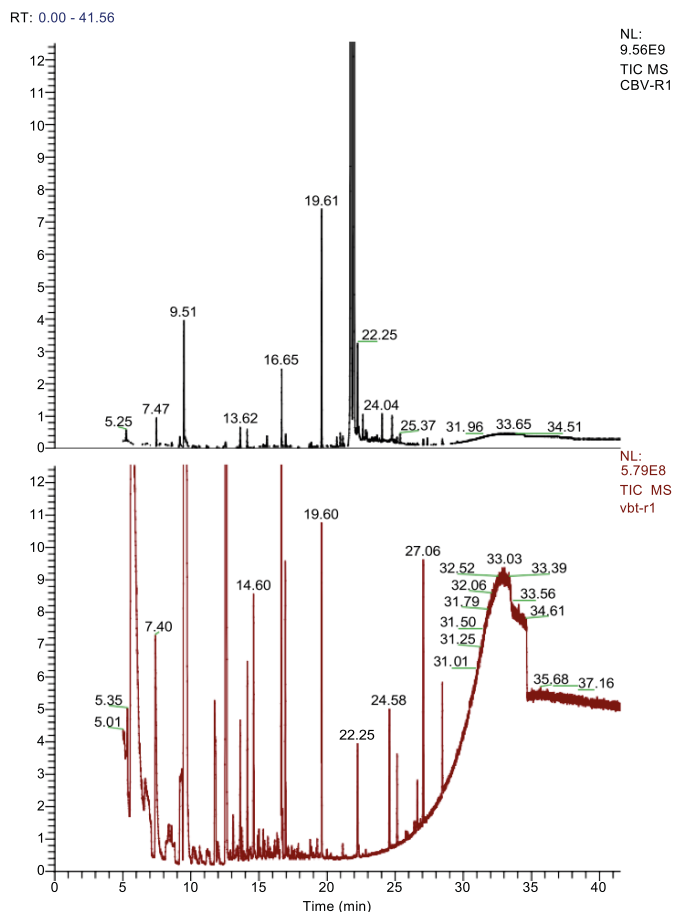
**Imaxe 1:** mostra “VBT”, vaso baixo transparente.



**Imaxe 2:** mostra “CBV”, canas bio verdes.

As mostras foron pesadas e analizadas directamente empregando un sistema de purga e trampa (P&T) e cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (P&T GC/MS). Empregouse o tolueno deuterado como patrón interno.

Identificáronse provisionalmente numerosos migrantes. Posteriormente determinouse a súa toxicidade mediante unha metodoloxía *in silico* como son as regras de Cramer, que permitiu atopar migrantes con baixa toxicidade (clase I). Pero tamén foron identificados numerosos compostos químicos de media e alta toxicidades (clases II e III, respectivamente).



**Figura 1:** cromatogramas das mostras CBV e VBT

### Agradecementos:

O estudo foi financiado polo Ministerio de Ciencia e Innovación, pola Agencia Estatal de Investigación, e polo Fondo Europeo de Desenvolvemento Rexional (FEDER). Ref.No. PID2021- 124729NB- I00 “MIGRABIOQUANT” (MCIN/AEI/ 10.13039/501100011033/FEDER, UE).

Emma López Sanvicente agradece ao Banco Santander pola axuda “Contratos de iniciación á investigación para alumnado de máster”.

### Referencias:

- [1] Graíño, S. G., Sendón, R., Hernández, J. L., & Rodríguez Bernaldo de Quirós, A., 2018, *Polymers*, 10(7), 802.
- [2] Lau, O., & Wong, S., 2000, *Journal of Chromatography A*, 882(1-2), 255-270.
- [3] Lestido-Cardama, A., Rodríguez Bernaldo de Quirós, A., Bustos, J., Lomo, M. L., Losada, P. P., & Sendón, R., 2020, *Food*, 9(8), 1038.
- [4] Wrona, M., & Nerin, C., 2020, *Molecules*, 25(3), 752.

# MICROPARTÍCULAS CON FÁRMACOS SENOLÍTICOS PARA O TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE

Arturo A. Lorenzo-Lorenzo<sup>1,2\*</sup>, Rebeca Martínez-Borrajó<sup>1,2</sup>,  
Mariana Landín<sup>1,2</sup> e Patricia Díaz-Rodríguez<sup>1,2</sup>

*1 Departamento de Farmacología, Farmacia e Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, España*

*2 Instituto de Materiais da Universidade de Santiago de Compostela (iMATUS), Santiago de Compostela, España*

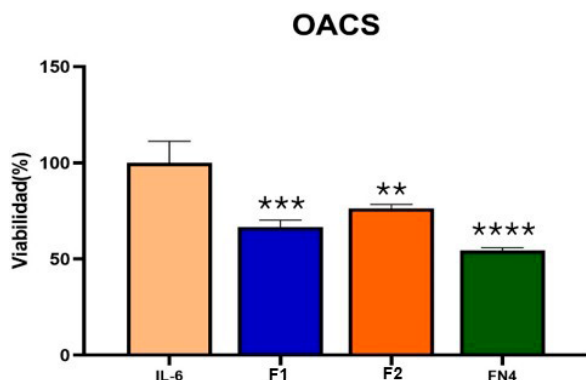
*[arturoalejandro.lorenzo@rai.usc.gal](mailto:arturoalejandro.lorenzo@rai.usc.gal)*

A osteoartrite (OA) é unha enfermidade dexenerativa da cartilaxe articular que provoca dor, inflamación e inmovilidade e que afecta, principalmente, a doentes maiores de 60 anos. As articulacións máis comunmente afectadas son os xeonllos, a cadeira e as mans, o que fai que esta enfermidade sexa extremadamente limitante. Na actualidade, as principais terapias na OA (cirurxía nos casos máis avanzados e abordaxe farmacolóxica) procuran aliviar a sintomatoloxía previamente descrita, empregando no caso da abordaxe farmacolóxica unha terapia antiinflamatoria (con AINE e corticoides principalmente) ou con viscosizantes (coma os hialuronatos e os proteoglicanos), sen abordar as causas subxacentes da patoloxía[1]. Dentro das múltiples hipóteses e investigacións que tratan de explicar a orixe da osteoartrite, evidencias recentes suxiren que a senescencia celular dos condrocitos, detendo o ciclo celular e liberando citoquinas destrutivas da matriz cartilaxinosa, podería ser un factor clave na aparición e evolución da OA. Nos últimos anos, descubriuse que o fenofibrato, un fármaco usado para tratar dislipemias, elimina os condrocitos senescentes e mellora a degradación da cartilaxe en estudos *in vivo*, sendo un fármaco prometedore pola súa capacidade de frear o proceso patolóxico[2]. Con todo, a súa baixa biodisponibilidade e rápido aclaramento articular, limitan a súa efectividade na clínica. É por iso que este estudo propón a síntese de micropartículas poliméricas de PLGA (ácido poliláctico-co-glicólico), empregando distintos pesos moleculares de PLGA, que encapsulen o fenofibrato e que teñan características adecuadas para a súa administración intraarticular, coa función principal de lograr unha liberación sostida do fármaco.

Para a elaboración das micropartículas usouse un método de emulsión simple –evaporación de solvente– que consiste na formación dunha emulsión o/w, na cal o fenofibrato e mais o polímero (Resomer 502H en F1, e mestura Resomer 502H:755S en F2 ambos de Evonik, Alemaña) se disolven na fase oleosa (diclorometano), e posteriormente forman unha emulsión, mediante axitación, empregando como fase acuosa alcohol polivinílico ao 1% en auga. A emulsión obtida déixase en axitación ata asegurar a evaporación do solvente orgánico, dando lugar á formación das micropartículas sólidas, que posteriormente son lavadas (con auga destilada) e liofilizadas. Posteriormente, avalíase a carga de fármaco destas e a eficacia de encapsulación disolvendo as micropartículas en diclorometano e cuantificando o fármaco mediante espectrofotometría. Por outra banda, avalíase tamén o tamaño medio e a distribución de tamaños das micropartículas mediante técnica de dispersión dinámica da luz, no equipo MasterSizer2000. Ademais, obtivéronse imaxes mediante microscopía electrónica de varrido (SEM) para poder observar morfoloxía. Paralelamente, realizouse un estudo de cesión de fármaco *in vitro*, incubando as micropartículas en dodecilsulfato sódico ao 1%, nun baño a 37 °C, en condicións Sink, e posteriormente determinando a concentración de fárma-

co liberado mediante espectrofotometria. Finalmente, caracterizouse a actividade biolóxica das micropartículas, concretamente a viabilidade celular, en condrocitos humanos (OACS). Para iso, estimuláronse con IL-6 para obter un fenotipo senescente e tratáronse coas dúas formulacións ou a concentración equivalente de fármaco libre. Para obter a cuantificación da viabilidade utilizouse o reactivo AlamarBlue® (ThermoFisher, EEUU).

Obtivéronse formulacións con eficacias de encapsulación próximas ó 100% e carga de fármaco do 1%, ademais, a distribución de tamaño foi unimodal e monodispersa (homoxénea) con tamaños medios de 35  $\mu\text{m}$  e 50  $\mu\text{m}$  para F1 e F2 respectivamente e cunha morfoloxía esférica. A cesión mostrou un perfil trifásico, que permite a liberación do fenofibrato durante dous meses, e na que se observa un aumento na velocidade de liberación no caso da formulación que unicamente contén o PLGA de menor peso molecular (Resomer 502H; F1). Ademais, ambas as formulacións amosaron o mesmo efecto na viabilidade celular en condrocitos que o observado co fármaco libre: unha diminución na viabilidade dos condrocitos senescentes en contacto coas formulacións (Figura 1). Como conclusións, o método proposto permite obter formulacións capaces de encapsular o fenofibrato e fornecer características fisicoquímicas adecuadas para a vía de administración intraarticular. Ademais, ambas as formulacións amosan diferenzas de tamaño e cesión, efecto debido principalmente á influencia do peso molecular do PLGA. E finalmente, as formulacións logran un efecto farmacolóxico senolítico *in vitro* similar ao do fármaco libre, amosando o potencial terapéutico das micropartículas de PLGA na osteoartrite.



**Figura 1.** Amósase a diminución da viabilidade dos condrocitos senescentes nos pozos coas formulacións con respecto ao control, o que mostra o efecto senolítico selectivo tanto das formulacións coma do fármaco libre (FN 4). (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$  con respecto ao control).

### Agradecementos:

Este traballo foi financiado polo proxecto IBEROS+ (0072\_IBEROS\_MAIS\_1\_E, Interreg-POCTEP 2021-2027) e Xunta de Galicia [ED431C 2024/09], FEDER

### Referencias:

1. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2020 Feb 6;72(2):149–62.
2. Nogueira-Recalde U, Lorenzo-Gómez I, Blanco FJ, Loza MI, Grassi D, Shirinsky V, et al. Fibrates as drugs with senolytic and autophagic activity for osteoarthritis therapy. *EBioMedicine*. 2019 Jul 1;45:588–605.

# EXPLORANDO DERIVADOS DE CUMARINAS COMO LIGANDOS MULTIDIANA NO TRATAMENTO DE ENFERMIDADES NEURODEXENERATIVAS: SÍNTESE, ESTUDOS DE MODELIZACIÓN MOLECULAR E AVALIACIÓN BIOLÓXICA

Manuel Novás<sup>1</sup>, Cynthia N. Pereira<sup>1</sup>, Sela González<sup>1</sup>, Davide Crucitti<sup>2,3</sup>,  
Eugenio Uriarte<sup>1</sup>, Lourdes Santana<sup>1</sup>, Dolores Viña<sup>2,4</sup> e Maria J. Matos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Química Orgánica, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela,  
15782 Santiago de Compostela, España

<sup>2</sup>Departamento de Farmacología, Farmacia e Tecnoloxía Farmacéutica, Universidade de Santiago de Compostela,  
15782 Santiago de Compostela, España

<sup>3</sup>Grupo de Hematología e Xenómica Computacional (GreCoXen), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela  
(IDIS), 15782 Santiago de Compostela, España

<sup>4</sup>Fisiología e Farmacología das Enfermidades Crónicas (FIFAEC), Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular e  
Enfermidades Crónicas (CiMUS), Universidade de Santiago de Compostela, 15782, Santiago de Compostela, España

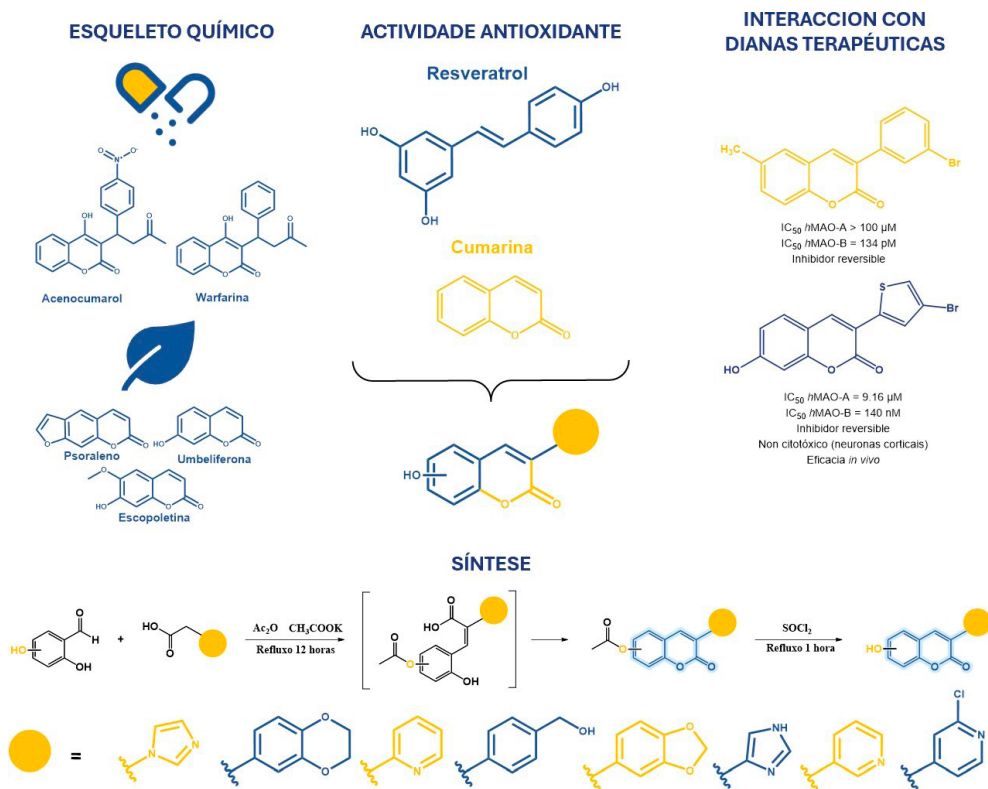
[manuel.novas.gonzalez@rai.usc.gal](mailto:manuel.novas.gonzalez@rai.usc.gal)

As enfermidades neurodexenerativas representan un reto importante para a terapéutica actual. Os fármacos dispoñibles proporcionan, na súa maior parte, só alivio sintomático. O carácter multifactorial destas patoloxías require o desenvolvemento de moléculas capaces de actuar simultaneamente sobre varias dianas terapéuticas.

O deseño de derivados do esqueleto cumarínico como novas moléculas para o tratamento de enfermidades neurodexenerativas baséase en tres piares fundamentais. Por unha parte, as cumarinas son compostos amplamente distribuídos na natureza e están presentes en fármacos comercializados actualmente como o acenocumarol (Figura). A modificación do esqueleto cumarínico deu lugar a compostos con interesantes actividades biolóxicas fronte a enfermidades neurodexenerativas. A adición de aneis en posición 3 do esqueleto permitiu a obtención de compostos con potente actividade como inhibidores da MAO-B e colinesterases [1]. O bioisosterismo de aneis coa incorporación de aneis heteroaromáticos en posición 3 do esqueleto permitiu ampliar a diversidade química e conseguir interaccións máis potentes e selectivas coas dianas [2]. A adición de grupos hidroxilo en diferentes posicións do esqueleto deu compostos con interesantes propiedades antioxidantes [3], similares ás de moléculas naturais coas que as 3-arilcumarinas gardan unha estreita relación estrutural, como o resveratrol (Figura).

Os resultados biolóxicos obtidos ata o momento, así como estudos computacionais, axudaron no deseño de novos compostos ao proporcionar información valiosa sobre as interaccións coas súas dianas terapéuticas. O desenvolvemento dos derivados 3-heteroaril-6/7-hidroxicumarina combinan ambas as modificacións anteriormente mencionadas co obxectivo de acadar un enfoque multidiana de patoloxías como o alzhéimer, o párkinson ou a esclerose lateral amiotrófica. A súa síntese levouse a cabo mediante a reacción de Perkin-Ogialoro cunha hidrólise modificada do grupo acetilo protector, empregando cloruro de tionilo (Figura), da que se obtiveron elevados rendementos. Estudos computacionais de modelización molecular mostran interesantes interaccións coas dianas terapéuticas en estudo. Ademais, un cribado inicial das súas propiedades farmacolóxicas indica baixa citotoxicidade e capacidade de inhibir a MAO-B.





### Agradecementos:

Ministerio de Ciencia e Innovación, Axencia Estatal de Investigación, proxecto PID2020-116076RJ-I00 financiado por MICIU/AEI/10.13039/501100011033.

### Referencias:

- [1] Rodríguez-Enríquez, F., Viña, D., Uriarte, E., Laguna, R., Matos, M. J., *ChemMedChem*, 2021, 16(1), 179.
- [2] Rodríguez-Enríquez, F., Viña, D., Uriarte, E., Fontenla, J. A., Matos, M. J., *Bioorg. Chem.*, 2020, 101, 103986.
- [3] Matos, M. J., Pérez-Cruz, F., Vazquez-Rodriguez, S., Uriarte, E., Santana, L., Borges, F., Olea-Azar, C., *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, 21(13), 3900.

# FOTOFARMACOLOXÍA E LIBERACIÓN DE FÁRMACOS: UN ENFOQUE DUAL BASEADO NA FOTOISOMERIZACIÓN DE AZOBENCENOS

Italo Orellana-Maldonado<sup>1,2,3</sup>, Cristian Tirapegui<sup>2</sup>, Andrés Olea<sup>2</sup> e Maria João Matos<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Doctorado en Ciencias Aplicadas, Universidad Autónoma de Chile, El Llano Subercaseux 2801, San Miguel, Santiago, Chile

<sup>2</sup> Grupo Química y Bioquímica Aplicada a Biotecnología, Instituto de Ciencias Aplicadas, Facultad de Ingeniería, Universidad Autónoma de Chile

<sup>3</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, España

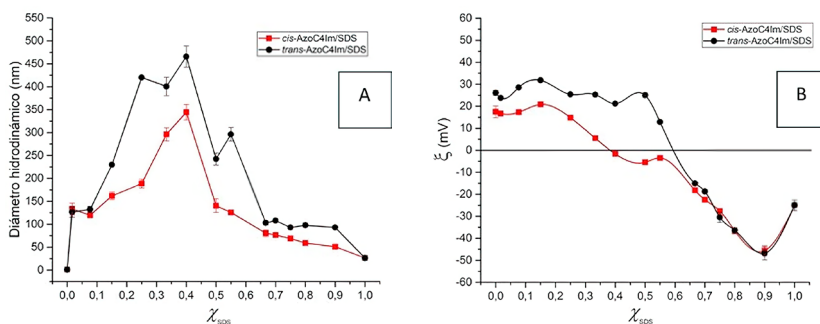
[italo.orellana@cloud.uaautonoma.cl](mailto:italo.orellana@cloud.uaautonoma.cl)

O desenvolvemento de sistemas de liberación controlada de fármacos, especialmente aqueles activados por estímulos externos, representa un avance significativo na administración de medicamentos. O noso traballo céntrase no deseño e caracterización de micelas baseadas en derivados de azobenceno dicatiónicos como potenciais vehículos para a liberación controlada de fármacos, aproveitando as propiedades fotocromáticas destes compostos.

Os azobencenos poden cambiar reversiblemente a súa configuración entre *cis* e *trans* ao ser expostos a luz de diferentes lonxitudes de onda, o que permite un control preciso sobre as propiedades das micelas. No noso estudo, sintetizamos e caracterizamos micelas mixtas formadas por derivados de azobenceno e dodecil sulfato de sodio (SDS). Observamos que a isomerización *cis/trans* induce cambios significativos no tamaño e na carga superficial das micelas (Figura 1A e 1B), o que suxire un potencial para modular a encapsulación e liberación de fármacos.

Para avaliar esta posibilidade, estudamos a encapsulación e liberación dun derivado de cumarina como modelo de fármaco. Os resultados preliminares indican unha liberación controlada do fármaco en función da configuración do azobenceno, o que apoia a idea de que a liberación pode ser modulada mediante estímulos lumínicos.

En paralelo, estamos a explorar a aplicación da fotoisomerización do azobenceno no deseño de novos axentes fotofarmacolóxicos. Ao conectar dúas moléculas bioloxicamente activas mediante unha ligazón azo, buscamos desenvolver moléculas cuxa actividade biolóxica poida ser modulada de maneira reversible pola luz. Esta estratexia, combinada cos sistemas micelares descritos anteriormente, abre novas perspectivas para o desenvolvemento de terapias máis precisas e personalizadas.



**Figura 1.** (A) Diámetro hidrodinámico e (B) potencial zeta de micelas formadas con derivados dicatiónicos de azobenceno e diferentes fraccións molares de SDS.

**Agradecementos:**

Doutoramento en Ciencias Aplicadas e Vicerreitoría de Investigación e Doutoramentos, Universidade Autónoma de Chile. Proxectos Fondecyt Regular 1221583 e 1241649. Grupo I+D de Fármacos (GI-1606), Universidade de Santiago de Compostela.

**Referencias:**

- [1] Geng, S., Wang, Y., Wang, L., Kouyama, T., Gotoh, T., Wada, S., Wang, J., *Sci. Rep.*, 2017, 7, 1-13.
- [2] Remmers, R. C. P. A., Neumann, K., *Biomater. Sci.*, 2023, 11(5), 1607-1624.
- [3] Rath, S. K., Dwivedi, V., Husen, A., Akhtar, N., *Nanomaterials for Drug Delivery and Neurological Diseases Management*. 2024, Springer.
- [4] Orellana-Maldonado, I., Aspée, A., Barrias, P., Santana, P. A., Tirapegui, C., *New J. Chem.*, 2022, 46(26), 12825-12835.

# REPROGRAMACIÓN DO SISTEMA INMUNE EMPREGANDO ANTAGONISTAS A<sub>2A</sub>AR-A<sub>2B</sub>AR MULTI-TARGET PARA A TERAPIA DO CANCRO

Ángela Pardo-Fernández, Iván Rodríguez-Pampín<sup>1,2</sup>, Rubén Prieto-Díaz<sup>1,2</sup>, Lucía Campos-Prieto<sup>1,2</sup>, Lucía González-Pico<sup>1,2</sup>, Hugo Fojo-Carballo<sup>1,2</sup>, José M. Brea<sup>3</sup>, María Isabel Loza<sup>3</sup> e Eddy Sotelo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Química Orgánica da Universidade de Santiago de Compostela

<sup>2</sup> Centro de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS), Universidade de Santiago de Compostela, España

<sup>3</sup> Centro de Investigación en Medicina Molecular e Enfermedades Crónicas, Universidade de Santiago de Compostela, España

[angela.pardo@rai.usc.gal](mailto:angela.pardo@rai.usc.gal)

O cancro é unha enfermidade complexa e multifactorial que require solucións innovadoras, temperás e personalizadas. A inmunoterapia representa un enfoque que inclúe o uso de inhibidores dos puntos de control inmunitario para o tratamento do cancro, abrindo novas vías cara a terapias máis efectivas e menos invasivas, con impacto positivo na calidade de vida dos pacientes.

A adenosina é un metabolito que suprime a resposta inmune antitumoral das células T e NK mediante a unión extracelular aos receptores A<sub>2A</sub>AR e A<sub>2B</sub>AR. O receptor A<sub>2A</sub> ten unha implicación significativa na inmunosupresión, mentres que o A<sub>2B</sub> está involucrado na anxioxénese, metástase e proliferación tumoral. O noso grupo foi pioneiro no desenvolvemento de antagonistas selectivos A<sub>2B</sub>, validando o seu potencial como fármacos anticanceríxenos. O obxectivo principal deste traballo foi o deseño e síntese de antagonistas duais A<sub>2A</sub>-A<sub>2B</sub> a partir dos nosos antagonistas A<sub>2B</sub>, explorando as principais tendencias nas relacións estrutura-actividade destes compostos. Propuxemos unha serie de 16 compostos, dos cales se obtiveron 6 fármacos duais antagonistas dos receptores A<sub>2A</sub> e A<sub>2B</sub>, e un novo antagonista selectivo A<sub>2B</sub>.

## Agradecementos:

Agradecementos á Agencia Estatal de Investigación. Ministerio de Ciencia e Innovación. Proyectos de Generación de Conocimiento. PID2021-124010OB-I00 e Xunta de Galicia. Consolidación de Unidades de Investigación. ED431B 2023/023

## Referencias:

- [1] Zhang C, et al. Adenosine in cancer immunotherapy: Taking off on a new plane. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2023;1878(6):189005.

# INFLUENCIA DA MATRIZ ALIMENTARIA NA BIOACCESIBILIDADE DE MIGRANTES PROCEDENTES DE MATERIAIS DE ENVASE ALIMENTARIOS

Lara Pazos-Soto<sup>1,2</sup>, Antía Lestido-Cardama<sup>1,2</sup>, Juana Bustos<sup>3</sup>, Perfecto Paseiro-Losada<sup>1</sup>, Ana Rodríguez-Bernaldo de Quirós<sup>1,2</sup>, Raquel Sendón<sup>1,2</sup> e Letricia Barbosa-Pereira<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> FoodChemPack, Departamento de Química Analítica, Nutrición e Bromatoloxía, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, España

<sup>2</sup> Instituto de Materiais (IMATUS), Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, España

<sup>3</sup> Centro Nacional de Alimentación, Axencia Española de Seguridade Alimentaria e Nutrición, 28220, Majadahonda, España

[larapazos.soto@usc.gal](mailto:larapazos.soto@usc.gal)

As latas metálicas empregadas para o envase de alimentos adoitan presentar un recubrimento entre o propio metal e o alimento co que están en contacto, co obxectivo de reducir a interacción entre eles. Durante décadas, os materiais máis frecuentemente escollidos para desempeñar esa función, correspondían na súa maioría á familia das resinas epoxi [1]. Estes compostos presentan unhas moi boas propiedades mecánicas así como un baixo custo, polo que son moi empregadas na industria. A pesar do seu común uso, non están exentos de riscos. Fórmanse por polimerización entre o bisfenol A (BPA) e epíclorhidrinas, dando lugar, entre outros, ao bisfenol A diglicidiléter (BADGE), e son numerosos os estudos que identifican a actividade estroxeénica do seu precursor, así como a migración dos produtos da súa polimerización incompleta cara ao alimento co que están en contacto [2].

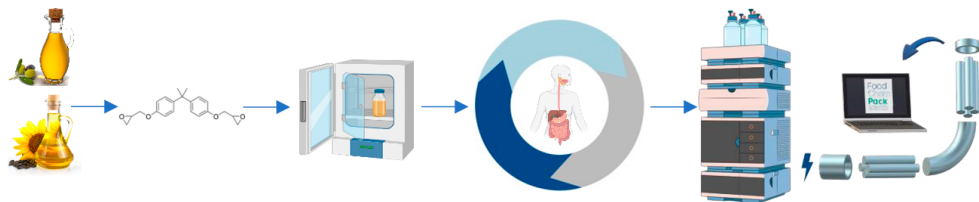
O obxectivo deste traballo foi estudar a bioaccesibilidade e as posibles transformacións que sofre o BADGE, unha das substancias químicas maioritarias das resinas epoxi, despois da súa dixestión gastrointestinal *in vitro*. Con ese propósito, aplicouse un protocolo estandarizado de dixestión estática, o modelo INFOGEST [3]. Ademais, avalíase a influencia de dous líquidos de cobertura, os aceites de oliva e xirasol, así como do aminoácido leucina, un dos aminoácidos característicos do atún, un alimento normalmente comercializado en lata. Seguidamente, levouse a cabo un ensaio de estabilidade acelerado simulando o proceso de almacenamento prolongado das latas na industria, seguindo as indicacións do Regulamento (UE) No 10/2011 sobre materiais e obxectos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos [4].

Optimizouse un método de cromatografía líquida de alta resolución acoplado a un detector de fluorescencia para a adecuada separación dun estándar cos principais produtos de hidrólise e de reacción con clorhidrinas do BADGE, o que permitiu a súa cuantificación e estimación da bioaccesibilidade. Por outra parte, para confirmar a identidade dos produtos de reacción da substancia química estudada empregouse espectrometría de masas tras o proceso de dixestión, identificando así o BADGE·HCl e BADGE·2H<sub>2</sub>O.

En canto aos resultados do ensaio de estabilidade, obsérvase unha diferenza na recuperación do BADGE tras a súa interacción con leucina en aceite de xirasol: 7,92% ( $\pm 1,11\%$ ) e en aceite de oliva: 49,92% ( $\pm 0,54\%$ ). Despois de realizar o ensaio de dixestión, con eses niveis de BADGE, as porcentaxes de bioaccesibilidade son similares: 64,42% ( $\pm 9,83\%$ ) e 57,35% ( $\pm 2,92\%$ ) respectivamente.

Atendendo aos datos obtidos neste estudo preliminar, pódese afirmar que se establecen interaccións entre os elementos da matriz alimentaria e a molécula de BADGE, que poden

levar á súa transformación e a diferenzas na exposición do consumidor a estas substancias de posible carácter tóxico. Polo tanto, sería importante proseguir coa investigación da bioaccesibilidade destes compostos empregando novas matrices alimentarias, así como intentar identificar posibles produtos de transformación descoñecidos ata agora.



### Agradecementos:

BACFood4Expo project (PID2020-114569RJ-I00), financiado polo Ministerio de Ciencia e Innovación, incluído nos Proxectos I+D+i 2020, Modalidades “Retos Investigación” e “Xeración de Coñecemento”.

ACHED (CNS2022-135887), financiado polo Ministerio de Ciencia e Innovación (10.13039/501100011003) e NextGenerationEU/PRTR da Unión Europea.

Lara Pazos-Soto agradece seu contrato ao Programa de axudas á etapa predoutoral da Xunta de Galicia.

### Referencias:

- [1] Marqueño A, et al. (2019). Environmental Pollution, 244, 513-521
- [2] Poças M, et al. (2007). Trends in Food Science & Technology, 18, 219-230
- [3] Minekus M, et al. (2014). Food & function, 5, 1113-1124
- [4] Regulamento (EU) No 10/2011. Off. J. Eur. Union 2011, 12, 1-89

# BUSCA DE BIOMARCADORES TRAS INFARTO DE MIOCARDIO A TRAVÉS DE ANÁLISE PROTEÓMICA EN PLASMA DE DOENTES

Simón Rodríguez Moar<sup>1</sup>, Susana B. Bravo<sup>2</sup>, Nuria Chantada<sup>1</sup>, Laura Vázquez-Vázquez<sup>1</sup>, Amparo Romero-Picó<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Carmen Neiro<sup>3</sup>, Ezequiel Álvarez<sup>4</sup> e Rosa M<sup>a</sup> Agra Bermejo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Área Cardiovascular. Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular e Enfermedades Crónicas (CiMUS), Santiago de Compostela

<sup>2</sup>Plataforma Proteómica, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Hospital Clínico Universitario, 15706 Santiago de Compostela

<sup>3</sup>Servicio de Cardiología e Unidade de Hemodinámica. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. 15706 Santiago de Compostela

<sup>4</sup>Departamento de Farmacología, Farmacia e Tecnología Farmacéutica. Universidade de Santiago de Compostela. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). 15706 Santiago de Compostela

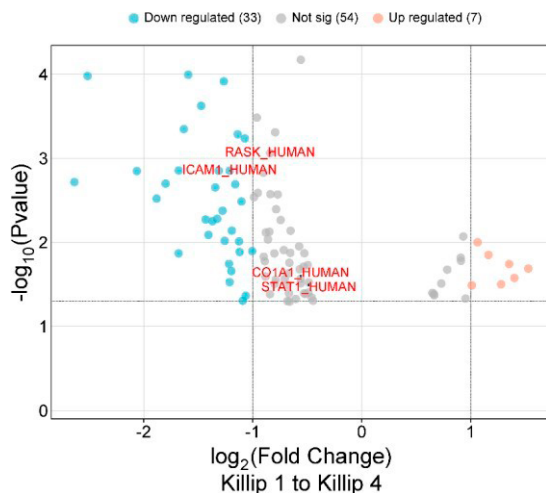
[simon.rodriguez0@rai.usc.gal](mailto:simon.rodriguez0@rai.usc.gal)

Segundo a *World Heart Federation* e a *World Health Statistics* da Organización Mundial da Saúde, as doenzas isquémicas do corazón son a principal causa de morte no mundo [1,2], información que o Instituto Nacional de Estatística avala para o caso de España [3]. Grazas aos servizos prestados polos profesionais da sanidade pública, moitos dos doentes de infarto de miocardio superan este evento cardíaco, e quedalles por diante afrontar a disfunción provocada por el. Porén, o principal obxectivo da nosa investigación é a procura de novos biomarcadores predictivos, así como posibles dianas terapéuticas para mellorar o pronóstico e tratamento do infarto agudo de miocardio con elevación do segmento ST (IAMCEST). O proxecto tentará mellorar o coñecemento fisiopatolóxico do remodelamento ventricular post-IAMCEST malia a súa relación coa inflamación sistémica e/ou cardíaca a partir dun panel perfilado de moléculas e unha análise proteómica en mostras sanguíneas. A análise levarase a cabo con especial atención ás moléculas relacionadas co eixe *advanced glycation end-products* (AGE)- receptor de AGE (RAGE), e tamén ás que presenten relación coa galectina-3.

Os doentes dividíronse en grupos tendo en conta a clase killip (Killip 1, 2, 4), o sexo, a fracción de execución do ventrículo esquerdo (FEVE, categorizada en preservada ou non), e o índice de masa corporal (IMC; maior de 30 e menor de 30). As proteínas plasmáticas foron identificadas e cuantificadas por espectroscopia de masas-SWATH despois de dixestión con tripsina. Os péptidos dixeridos foron separados por cromatografía de fase reversa e adquiridos cun sistema TripleTOF 6600 (Sciex, Redwood City, EEUU) usando unha *Data Independent Acquisition* (DIA). Creouse unha librería de espectros proteicos usando mostras de cada sub-grupo de análise mediante DDA. As mostras de cada grupo analizáronse usando unha *Data Dependent Acquisition* (DDA) e despois exportáronse para unha análise cuantitativa relativa (arquivos *Scaffold*). Cos arquivos *swath* pódense construír gráficas de volcán (*volcano plots*) enfrontando o logaritmo decimal do valor *p* (resultado do test *t* de Student) no eixe Y fronte ao logaritmo en base dous do *fold change* no eixe X (Figura 1). Este *fold change* é una medida da diferenza na expresión dunha proteína nas situación A e B, polo que nas gráficas de volcán poderemos saber cales das proteínas están sobre ou infraexpresadas e cales son significativas grazas ao valor *p*. Por outro lado, as listas de proteínas pasámolas pola plataforma *String*, que amosa as relacións existentes entre todas as entradas da nosa lista. Nesta fase fixémoslo tanto para os arquivos *swath* coma *scaffold*, e nos dous casos puidemos observar grupos de proteí-

nas que se relacionan co eixe AGE-RAGE no caso das listas de *swath*, mentres que na lista *scaffold* atopamos outras relacionadas co infarto de miocardio. Amais fixéronse ensaios ELISA con plasma dos doentes para medir a concentración de RAGE soluble e galectina-3, que polo momento ofrecen resultados que concordan cos datos de proteómica e o coñecemento previo.

Tendo en conta os datos obtidos na análise dos arquivos *swath*, e observando que as proteínas que saíron relacionadas co eixe AGE-RAGE están sobreexpresadas no grupo *Killip* 4 (maior gravidade), pódese concluír que maiores niveis de proteínas relacionadas con este eixe relaciónanse cunha peor condición dos doentes. Por outro lado, nos test ELISA para o RAGE soluble e a galectina-3 puidemos observar un aumento nestas proteínas nas clases superiores *Killip*, o que confirma tamén a súa participación nesta doenza.



**Figura 1.** Representación dunha gráfica de volcán para as mostras de pacientes clasificados nas clases *Killip* 1 e 4. [4]

### Agradecementos:

Simón Rodríguez Moar é beneficiario dun contrato PFIS (Contrato predoutoral de Formación en Investigación Salud, FI23/00185) do Instituto Carlos III (ISCIII), e o presente proxecto está financiado pola convocatoria AES do ISCIII (PI22/00359).

### References:

1. WORLD HEART REPORT 2023. 2023.
2. World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Internet]. [citado 24 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240094703>
3. INE [Internet]. [citado 24 de xullo de 2024]. INEbase / Sociedad / Salud / Estadística de defunciones según la causa de muerte / Últimos datos. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&idp=1254735573175)
4. Tang D, Chen M, Huang X, Zhang G, Zeng L, Zhang G, et al. SRplot: A free online platform for data visualization and graphing. Yin Y, editor. PLoS ONE. 9 de noviembre de 2023;18(11):e0294236.



# ESTRATEGIAS DE DISEÑO DE FÁRMACOS MULTIDIANA: A INTERACCIÓN SINÉRGICA ENTRE RECEPTORES DE ADENOSINA E Dianas TERAPÉUTICAS NOVIDOSAS

Iván Rodríguez-Pampín<sup>1,2</sup>, Rubén Prieto-Díaz<sup>1,2</sup>, Darío Mendoza-Pastoriza<sup>1,2</sup>, Jhonny Azuaje<sup>1</sup>, Lucía González-Pico<sup>1,2</sup>, José M. Brea<sup>3</sup>, María Isabel Loza<sup>3</sup> e Eddy Sotelo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS), Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, España

<sup>2</sup>Departamento de Química Orgánica, Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, España

<sup>3</sup>Centro de Investigación en Medicina Molecular e Enfermedades Crónicas, Universidade de Santiago de Compostela, España.

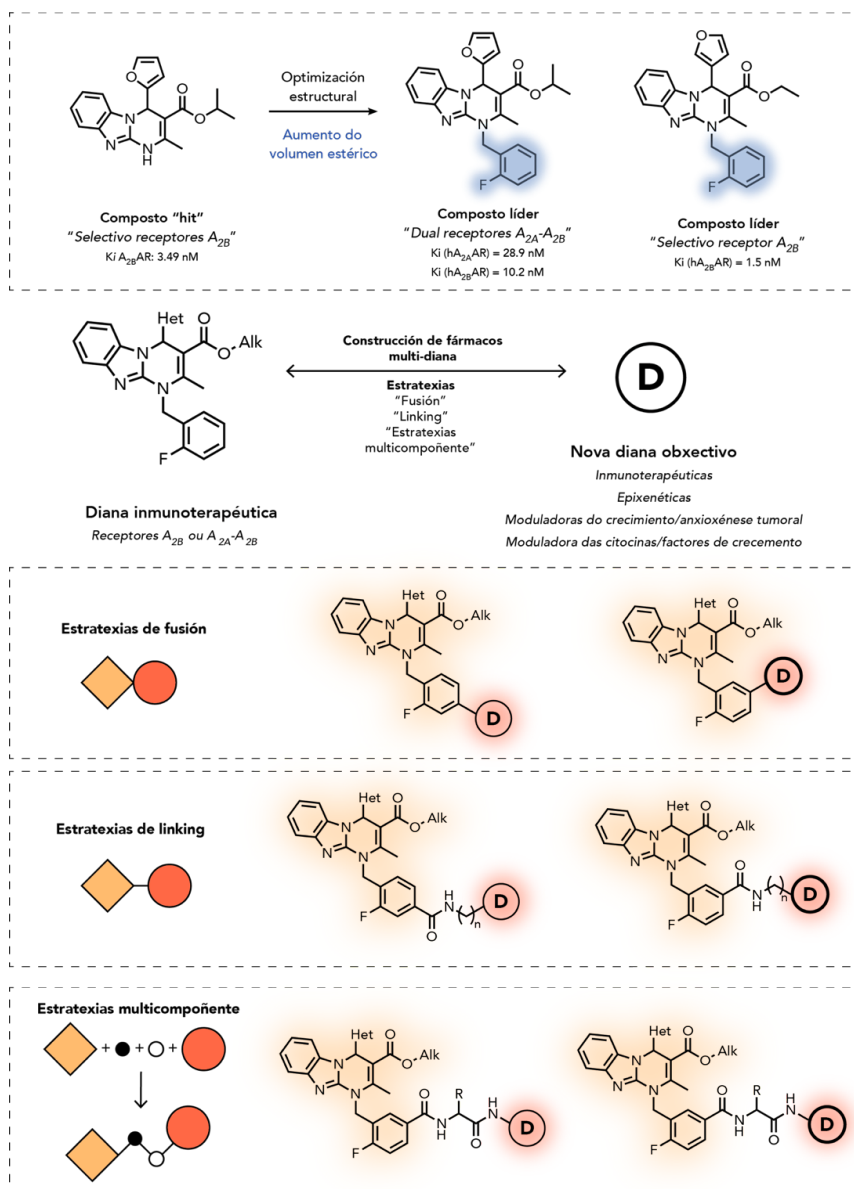
[ivan.r.pampin@usc.gal](mailto:ivan.r.pampin@usc.gal)

A adenosina é un metabolito clave na supresión da resposta inmune antitumoral a través da unión extracelular aos receptores A<sub>2A</sub> e A<sub>2B</sub> de adenosina. Recentemente, identificamos unha interacción sinérgica entre os receptores A<sub>2A</sub> e A<sub>2B</sub> no microambiente tumoral, que potencia a resposta inmune e reduce o crecemento celular.

Aproveitando os nosos antagonistas máis efectivos contra A<sub>2B</sub>, deseñamos de forma racional compostos antagonistas dirixidos simultaneamente aos receptores A<sub>2A</sub> e A<sub>2B</sub> de adenosina. Unha vez optimizados os nosos compostos, o noso obxectivo foi convertelos en fármacos multidiana que combinan o bloqueo dos receptores de adenosina con novas dianas: inmuno-terapéuticas, epixenéticas, moduladoras do crecemento e anxioxénese tumoral, da síntese de citocinas ou de factores de crecemento. Os nosos compostos combináronse coas novas dianas a través de distintas estratexias, como fusión, *linking* e estratexias multicompoñente, obtendo así unha ampla quimioteca.

Estas estratexias permiten que os novos compostos non só bloqueen os receptores de adenosina, implicados na inmunosupresión e no crecemento tumoral, senón que tamén interaccúen sinerxicamente con outras dianas clave. Isto potencia a resposta inmunitaria e contribúe a frear os mecanismos de protección tumoral desde distintos puntos clave, aumentando así a eficacia dos tratamentos no microambiente tumoral.

Nunha aproximación inicial, sintetizouse unha librería de compostos combinando os nosos antagonistas dos receptores de adenosina cunha diana epixenética sinérgica, para o que utilizamos as estratexias previamente mencionadas, e acadamos resultados prometedores.



## Agradecementos:

Agradecementos á Agencia Estatal de Investigación. Ministerio de Ciencia e Innovación. Proxectos de Generación de Conocimiento. PID2021-124010B-I00" e Xunta de Galicia. Consolidación de Unidades de Investigación. ED431B 2023/023"

## Referencias:

- [1] Hui, A.; Tay, M.; Prieto-Díaz, R.; Neo, S.; Tong, L.; Chen, X.; Carannante, V.; Önfelt, B.; Hartman, J.; Haglund, F.; Majellaro, M.; Azuaje, J.; García-Mera, X.; Brea, J. M.; Loza, M. I.; Jespers, W.; Gutierrez-De-Teran, H.; Sotelo, E.; Lundqvist, A. *Immunother Cancer*, 2022, 10, 4592–4592.

# EFFECTO DA ANXIOTENSINA (1-7) SOBRE A ACTIVACIÓN E EXPRESIÓN DO FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN STAT3 NUN MODELO DE ACTIVACIÓN MICROGLIAL

Antón Tembrás López, Aloia Quijano Ocampo<sup>1</sup>, Rita Valenzuela Limiñana<sup>1</sup> e José Luis Labandeira-García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Morfolóxicas, Universidade de Santiago de Compostela

[anton.tembras@rai.usc.gal](mailto:anton.tembras@rai.usc.gal)

O factor de transcripción STAT3 regula numerosas funcións biolóxicas, incluída a activación microglial e a resposta inflamatoria. Ademais da súa translocación ao núcleo, onde induce a activación de determinados xenes, descríbese que o STAT3 tamén pode translocarse ao nivel mitocondrial onde participa en diferentes procesos como a respiración ou a regulación do estrés oxidativo. Debido a que a disfunción mitocondrial e o estrés oxidativo xogan un papel crucial en procesos neurodexenerativos como os da enfermidade de Parkinson, as accións do STAT3 mitocondrial poderían ter unha grande importancia neste tipo de enfermidades (Garama *et al.*; Levy and Lee; Yang and Rincon; Blesa *et al.*). Numerosos estudos relacionan as accións do sistema renina-angiotensina, un dos sistemas hormonais máis ubicuos do corpo, co desenvolvemento e evolución destes procesos neurodexenerativos. Podemos destacar dous eixos funcionais, contrapostos, asociados coas accións deste sistema. O primeiro, proinflamatorio, produce os seus efectos fundamentalmente pola acción da angiotensina II sobre o receptor AT1. O segundo, antiinflamatorio, contraponse ó primeiro; as súas accións lévanse a cabo tanto pola acción da angiotensina (1-7) sobre o MasR como pola unión doutros péptidos como a angiotensina II (Figura 1) (Labandeira-García *et al.*; Li *et al.*; Costa- Besada *et al.*).

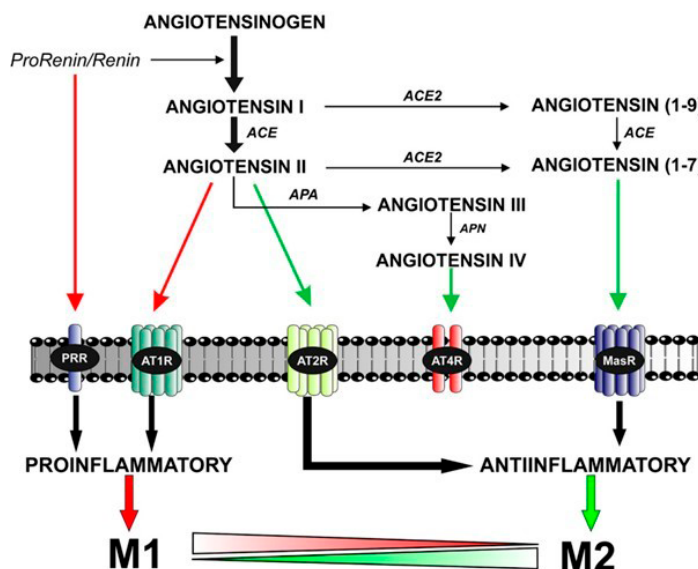


Figura 1: Esquema do sistema renina-angiotensina cerebral. Distínguense entre os eixos proinflamatorio (M1) e antiinflamatorio (M2) (Labandeira-García *et al.*)

Neste traballo investigamos o efecto da anxiotensina (1-7) sobre a actividade e expresión do factor de transcrición STAT3 nun modelo *in vitro* de inflamación microglial, co obxectivo de determinar a relación entre ambos os eixos. Os nosos resultados resaltan a existencia dunha relación entre a anxiotensina (1-7) e o STAT3 a diferentes niveis. Este péptido altera a distribución do STAT3 ao mesmo tempo que incrementa a súa fosforilación en Ser727 intra-mitocondrial (p727-STAT3). Estas modificacións suxiren un cambio de función de STAT3, que reduce o seu papel na “ruta canónica” como factor de transcrición e adopta un papel regulador da actividade mitocondrial. Un dos efectos mellor caracterizados é a súa asociación co complexo I (CI) da cadea de transporte de electróns (ETC), aumentando a súa actividade.

Ademais do CI, a evidencia sinala un claro aumento da actividade dos CII e V (Lahiri *et al.*; Zhang *et al.*). Non obstante, os efectos do STAT3 sobre estes complexos non requiren da súa unión con eles, e non se coñecen os mecanismos que o medien.

p727-STAT3 tamén é un importante regulador do poro de transición de permeabilidade mitocondrial (PTPm). Este é un complexo proteico que xera un poro permitindo o paso de moléculas de pequeno tamaño (menor a 1500 D). p727-STAT3 actúa como supresor da súa apertura. Unha das funcións máis estudadas do PTPm é o seu papel na liberación do Ca<sup>2+</sup> mitocondrial, o que lle proporciona á mitocondria un papel importante na regulación dos niveis citosólicos deste catión, de grande importancia en moitos procesos. Relacionado con este papel na sinalización do calcio, as mitocondrias participan na maior parte dos mecanismos regulatorios da apoptose. Demostrouse que en ratos KO para STAT3, as concentracións reducidas de Ca<sup>2+</sup> e ADP desencadean respostas proapoptóticas, posiblemente porque facilita a liberación do citocromo C (Boengler *et al.*; Halestrap).

### Agradecementos:

A Rita Valenzuela Limiñana, cuxa dedicación lle dá vida ao ‘Equipo Mitocondria’. A Aloia Quijano Ocampo, á que lle debo un pouco de cada *Western* que fixen.

A Victoria, Selene e Vini por axudarme e animarme á hora de incorporarme a este proxecto.

### Referencias:

- Blesa, Javier, et al. ‘Oxidative Stress and Parkinson’s Disease’. *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 9, July 2015. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00091>.
- Boengler, Kerstin, et al. ‘Inhibition of Permeability Transition Pore Opening by Mitochondrial STAT3 and Its Role in Myocardial Ischemia/Reperfusion’. *Basic Research in Cardiology*, vol. 105, no. 6, Nov. 2010, pp. 771–85. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s00395-010-0124-1>.
- Costa-Besada, Maria A., et al. ‘Paracrine and Intracrine Angiotensin 1-7/Mas Receptor Axis in the Substantia Nigra of Rodents, Monkeys, and Humans’. *Molecular Neurobiology*, vol. 55, no. 7, July 2018, pp. 5847–67. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0805-y>.
- Garama, Daniel J., et al. ‘Mitochondrial STAT3: Powering up a Potent Factor’. *Cytokine*, vol. 87, Nov. 2016, pp. 20–25. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.05.019>.
- Halestrap, Andrew P. ‘What Is the Mitochondrial Permeability Transition Pore?’ *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 46, no. 6, June 2009, pp. 821–31. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.02.021>.
- Labandeira-García, Jose L., et al. ‘Brain Renin-Angiotensin System and Microglial Polarization: Implications for Aging and Neurodegeneration’. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 9, May 2017, p. 129. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00129>.
- Lahiri, Tanaya, et al. ‘Mitochondrial STAT3 Regulates Antioxidant Gene Expression through Complex I-Derived NAD in Triple Negative Breast Cancer’. *Molecular Oncology*, vol. 15, no. 5, 2021, pp. 1432–49. Wiley Online Library, <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12928>.
- Levy, David E., and Chien-kuo Lee. ‘What Does Stat3 Do?’ *Journal of Clinical Investigation*, vol. 109, no. 9, May 2002, pp. 1143–48. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1172/JCI0215650>.
- Li, Xiao C., et al. ‘The Vasoprotective Axes of the Renin-Angiotensin System: Physiological Relevance and Therapeutic Implications in Cardiovascular, Hypertensive and Kidney Diseases’. *Pharmacological Research*,

- vol. 125, Nov. 2017, pp. 21–38. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.06.005>.
- Yang, Rui, and Mercedes Rincon. 'Mitochondrial Stat3, the Need for Design Thinking'. *International Journal of Biological Sciences*, vol. 12, no. 5, 2016, pp. 532–44. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.7150/ijbs.15153>.
- Zhang, Ge, et al. 'Zinc Improves Mitochondrial Respiratory Function and Prevents Mitochondrial ROS Generation at Reperfusion by Phosphorylating STAT3 at Ser727'. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 118, May 2018, pp. 169–82. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.03.019>.

C U R S O S   E   C O N G R E S O S

Nº 2 7 9