

COMUNICACIONES ORALES

SEGURIDAD ALIMENTARIA

O-SA/01- ESTUDIO DEL POTENCIAL MUTAGÉNICO Y GENOTÓXICO PRODUCIDO POR ANATOXINA-A

Plata-Calzado C ; Diez-Quijada L; Medrano-Padial C; Prieto AI; Jos A ; Cameán AM;

Área de Toxicología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

Las floraciones de cianobacterias productoras de cianotoxinas son cada vez más frecuentes debido a la eutrofización y el cambio climático. Entre estas cianotoxinas se encuentra la anatoxina-a (ATX-a), una neurotoxina con distribución mundial que se ha relacionado con intoxicaciones en humanos y animales. En el hombre la principal vía de exposición es la oral mediante el consumo de aguas y alimentos contaminados. Según la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) es necesario evaluar el perfil genotóxico de las sustancias presentes en alimentos recomendando una batería básica de ensayos in vitro: Test de Ames y ensayo de micronúcleos (MN). Por ello, el objetivo del presente trabajo ha sido evaluar el potencial mutagénico y genotóxico de la ATX-a pura mediante el ensayo de Ames (OECD 471) en diferentes cepas de *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA102, TA1535 y TA1537) y el test de micronúcleo (OECD 487) en células L5178YTk± en ausencia y en presencia de la fracción metabólica S9. El rango de concentraciones ensayado fue de 0,125 a 20 µg/mL durante 72 h para el Test de Ames y de 1,25 a 20 µg/mL durante 4 h para MN. Los resultados no mostraron efecto mutagénico en ninguna de las cepas ensayadas. No obstante, en el ensayo de MN, resultados preliminares mostraron un incremento significativo del porcentaje de células binucleadas con micronúcleo (CBMN) respecto al control negativo en ausencia de S9. Estos son los primeros resultados que muestran una potencial genotoxicidad de ATX-a in vitro, no obstante, son necesarios más estudios para una correcta evaluación del riesgo por exposición a esta cianotoxina.

Agradecimientos: Ministerio de Ciencia e Innovación de España (PID2019-104890RB-I00 MICIN/ AEI /10.13039/501100011033) Cristina Plata-Calzado y Leticia Diez-Quijada agradecen a la Junta de Andalucía (contrato PREDOC_00447 y POSTDOC_21_00130 respectivamente) por sus contratos pre y post-doctoral, respectivamente.

Palabras clave: Anatoxina-a, genotoxicidad, mutagenicidad, Test de Ames, MN

O-SA/02- USE OF GENTIANA LUTEA L. FLOWER EXTRACT TO MITIGATE BEAUVERICIN TOXICITY IN VITRO: A PROTEOMIC APPROACH

Cimbalo A ¹; Di Matteo G ²; Font G ¹; Manyes L ¹;

(1) *Laboratory of Food Chemistry and Toxicology. Faculty of Pharmacy. University of Valencia. Av. Vicent Andrés Estellés s/n. 46100 Burjassot. Spain* (2) *Department of Chemistry and Technology of Drugs, Sapienza University of Rome, Piazzale Aldo Moro 5, 00185, Rome, Italy.*

Beauvericin (BEA) is an emerging mycotoxin which widely contaminates food and feed. Its toxicity is related to ionophoric activity, which increases ion permeability in biological membranes inducing oxidative stress. *Gentiana lutea* flower extract has shown genoprotective activity related to its high polyphenols content. The aim of the study was to evaluate the beneficial effect of *G. lutea* extract against BEA cytotoxicity in Jurkat T cells through proteomics. To carry out the experiment, cells were exposed to intestinal digests of *G. lutea* extract alone or in combination with BEA standard (100 nM) dissolved in organic solvent (0.1% DMSO) during 7 days. A gel-free shotgun proteomic approach was employed to extract proteins from the cell medium and their identification was carried out by LC-MS/MS-QTOF. Differentially expressed proteins have been statistically evaluated (p < 0.05) reporting a total number of 134 proteins with respect to the control in cells exposed to BEA standard, 96 proteins for *G. lutea* extract condition and 95 proteins when exposing cells to the combination of

BEA and *G. lutea* extract. Bioinformatic analysis using DAVID database revealed biological processes and metabolic pathways such as DNA repair, chromatin remodelling, and MAPK1/MAPK3 signalling. As regard protein expression, when exposing cells to BEA, it was observed the activation of DNA ligase and replication protein RecF involved in DNA repair, as well as the overexpression of DNA and RNA helicases in ATP dependent chromatin remodelling, suggesting BEA toxicity. In presence of *G. lutea* extract, mitogen-activated protein kinases signalling pathway stands out, particularly for disks large tumour suppressor protein 1 (dlg1) downregulation. Moreover, the abnormal expressions of ribosomal proteins and tRNA ligases involved in mitochondrial metabolism disorder were induced by BEA but attenuated by *G. lutea* extract.

Acknowledgments: This work was supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation (PID2019-108070RB-I00-ALI).

Palabras clave: BEA, *Gentiana lutea* L., proteomics, LC-MS/MS-QTOF, polyphenols

O-SA/03- STUDY OF CITRININ TOXIC EFFECTS AND ITS MECHANISM BOTH IN VITRO AND IN VIVO USING ZEBRAFISH EMBRYOS

Martí-Quijal FJ¹, Torriero N^{2,3}, Fietta A^{2,3}, Zingales V^{1,2,3}, Barba FJ¹, Ruiz MJ¹, Fusco P^{2,3}, Esposito MR^{2,3}, Cimetta E^{2,3}

1 Laboratory of Food Chemistry and Toxicology, Faculty of Pharmacy, University of Valencia, Av. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100, Valencia, Spain

2 Department of Industrial Engineering (DII), University of Padua, Via Marzolo 9, 35131, Padova, Italy

3 Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città Della Speranza (IRP) – Lab BIAMET, Corso Stati Uniti 4, 35127, Padova, Italy

Citrinin (CIT) is a mycotoxin frequently found in cereals with toxicity mainly leading to kidney damage. However, CIT toxicity mechanisms have not been yet fully investigated. We aimed to study CIT toxicity using both 3D cultures (innovative tool), and a zebrafish model. For in vitro studies, we obtained 3D spheroids from SH-SY5Y cells and exposed them to CIT for 24, 48 and 72h. We observed an increase in ATF4 and CHOP gene expression revealing endoplasmic reticulum stress. LAMP2, which is related with lysosomes, also showed an increasing trend. Regarding oxidative stress, we measured a decrease in ROS production after CIT exposure. We also observed a cell cycle arrest in G2/M phase. Our in vivo studies highlighted differences in the lethal doses being the LD50 255 ± 10.10 µM CIT at 72h, and 140.5 ± 21.7 µM CIT at 96h. 100% of the embryos showed malformations at the highest CIT concentration (300 µM), while no malformations were found at the lowest one (50 µM). We measured enhanced expression of genes related to apoptosis (apaf1, cas3 and bax), antioxidant activity (gpx), necrosis (ripk3) and inflammation (IL-8, CXCL-CIC). Similarly to the results obtained in 3D cultures, we observed a decrease in ROS production in zebrafish exposed to CIT. In conclusion, our approach allowed to more accurately recapitulate and study CIT behavior, based on the development of a general model for mycotoxins toxicity studies, for data quality improvement and tailored public health's risk assessments.

Acknowledgements: This work was funded through a project from the Spanish Ministry of Science and Innovation (PID2020-115871RB-100) and also supported by the European Research Council Starting Grant (ERC-StG) MICRONEX (UER117, PI: E. Cimetta). Moreover, FJ Martí-Quijal thanks Universitat de Valencia for the pre-doctoral grant "Atracció de Talent".

Palabras clave: citrinin, mycotoxin, SH-SY5Y, spheroids, zebrafish

O-SA/04- EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN DIETÉTICA A TAURINA A PARTIR DE BEBIDAS ENERGÉTICAS

Bethencourt Barbuzano E; Rubio Armendáriz C; Paz Montelongo S; Gutiérrez Fernández AJ; Caballero Mesa JM; Hardisson de la Torre A; Universidad de La Laguna

Introducción: El consumo de bebidas energéticas (BE) sigue aumentando

considerablemente. Entre sus ingredientes destaca la taurina (contenido medio habitual: 4000 mg/l). La Taurina es un antioxidante y antiinflamatorio cuya suplementación dietética se asocia con la mejora del rendimiento deportivo e intelectual si combinada con cafeína. Sin embargo, su ingesta excesiva se correlaciona con potenciales efectos negativos sobre el comportamiento y la función cognitiva.

Objetivo: Estimar la exposición dietética a taurina a partir del consumo de BE y caracterizar su riesgo en varios escenarios de consumo para individuos de diversos perfiles.

Método: Para la estimación de la exposición (Ingesta Diaria Estimada) se usó la fórmula $IDE = C \text{ de taurina (mg/l)} \cdot V \text{ de BE consumida (l)}$. Para la caracterización del riesgo se usó el NOAEL (1000 mg/kg p.c./día) establecido por EFSA y se estimó el Margen de Seguridad (MoS).

Resultados: En el escenario habitual de consumo (500 ml de BE), la IDE de taurina se estimó en 50; 33,3 y 25 mg/kg p.c./día para individuos de 40; 60 y 80 kg, respectivamente. La IDE se duplicaría en consumos agudos (1000 ml). La caracterización del riesgo en los cuatro escenarios de consumo considerados (250, 333, 500 y 1000 ml) genera MoS < 100: consumir BE puede suponer un riesgo que disminuye según aumenta el peso y se reduce el volumen de BE ingerido.

Conclusiones: Se confirma que las BE son una importante fuente dietética de taurina para la población consumidora habitual. Si bien los niveles de taurina en los productos comercializados pueden considerarse seguros para consumos moderados, la inseguridad derivada de la excesiva exposición dietética a taurina va a depender del perfil y comportamiento del consumidor por lo que la minimización de los riesgos derivados de su exposición precisa de educación y comunicación en hábitos de consumo.

Palabras clave: taurina, bebidas energéticas, exposición dietética, caracterización, riesgo

EDUCACIÓN EN TOXICOLOGÍA

O-ET/01- VIRTUALIZACIÓN DE CONTENIDOS PRÁCTICOS COMO APOYO A PRÁCTICAS PRESENCIALES. EXPERIENCIA EN LA ASIGNATURA “BIOQUÍMICA AMBIENTAL Y TOXICOLOGÍA” DE LA UEX.

Oropesa Jiménez, AL;

Área de Toxicología, Facultad de Veterinaria; INBIO G+C – Instituto Universitario de Biotecnología Ganadera y Cinegética, Universidad de Extremadura, Cáceres (España).

La virtualización de los contenidos prácticos se revela como un importante complemento al aprendizaje de las prácticas presenciales. El diseño de las prácticas virtuales se desarrolla mediante herramientas de autor, como Xerte, destinada a la creación de materiales educativos digitales adaptables a cualquier área de conocimiento. Las prácticas virtuales contienen materiales explicativos, ejemplificantes, interactivos, recursos de autoevaluación y elementos de motivación. Éstas se hacen disponibles a los estudiantes a través del espacio virtual de la asignatura (Moodle). Es importante que las prácticas virtuales sean calificadas como una actividad más dentro del programa práctico de la asignatura, así como conocer el grado de satisfacción del estudiantado con dicha actividad. Es recomendable que la estructura de la práctica sea clara y coherente, con un diseño sencillo y atractivo para los estudiantes. En esta comunicación, se presenta el itinerario seguido para diseñar y disponibilizar la práctica virtual “Identificación de residuos de plaguicidas en una muestra problema” que complementa una práctica presencial con la misma denominación en la asignatura Bioquímica Ambiental y Toxicología del Grado en Ciencias Ambientales (UEx). Las competencias alcanzadas a través de la realización de esta actividad son la básica (CB1), la general (CG1), las transversales (CT1 y CT3) y la específica (CE1) propuestas en el Verifica del Título del citado Grado. Las conclusiones obtenidas en la encuesta de satisfacción de esta actividad indican que los estudiantes experimentan mínima dificultad para realizarla, gran motivación, consideran que es útil como complemento de la práctica presencial y muestran una satisfacción

máxima con la actividad.

Agradecimientos: La presente comunicación ha sido posible gracias a la financiación concedida por la Consejería de Economía, Ciencia y Agenda Digital de la Junta de Extremadura y por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional de la Unión Europea a través de la ayuda con referencia. Ayuda GR21118.

Palabras clave: Moodle, Prácticas virtuales, Xerte.

O-ET/02- PÍLDORAS EDUCATIVAS EN TOXICOLOGÍA ALIMENTARIA

Tolosa, J ; Ruiz, MJ ; Ferrer, E ; Berrada, H ; Juan-García, A; Font, G; Fernández-Franzón, M ;

Área de Toxicología, Facultat de Farmàcia. Universitat de València

El modelo docente actual se centra en la promoción del aprendizaje autónomo de los estudiantes. Los retos educativos derivados de este hecho han conducido a un cambio en la metodología docente, lo cual implica el uso de metodologías atractivas y motivadoras para el alumnado, aprovechando para ello los recursos que ofrecen las nuevas tecnologías como las herramientas TIC (Tecnologías de la Información y la Comunicación). Por ello, en el Proyecto de Innovación Docente llevado a cabo el curso 2021-2022 en la asignatura de Toxicología Alimentaria, impartida en los grados de Nutrición Humana y Dietética y Ciencia y Tecnología de los Alimentos, ambos impartidos en la Facultad de Farmacia de la Universitat de València, se ha procedido a la digitalización y diseño de materiales docentes a través de la creación de vídeos educativos, conocidos como “píldoras educativas”, en los cuales se ha adaptado el contenido de algunas sesiones teóricas a la modalidad virtual. Dichas píldoras educativas permiten al alumno visualizar todo tipo de información, permitiéndole interpretar y comprender diversos conceptos en un formato con el que está familiarizado y que puede visualizar tantas veces como sea necesario. Como resultado se han creado y editado una serie de vídeos con una duración máxima de 3 minutos cada uno, en los cuales se explica de manera didáctica los efectos derivados de la hipervitaminosis producida por un consumo excesivo de cada una de las vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E y K) desde el punto de vista toxicológico. Con ello se pretende que al alumnado consolide y amplíe conocimientos impartidos en la asignatura y sea capaz de relacionarlos con los impartidos en otras asignaturas del grado, adquiriendo así una visión global de la materia que le sea de aplicación en su ejercicio profesional.

Palabras clave: píldoras educativas, vídeos, docencia, innovación docente

MÉTODOS ALTERNATIVOS

O-MA/01- PERFIL TOXICOLÓGICO DEL ÓXIDO DE GRAFENO REDUCIDO EN CÉLULAS THP-1

Cebadero Domínguez, O; Casas-Rodríguez, A; Puerto, M; Cameán, A.M.; Jos, A;

Área de Toxicología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. C/ Profesor García González 2, 41012, Sevilla. España

La evaluación toxicológica de los materiales derivados del grafeno, tales como el óxido de grafeno reducido (OGr) es necesaria por su posible aplicación en diferentes áreas, entre las que se encuentra el envasado alimentario. En particular sus efectos en el sistema inmune son de interés por su papel en la homeostasis. Así, el objetivo de este trabajo fue determinar la posible toxicidad del OGr mediante una batería de ensayos *in vitro* en la línea celular monocítica humana THP-1, ampliamente utilizada como modelo experimental en la evaluación de la inmunotoxicidad. Se midió la viabilidad celular mediante el ensayo de MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio) a concentraciones de 0-250 µg ml⁻¹, durante 24 y 48 h. Además, se evaluó el posible efecto sobre la diferenciación de monocitos a macrófagos después de la coexposición a PMA (phorbol 12-myristate 13-acetate) y OGr. Por último, se determinó tanto la expresión

génica de diferentes interleuquinas, después de 4 y 24 h de exposición por PCR, como sus niveles en el medio celular mediante ELISA. Los resultados muestran una disminución de la viabilidad tanto a 24 como a 48 h a partir de 62,5 µg/mL. Por otro lado, sólo se observó una diferencia significativa respecto al control expuesto a PMA a la concentración más alta a 48 h, reduciendo la diferenciación. Hubo un incremento en la expresión de IL-6. Sin embargo, no se observó ningún incremento en los niveles de interleuquinas medidos mediante ELISA. Por lo tanto, son necesarios más ensayos para completar y determinar los posibles mecanismos tóxicos del OGr en células monocíticas.

Agradecimientos: Proyecto US-1259106 cofinanciado por el Programa Operativo FEDER 2014-2020 y la Consejería de Economía, Conocimiento, Empresas y Universidad de la Junta de Andalucía. Y el proyecto P18-RT-1993 (PAIDI-2020/FEDER, Consejería de Transformación Económica, Industria, Conocimiento y Universidades, Junta de Andalucía).

Palabras clave: Óxido de grafeno reducido, citotoxicidad, diferenciación, citoquinas, THP-1

O-MA/02- ESTIMACIÓN DE LA QUIMIOESTESIS USANDO UN MODELO CELULAR DE NEUROBLASTOMA HUMANO QUE EXPRESA CANALES TRPV1

Hinojosa, MG (1); **Johanson, G** (1); **Vincent, E** (2); **Forsby, A** (3);
(1) Karolinska Institutet, Institute of Environmental Medicine, Unit of Integrative Toxicology, Stockholm, Sweden (2) Karolinska Institutet, Institute of Environmental Medicine, Unit of System Toxicology, Stockholm, Sweden (3) Stockholm University, Department of Biochemistry and Biophysics, Stockholm, Sweden

La inhalación de vapores químicos puede dar lugar a irritación por sensibilidad química o quimioestesia y, a concentraciones altas, dañar los ojos y las vías respiratorias. La quimioestesia está causada por la activación de nociceptores de neuronas sensoriales, entre ellos el canal de potencial transitorio vanilloide tipo 1 (TRPV1), activado por múltiples estímulos como la capsaicina, causante del efecto picante del chili. El objetivo del presente trabajo fue estudiar el flujo de Ca²⁺ inducido químicamente en un modelo celular de neuronas sensoriales que expresan dichos canales. Para ello, fueron elegidos 28 compuestos de distinta naturaleza química (alcoholes, ácidos, cetonas, aldehídos y aminas), con un amplio rango de irritación *in vivo* (usando la concentración que causa reducción del 50% de la ventilación (RD50)), y fueron aplicados en células de neuroblastoma humano SH-SY5Y que expresan TRPV1, precargadas con el indicador de Ca²⁺ Fura-2. Las concentraciones que indujeron el aumento de Ca²⁺ al 50% en relación con la respuesta de 100 mM de capsaicina (EC50CAP) fue estimada y comparada con los valores de RD50 publicados previamente. Cuatro compuestos se salieron del primer análisis de correlación; allyl alcohol, formaldehído, ciclohexilamina y dietilamina. La línea de regresión entre log EC50CAP(M) y log RD50(ppm) de los 24 compuestos restantes dio lugar a una R² = 0.47. El antagonista de TRPV1 capsacepina disminuyó la eficacia de los químicos que inducían en flujo de Ca²⁺ para la mayoría de los químicos, indicando que los canales TRPV1 juegan un papel importante en la irritación química sensorial, aunque no es el único, puesto que no todos los compuestos siguen esta correlación, y el modelo empleado, TRPV1-SH-SY5Y no expresa estas dianas. Este estudio ha sido financiado por el Swedish Research Council (Medicine and Health – Development of methods to replace, reduce and refine animal experiments).

Palabras clave: Quimioestesia, correlación, TRPV1, irritación respiratoria

O-MA/03- UTILIDAD DE LA LÍNEA CELULAR RTGILL-W1 PARA EVALUAR LOS EFECTOS A LARGO PLAZO DE NANOBOMATERIALES

Hernández-Moreno, D; Navas, JM; Fernández-Cruz, ML;
Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA-CSIC). Carretera de A Coruña Km 7 Madrid
Los nanobomateriales (NBM) son materiales nanoestructurados

utilizados en aplicaciones biomédicas que pueden llegar al medio acuático y provocar efectos adversos sobre los organismos. El peligro de los contaminantes para organismos acuáticos, en concreto para peces, se evalúa mediante ensayos de toxicidad a corto y largo plazo. Sin embargo, como alternativa a los ensayos *in vivo* y en concordancia con las normas de bienestar animal, se ha propuesto el ensayo de citotoxicidad a corto plazo en la línea celular de branquia de trucha arcoiris RTgill-W1, como modelo predictivo de la toxicidad aguda para peces de sustancias químicas (OCDE, Guía Técnica 249).

El presente estudio evaluó la citotoxicidad de 11 NBM, clasificados en tres grupos dependiendo de su composición (3 oros (Au), 5 hidroxapatitas (HA) y 3 lípidos). Se evaluó la citotoxicidad a corto plazo (24 h) usando tres líneas celulares de trucha arcoiris (RTgill-W1, RTL-W1 y RTS-11). Además, se investigó la toxicidad a largo plazo (28 d) en la línea RTgill-W1. Finalmente, se evaluó la posible recuperación de la viabilidad celular mediante un ensayo consistente en 14 d de exposición al NBM seguidos de 14 d de mantenimiento en medio de cultivo no tratado.

No hubo citotoxicidad a corto plazo, pero sí tras una exposición prolongada. En general, el efecto tóxico fue dependiente de la concentración, salvo para dos nanopartículas (NP) lipídicas. Solo se observó una clara recuperación de la viabilidad para los NBMs AuNP, Ti-HA y TiHA-Alg NP.

Estos resultados indican que los NBM presentan toxicidad a largo plazo y que actúan por diferentes mecanismos de acción. Se necesitan ensayos adicionales para proponer a esta línea celular como modelo predictivo de toxicidad de los NBM.

Agradecimientos: Proyecto BIORIMA (H2020, GA No 760928). Colorobbia Consulting SRL (Italia), Finceramica (Italia), ISTECH (Italia), Joint Research Centre y Nanovector SRL (Italia), suministraron los NBM.

Palabras clave: nanobiomaterial, *in vitro*, peces, citotoxicidad, largo plazo

TOXICOLOGÍA EXPERIMENTAL

O-TE/01- FERMENTED WHEY AND PUMPKIN BENEFICIAL ROLE AGAINST MYCOTOXINS DAMAGE IN VIVO

Manyes, L; Cimbalo, A; Quiles, JM; Font, G; Frangiamone, M ;
Laboratorio de Química de los Alimentos y Toxicología - Universitat de València

Aflatoxin B1 (AFB1) and ochratoxin A (OTA) are legislated mycotoxins considered a major food safety risk. Dietary exposure to AFB1 and OTA has been associated with several human and animal diseases, including hepatotoxicity and nephrotoxicity. Functional ingredients ingestion has been proposed as a strategy to decrease mycotoxin toxicity. Fermented whey (FW), derived from milk whey fermentation, contains several bioactive compounds such as organic and phenolic acids. Pumpkin is rich in carotenoids and fiber. In order to evaluate *in vivo* the preventive effect of functional ingredients against mycotoxins, different feeds were prepared in the lab from fungal contaminated flour. A 28 days study was performed using Wistar rats divided in 12 groups fed with: 1) control diet; 2) AFB1 (5±0.6 mg/kg); 3) OTA (10.2±1.1 mg/kg); 4) AFB1 and OTA (8.8±1.5 and 10.9 mg/kg respectively); 5) FW feed; 6) FW (1%) and AFB1 (6.1±1.4 mg/kg); 7) FW (1%) and OTA (6.1±0.3 mg/kg); 8) FW (1%) with AFB1 and OTA (8.4±0.3 mg/kg and 8.4±0.4 mg/kg respectively); 9) FW and pumpkin (1%) feed; 10) FW and pumpkin feed and OTA (6.1 mg/kg); 11) FW and pumpkin feed and AFB1 (7.0 mg/kg) and 12) FW and pumpkin feed, OTA and AFB1 (9.0 and 7.7 mg/kg respectively). Each group had 10 rats, 5 males and 5 females. Urine from 24 h was collected every week in a metabolic cage for metabolomics study. Gastrointestinal tract organs, liver, kidneys and blood were collected at sacrifice. Biochemical parameters were evaluated in blood. Gene expression of carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) and kidney injury molecule 1 (KIM-1), biomarkers of liver and kidney damage, was measured by droplet digital PCR. Overall, results show a protection against mycotoxin oral exposure by FW

and pumpkin ingestion.

Acknowledgments: This work was supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation (PID2019-108070RB-I00-AL1).

Palabras clave: mycotoxin, subchronic study, omics, droplet digital PCR, functional ingredients

O-TE/02- TYPE II PYRETHROIDS EXPOSURE AS ETIOLOGICAL FACTOR OF NEURODEGENERATIVE DISEASES. A MECHANISTIC APPROACH

Lopez-Torres, B; Ares, I; Martínez, M; Maximiliano, J; Martínez-Larrañaga, MR; Anadón, A; Martínez, MA;

Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Veterinaria, UCM

Pyrethroids insecticides act primarily on the nervous system. The commonly accepted action mechanism is prolongation of open state of voltage-dependent sodium channels in nervous tissue. Pyrethroids are largely used in agriculture, in human and veterinary medicine, in textile industries and household spray formulations. This paper aims to clarify pyrethroids role as environmental risk factors in the genesis of neurological disorders. Experimental data are highlighted presenting pyrethroid neurotoxicity on the basis of TK-TD relationship, correlating brain pharmacokinetic parameters with oxidative stress mechanisms including signaling pathways involved in neuronal processes. This paper was designed (1) to present toxicokinetics parameters in plasma and CNS tissues of Type II pyrethroids, deltamethrin, lambda-cyhalothrin and cyfluthrin, after single oral administration in rats, and (2) to investigate, using human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells, if pyrethroids evoke adenylate kinase (AK) release, reactive oxygen species (ROS) production, caspase 3/7 activation, as well as to elicit alterations in apoptosis and oxidative stress related to crucial roles on neuronal processes. Pyrethroids were rapidly absorbed into systemic circulation, cross the blood-brain and achieve considerable concentration in the brain. The highest Cmax tissue/Cmax plasma and AUC tissue/AUC plasma ratios were found in the hypothalamus. The elimination half-lives (T1/2beta) obtained in hypothalamus were significantly higher than the T1/2beta in plasma. Pyrethroids caused effects on mechanisms of cellular action that include increases in AK release, ROS generation, caspase 3/7 activation and up-regulation of TUBB3, NEFH, GAP43, CAMK2A, CAMK2B, WNT3A, WNT5A, WNT7A transcripts linked to neuro-(developmental) toxicity, neurite growth and regeneration. It seems that these *in vivo* data sets with *in vitro* approaches are important for pyrethroid regulatory decisions. Work supported by Project Ref. PID2020-115979RR-C33 from the Ministerio de Ciencia e Innovación, Spain.

Palabras clave: Type II pyrethroids, Toxicokinetics, Neurotoxicity, Signaling pathways, SH-SY5Y cells

O-TE/03- ESTUDIO HISTOLÓGICO DE LA NEFROTOXICIDAD ASOCIADA A LOS INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO COMBINADOS CON QUIMIOTERAPIA EN UN MODELO MURINO

Tascón, J (1); Casanova, AG (1); Vicente-Vicente, L (1); Pescador, M (2); Morales, AI (1); Prieto, M (1);

(1) Unidad de Toxicología, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, España. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), España. Translational Research on Renal and Cardiovascular Diseases (TRECARD), Salamanca, España. (2) Unidad de Toxicología, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, España. Translational Research on Renal and Cardiovascular Diseases (TRECARD), Salamanca, España.

Los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) constituyen el grupo farmacológico inmunoterapéutico más relevante en el ámbito oncológico. Sin embargo, no están exentos de presentar efectos adversos. Se ha demostrado que las lesiones renales, aunque raras, empeoran el pronóstico de los pacientes. Además, actualmente se han aprobado combinaciones de inmunoterapia y quimioterapia que, aunque

han mejorado la eficacia, aumentan el riesgo de presentar efectos secundarios nefrotóxicos. El objetivo de este trabajo fue la evaluación histológica del daño renal asociado a la familia de ICI anti-CTLA-4 en combinación con cisplatino.

Se diseñó un modelo experimental en ratones C57BL/6 tratados con la terapia combinada de cisplatino (10 mg/kg, dosis única) y anti-CTLA-4 (10 o 15 mg/kg/día, durante 6 días) administrados por inyección intraperitoneal. Además, se incluyeron grupos tratados con las monoterapias de los fármacos y un grupo control. El día del sacrificio (día 6) se recogieron sus riñones, y se realizaron cortes histológicos y se tiñeron con hematoxilina-eosina. La evaluación del daño renal histológico se realizó de forma ciega siguiendo un protocolo de cuantificación de lesión tisular basado en una escala. Los datos obtenidos fueron analizados con el programa estadístico SPSS.

Nuestros resultados mostraron daño renal tubular asociado al tratamiento con cisplatino. El daño fue más pronunciado en el área cortical externa. Sin embargo, no se encontraron alteraciones estructurales asociadas al tratamiento con ICI. El cotratamiento con ambos fármacos potenció el daño estructural renal del cisplatino. Esta potenciación fue más evidente en la región corticomedular, por lo que parece que la combinación de fármacos provoca una lesión más profunda en el riñón que la monoterapia con cisplatino. Nuestro estudio sugiere que la terapia combinada de anti-CTLA-4 y cisplatino podría inducir lesiones tubulares de carácter generalizado.

Palabras clave: Inhibidores del punto de control inmunitario (ICI), cisplatino, terapia combinada, daño renal, cuantificación histológica.

TOXICOLOGÍA FORENSE

O-TF/01- USO DE LA MICROEXTRACCIÓN LÍQUIDO-LÍQUIDO DISPERSIVA PARA LA DETERMINACIÓN DE TOPIRAMATO Y CARBAMACEPINA EN PLASMA

Cabarcos Fernández, P (1); Blanco Vales, M (2); Álvarez Freire, I (1); Taberno Duque, MJ (1); Bermejo Barrera, AM (1);

(1) INSTITUTO DE CIENCIAS FORESES Luís Concheiro. Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela (2) Universidad de Santiago de Compostela

El topiramato y la carbamacepina son dos fármacos anticonvulsivantes ampliamente utilizados para el tratamiento de la epilepsia y ciertas alteraciones psicológicas como puede ser el trastorno bipolar. Debido a su frecuente uso se requiere la puesta a punto de una metodología que permita su determinación y cuantificación en el laboratorio.

Se ha utilizado el plasma como matriz biológica ya que esta es la única muestra que permite establecer una relación directa entre las concentraciones de las sustancias presentes y el estado de la persona en el momento de la muerte.

El objetivo de este trabajo ha sido el desarrollo de una técnica de extracción novedosa y respetuosa con el medioambiente. Por ello se ha elegido una técnica de microextracción, la microextracción líquido-líquido dispersiva, optimizando diferentes variables. Del mismo modo, también se han establecido las condiciones óptimas para la técnica de detección empleada, la cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas (CG/EM).

Finalmente, el método se ha validado siguiendo las recomendaciones de la FDA (Food and Drug Administration), obteniéndose un rango lineal de 0.025-8 µg/mL y 0.05-3 µg/mL para el topiramato y la carbamacepina, respectivamente. Los ensayos intra e inter día se han ajustado a las recomendaciones de dicha norma y las recuperaciones han sido superiores al 90%. Por todo ello, queda confirmada la validez del método para su aplicación a los casos reales recibidos en el laboratorio de toxicología forense.

Palabras clave: carbamacepina, topiramato, epilepsia, cromatografía de gases-espectrometría de masas, microextracción líquido-líquido dispersiva.

Bibliografía:

- Liquid chromatographic assay base on MEPS for therapeutic drug monitoring of carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine,

phenobarbital, phenytoin and the active metabolites carbamazepine-10,11-epoxide and licarbazepine. *Journal of Chromatography B*, 971, 20-29 (2014)

- Simultaneous quantitation of lamotrigine, levetiracetam, 10-hydroxycarbamazepine, topiramate and zonisamide in serum using HPLC-MS/MS. *Methods Mol Biol* 1383:29-37 (2016)

Palabras clave: carbamacepina, topiramato, epilepsia, cromatografía de gases-espectrometría de masas, microextracción líquido-líquido dispersiva

O-TF/02- DETERMINACIÓN DE LAMOTRIGINA EN PLASMA POR HPLC-PDA

Alvarez Freire, I; Cabarcos Fernández, P; Janza Candal, L; Sánchez Sello, I; Bermejo Barrera, AM; Taberner Duque, MJ; Instituto de Ciencias Forenses USC

La lamotrigina es un fármaco antiepiléptico (FAE) de segunda generación de amplio espectro empleado tanto en monoterapia como combinado con otros fármacos. Su monitorización terapéutica es de gran importancia por la gran variabilidad de las concentraciones plasmáticas, en particular en casos de terapia combinada con otros FAEs. El empleo de este fármaco puede causar reacciones adversas y riesgo de sobredosis, pudiendo conducir a la muerte del paciente. Por esto surge la necesidad de desarrollar métodos analíticos que permitan identificar y determinar su concentración en plasma para monitorizar las dosis terapéuticas o tóxicas.

En este trabajo se ha puesto a punto un método cromatográfico para la determinación de lamotrigina en plasma por HPLC-PDA. Se utilizó la extracción Líquido-Líquido como técnica más adecuada tras ensayar diferentes métodos de extracción. El método analítico se ha validado siguiendo las guías de la FDA. El rango de concentraciones estudiado fue de 0.1-10 µg/mL, siendo el LOD de 0.04 µg/mL y el LLOQ de 0.1 µg/mL. Se calcularon la precisión y exactitud inter e intradía y la recuperación del método, obteniendo valores adecuados. Finalmente, el método validado se aplicó a 10 muestras reales de plasma procedentes de fallecidos, que fueron enviadas al Laboratorio de Toxicología del Instituto de Ciencias Forenses de la USC para su análisis.

Los resultados obtenidos confirman la validez del método para su aplicación en la rutina de un Laboratorio de Toxicología Forense

Palabras clave: Lamotrigina, Cloranfenicol, Extracción Líquido-Líquido, HPLC-PDA

O-TF/03- MÉTODO ALTERNATIVO PARA LA EXTRACCIÓN DE PLAGUICIDAS ADSORBIDOS A DIFERENTES MATRICES

Rojas, R (1); Morillo, J (2); Usero, J (2); Repetto-García, R (3); Repetto, MR (4); del Peso, A (3); Maisanaba, S (1); Llana, M (1); Repetto, G (1);

(1) Área de Toxicología, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España (2) Departamento de Ingeniería Química y Ambiental, Universidad de Sevilla, Sevilla, España (3) Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, Sevilla. (4) Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, Sevilla

El análisis de compuestos tóxicos en alimentos o muestras medio ambientales es una práctica común en toxicología forense y ambiental. Uno de los métodos de extracción más extendidos es la extracción líquido/líquido, que conlleva inconvenientes como su duración o generación de residuos. Se propone un método alternativo basado en la separación de la fase líquida y del solvente mediante congelación. Se comparan los resultados obtenidos mediante extracción líquido/líquido tradicional con dos relaciones de disolución:solvente (cloruro de metileno): 2:1 (Método 1A) y 1:1 (v/v) (Método 1B) con los resultados del método alternativo (Método 2), que utiliza como solvente hexano con relación disolución:solvente 2:1 (v/v), que se mantienen en contacto mediante agitación durante 14 horas; tras ello, se procede a la congelación de la muestra durante 2h para permitir la separación de fases. Se utilizaron muestras acuosas adicionadas con concentraciones conocidas de plaguicidas, simulando la fase acuosa resultante de

desorber compuestos adsorbidos a matrices sólidas. Con el Método 2 se obtienen buenas recuperaciones para compuestos con baja solubilidad en agua como lindano (81%), clorpirifos (77.8%) y endosulfan sulfato (80.4%), mientras que son bajos para los más polares, como atrazina, alacloro y clorfenvinfos (11.7, 37.9, 13.4%, respectivamente). Los resultados muestran que el método 1(B) es, de manera global, el más adecuado para la extracción (recuperaciones entre el 70.3 y el 85.7%). Por tanto, en casos en los que se requiera estudiar una mezcla compuesta por plaguicidas de distintas solubilidades en agua, parece más adecuado el empleo de la extracción L/L tradicional, resultando el método de separación mediante congelación en una alternativa rápida, económica y medioambientalmente sostenible si los plaguicidas son de baja solubilidad. Este método es útil en estudios de adsorción y también en el análisis y control rutinario de plaguicidas en muestras acuosas.

Palabras clave: Plaguicidas; Adsorción; Extracción líquido/líquido; Análisis

TOXICOLOGÍA CLÍNICA

O-TC/01- ESTUDIO DE BIOMONITORIZACIÓN DE MICOTOXINAS PRINCIPALES Y EMERGENTES EN ORINA DE MUJERES EN EDAD FÉRTIL

Vila-Donat, P(1); Dasi-Navarro, N (1); Lozano, M (2); Esplugues, A (3); Llop, S (3); Font, G (1); Manyes, L (1);

(1) Laboratorio de Bromatología y Toxicología, Facultad de Farmacia, Universitat de València, Av. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100 Burjassot, València, España (2) Unidad Conjunta de Investigación en Epidemiología y Salud Ambiental, FISABIO, Universitat Jaume I y Universitat de València, València, España (3) Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

La ingesta constante de diferentes micotoxinas a bajas concentraciones es un riesgo para la población humana y para los animales alimentados a base de piensos, que pueden ser una fuente de contaminación secundaria. La evaluación de la exposición a micotoxinas a través de la biomonitorización humana es una técnica empleada como alternativa a la correlación de datos de la dieta. Además de las micotoxinas reguladas, las no reguladas merecen especial atención por sus potenciales efectos adversos. Por ello, es necesario desarrollar métodos analíticos rápidos y muy sensibles para detectar niveles bajos de biomarcadores en la orina, aplicables a múltiples micotoxinas. El objetivo de este trabajo fue determinar la exposición a micotoxinas de una cohorte de 540 mujeres en edad fértil, mediante la aplicación de un método multi-micotoxina validado para orina humana mediante HPLC-Q-TOF-MS. El método se validó para la identificación metabolómica y cuantificación de eniatinas, beauvericina, aflatoxinas y ocratoxina A. La base de datos del Q-TOF permitió la identificación de las micotoxinas presentes en las muestras, encontrándose un 80% de muestras positivas, siendo deepoxy-deoxynivalenol (45%), ocratoxina B (18%) y ocratoxina α (17%) las más detectadas. Además, se cuantificó al menos 1 micotoxina en el 35% de las muestras positivas. Las micotoxinas mayoritariamente cuantificadas fueron eniatina B en 134 muestras (0,5 - 33,8 ng/mL) y eniatina B1 en 35 muestras (0,4 - 11,4 ng/mL). Los resultados confirman la exposición de la población estudiada a micotoxinas legisladas y no legisladas a niveles bajos o muy bajos.

Agradecimientos:

Este estudio ha sido financiado por la Generalitat Valenciana (GV/2021/111). Ministerio de Universidades CAS21/00008 and NextGeneration EU. Instituto de Salud Carlos III (FIS-FEDER: 13/1944, 16/1288, 17/00663 and 19/1338; FIS-FSE: 17/00260; Miguel Servet-FSE: MSII20/0006). Nuria Dasi-Navarro agradece a la Generalitat Valenciana por el contrato (EDGJID/2021/112).

Palabras clave: metabolómica, orina, micotoxinas, biomarcadores, HPLC-Q-TOF-MS.

O-TC/02- ANALGÉSICOS OPIOIDES MAYORES: IDENTIFICACIÓN DE INDICADORES DE INSEGURIDAD Y CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON RIESGO

Hernandez Garcia, V (1); Alberto Armas, D (1); Hardisson De La Torre, A (2); Rubio Armendariz, MC (2);

(1) Farmacia comunitaria. area de toxicología Universidad de La Laguna (2) Area de toxicología de la Universidad de La Laguna

JUSTIFICACION: Los analgésicos opioides además de tolerancia y dependencia, generan riesgos dependientes del paciente, del tratamiento y del contexto sanitario.

OBJETIVO: Identificación de indicadores de inseguridad para caracterización de pacientes susceptibles de riesgo por uso con analgésicos opioides.

MÉTODO: Estudio retrospectivo observacional de 10 meses de duración, con clasificación del estudio por parte de la AEMPS, en 63 pacientes usuarios de analgésicos opioides mayores, que se incluyen de forma voluntaria en un servicio de seguimiento farmacoterapéutico, mediante atención farmacéutica continuada de 14 semanas.

RESULTADOS: Indicadores que caracterizan al paciente en riesgo durante el proceso de uso de analgésicos opioides mayores:

- Duración excesiva del tratamiento: 2 años (media)
- Polimedición: 81% de los usuarios presentan riesgo por interacciones.

- Tratamientos concomitantes que generan riesgo: 61,9% BZD, 57,1% ISRS/ISNS/ADT; 30,2% antiepilépticos.

- Resultados positivos en los test de riesgo de abuso POMI (Prescription Opioid Misuse) y ORT (Opioid Risk Tool)

- Presencia de ciertas conductas como: necesidad de tomar mayores dosis (58,7%), cambios en su estado de ánimo asociado a la toma/no toma del opioide muy a menudo (22,2%), contar las pastillas del analgésico muy a menudo (3,2%); pedir prestados analgésicos a familiares/amigos a veces (4,8%).

- Adherencia terapéutica deficitaria al tratamiento: 30,2%

- Falta de revisión del tratamiento analgésico opioide (33,3%) por el prescriptor

Los Resultados Negativos de la Medicación (RNM) sobre la salud de los pacientes aumentan si el perfil de paciente presenta: polimedición, concomitancia del analgésico opioide con BZD ($p < 0,01$), ISRS/ISNS/ADT ($p < 0,05$), antiepilépticos ($p < 0,01$), antihistamínicos H1 ($p < 0,05$) y adherencia deficitaria al tratamiento ($p < 0,01$).

CONCLUSIONES: Para la optimización del uso seguro de los analgésicos opioides y la minimización de sus riesgos existe la necesidad de definir indicadores que permitan la caracterización e identificación de pacientes en riesgo sobre los que intervenir desde los servicios asistenciales.

Palabras clave: analgésicos opioides, indicadores de riesgo, interacciones, seguridad

O-TC/03- COMPORTAMIENTO DE LOS NIVELES SERICOS DE VENENO EN MORDEDURA DE SERPIENTE TIPO VIPERIDO Y SU CORRELACION CON LA TERAPIA ESPECIFICA ANTIDOTAL EN EL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

Rodriguez Torres, YP (1); Madrigal Anaya, JC (2);

(1) Hospital Juarez de Mexico (2) Hospital Juárez de México

Las mordeduras de serpiente constituyen una urgencia médica con el riesgo de complicaciones a pesar de la excelente oferta de cuidados hospitalarios.

Las serpientes venenosas de nuestro país están agrupadas en dos familias: Elapidae y Viperidae; la primera de ellas incluye a las serpientes marinas (Pelamis) y coralillos (Micruroides y Micrurus), mientras que la familia Viperidae está integrada por las serpientes de cascabel (Crotalus), las nauyacac (Bothrops, Botriechis, Porthidium, etcétera) y los cantiles (Agkistrodon), según Reptile database son Viperidae 76, Elapidae 16, y una serpiente marina.

Existe desconocimiento, al menos en la población mexicana; respecto al comportamiento del veneno de serpiente tipo viperido, relacionado al uso de faboterapia. Por lo que este estudio demostró la relación existente entre las curvas de venenonemia y el inicio de la faboterapia.

El estudio se realizó de enero del 2021 a diciembre del 2021, se

enrolaron 6 pacientes se tomaron muestra de sangre de manera inicial para medir niveles basales de veneno con 2 cc de suero centrifugado a 3500 RPM, el cual se almacena en ultracongelación, posterior a 4 horas de administrada la faboterapia específica antiviperido se tomó una nueva muestra, continuando cada 4 horas durante las primeras 24 horas, siendo almacenados y procesados por el instituto de biotecnología. De la Universidad Nacional Autónoma de México.

Solo en un paciente se observó niveles séricos detectable a las 4 horas, sin embargo clínicamente la paciente no presentada datos de envenenamiento. En el resto de las muestras sanguíneas el veneno no fue detectable 4 horas posteriores a la administración del faboterapico.

Se concluye que el faboterapico es eficaz en el manejo del accidente ofídico, reflejado en niveles indetectables de veneno relacionado con la mejoría clínica del paciente.

Palabras clave: "Venenonemia" "Faboterapia"

TOXICOLOGÍA AMBIENTAL

O-TA/01- APPLICATION OF THE SPATIAL MALDI-IMAGING TECHNIQUE TO ENVIRONMENTAL STUDIES

Herruzo Ruiz, AM (1); Chicano-Gálvez, E (2); Trombini, C (3); Blasco, J (3); Alhama, J (1); Michán, C (1); Cillero-Pastor, B (4);

(1) Dpt. Biochemistry - Molecular Biology, CeiA3, Campus Rabanales, Universidad de Córdoba 14071-Córdoba, Spain (2) Mass Spectrometry and Molecular Imaging Unit (MSMI), Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba (IMIBIC), Reina Sofia University Hospital, University of Cordoba, Spain. (3) Dpt. Ecology and Coastal Management, ICMAN-CSIC, Campus Rio San Pedro, 11510-Puerto Real, Cádiz, Spain (4) The Maastricht MultiModal Molecular Imaging Institute (M4I), Division of Imaging Mass Spectrometry, Maastricht University, 6229 ER Maastricht, the Netherlands. MERLN, Institute for Technology-Inspired Regenerative Medicine, Department of Cell Biology-Ins

The new technology MALDI-Imaging or MALDI-Mass Spectrometry Imaging (MSI) can provide multiomics spatial information from within sections of tissues or of a complete organism. MSI is emerging as a powerful tool for investigating the spatial distribution of hundreds of biomolecules (e.g.: proteins, peptides, lipids, metabolites, etc.) in biological samples by doing a single measurement. The molecular data profiling obtained from MSI analyses can be later combined with histological information from classical staining techniques like hematoxylin and eosin to get molecular morphological maps [1]. Here, we show the first molecular imaging mapping applied to environmental studies by using the clam *Scrobicularia plana*. This bivalve mollusk is widely distributed in European intertidal mudflats and considered a good bioindicator of metal/organic contaminant exposure and bioavailability. The complete peptide and lipid maps from *S. plana* were generated, which allowed to spatially define the different organs of the bivalve (i.e.: digestive gland, stomach, siphons and foot) at a molecular level. The comparative peptide analysis of different areas of the southwestern Andalusian coast showed significant changes in animals from the Guadalquivir estuary, specifically in the siphons. Finally, specific lipids were associated to the different organs of the clam, and some of them presented altered patterns at different locations of the Huelva estuary.

Acknowledgments: Projects (MICINN, PID2019-110049RB-I00; PAIDI-2020, P20_00143). Fundings to BIO187 and RMN306 groups (PAIDI, UCO). Predoctoral contract of A.M. Herruzo (Plan Propio, UCO).

References:

[1] Cornett DS, Reyzer ML, Chaurand P, Caprioli RM (2007) MALDI imaging mass spectrometry: molecular snapshots of biochemical systems. *Nat Methods* 4(10):828-33. doi: 10.1038/nmeth1094. PMID: 17901873.

Palabras clave: Andalusian coastline; Biomonitoring; Multiomics analysis; Peptide and lipid maps; *Scrobicularia plana* clam

O-TA/02- DETERMINANTES DE LA EXPOSICIÓN A

FLUROQUINOLONAS EN BUITRE LEONADO (GYPS FULVUS): EL ROL DE LOS MULADARES EN ESPAÑA

Herrero-Villar, M (1); Mateo-Tomás, P (2); Sánchez-Barbudo, I. S. (1); Camarero, P. R. (1); Taggart, M. A. (3); Mateo, R (1);

(1) Instituto de Investigación en Recursos Cinegéticos (CSIC-UCLM-JCCM), Ronda de Toledo 12, 13005, Ciudad Real, España (2) Instituto Mixto de Investigación en Biodiversidad (Universidad de Oviedo - CSIC - Principado de Asturias), 33600, Mieres, España (3) Environmental Research Institute, University of the Highlands and Islands, Castle Street, Thurso, Caithness, Scotland, KW14 7JD, UK

Los fármacos de uso veterinario son considerados contaminantes emergentes. Los tejidos de los animales domésticos previamente tratados pueden contener residuos una vez muertos, causando efectos adversos en las aves carroñeras que se alimentan de ellos. El buitre leonado (*Gyps fulvus*) es un buen centinela, ya que es una especie ampliamente distribuida por toda España. En este estudio presentamos datos sobre la exposición a quinolonas adultos de esta especie y sobre los residuos en carroñas aportadas para su alimentación en muladares. Se capturaron 656 buitres leonados en muladares de Aragón entre 2008 y 2011. Además, se tomaron muestras de 145 carroñas aportadas en muladares durante 2011, 2017 y 2018. Se detectaron quinolonas en plasma del 13% de los buitres leonados capturados, con concentraciones de 0.14-36.68 ng/mL de enrofloxacin y 1-66 ng/mL de ciprofloxacina. Por otro lado, detectamos un 18% de carroñas positivas a quinolonas, especialmente de porcino (n = 24), en los que se detectaron niveles de hasta 3359 ng/g y 1550 ng/g, de enrofloxacin y ciprofloxacina, respectivamente. Además, utilizamos modelos mixtos generalizados (GLMM) utilizando múltiples variables ambientales para explicar la presencia de quinolonas en plasma de buitres. La prevalencia de quinolonas se correlaciona negativamente con los niveles de plomo en sangre de buitre, lo que sugiere exposición a plomo o antibióticos dependiendo del tipo de carroñas consumidas (ganado doméstico vs. animales cazados). Además, existe una asociación positiva entre la presencia de quinolonas con un mayor aporte de carroñas, especialmente si son de porcino. Así como una asociación negativa con las carroñas de ovino y bovino, lo que sugiere que la exposición a antibióticos está ligada al consumo de carroñas provenientes de ganadería intensiva. Por lo tanto, un programa de monitorización de fármacos en carroñas aportadas en muladares es fundamental para desempeñar una evaluación de riesgo de exposición para aves carroñeras.

Palabras clave: antibióticos, muladar, buitre leonado, carroñas, Aragón

O-TA/03- EXPOSURE OF THE EARTHWORM EISENIA FOETIDA TO THERMOSET COMPOUNDS: BEHAVIOUR, MORTALITY AND BIOMARKERS

Amaya-Vías, D (1); Albendín, G (1); Aranda-Quirós, V (1); Rodríguez-Barroso, R (2); Coello, D (2); Arellano, JM (1);

(1) Área de Toxicología. Facultad de Ciencias del Mar y Ambientales. Universidad de Cádiz (2) Dpto. Tecnologías del Medio Ambiente. Facultad de Ciencias del Mar y Ambientales. Universidad de Cádiz

By 2030, more than 12,000 aircraft and wind turbines are expected to reach the end of their useful life. Annually, an estimated 430,000 tonnes of composite waste are generated worldwide, mainly from aviation, wind energy, railway, construction and electronics sectors. This could become an environmental issue, as these wastes are currently being stored in waste dumps or incinerated. In order to find an alternative for the treatment of these composite wastes, the H2020-BBI project "Apply ligninases to resolve end-of-life issues of thermoset composite plastics" – BIZENTE was born. Therefore, through an innovative and sustainable process based on protein engineering using mutated enzymes of the ligninase family, it is aimed to perform regulated biodegradation of thermoset composites related to epoxy, polyester and vinyl-ester resins. As a first step to evaluate the potential environmental toxicity of thermoset compounds and their by-products, a toxicity test has been carried out using *Eisenia foetida*, an essential earthworm in composting processes, simulating different scenarios under environmental

conditions. For this study, based on Test No. 207 (OECD guideline for testing of chemicals), 170 adult earthworms were exposed for 14 days to five concentrations of two polyester resins, using a natural substrate, daylight cycles and a temperature range between 22°C and 27°C. The behaviour and mortality of the organisms were observed, the faeces were collected and analysed to detect the presence of resins. Likewise, the surviving worms were homogenized for the study of biomarkers (AChE, GST, CbE).

This work was supported by the Bio Based Industries Joint Undertaking under the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation programme (Grant Agreement No. 886567, BIZENTE project).

Palabras clave: *Eisenia foetida*, thermoset compounds, biomarkers

TOXICOLOGÍA VETERINARIA**O-TV/01- MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN BUITRES DE EXTREMADURA**

Sagrado-Benito, VM (1); Guerrero, A (2); Galán-Carrillo, M (3); Pérez-López, M (4); Míguez-Santillán, M P (4); Martínez-Morcillo, S (4); Soler-Rodríguez, F (4);

(1) Facultad de Veterinaria de Cáceres (2) Acción por el Mundo Salvaje (AMUS) (3) CRFS Los Hornos, Junta de Extremadura (4) Facultad de Veterinaria, Universidad de Extremadura

Algunos medicamentos veterinarios han causado en las últimas décadas grandes declives sobre las poblaciones de buitres (diclofenaco). A estos efectos clínicos hay que sumar los posibles problemas de resistencia a antibióticos a nivel global, por lo que hay que entender el valor de los buitres en los ecosistemas y su importancia para el concepto One Health. Para este estudio se tomaron muestras de plasma sanguíneo de 64 buitres salvajes de Extremadura, obtenidos en la provincia de Badajoz de 1 ingreso en el CR de AMUS y de capturas en muladares (AMUS, n=36) y, en la provincia de Cáceres, de ingresos en el CR de Los Hornos (n=27). En los CR, la toma de sangre fue en el mismo día del ingreso, y siempre antes de cualquier tratamiento medicamentoso, excepto fluidoterapia por deshidratación. En el plasma se buscó la presencia de 40 antibióticos, 6 antiinflamatorios, 5 β2-adrenérgicos y 4 antiparasitarios mediante HPLC-MS/MS (SiPA de la UEX).

Los resultados más significativos fueron obtenidos en ejemplares del muladar. En el CR Los Hornos solo 3 muestras fueron positivas, mientras que del muladar fueron 22. Dos muestras contenían 3 antibióticos simultáneamente, 3 contenían una mezcla de 2 y 20 con 1 solo antibiótico. El más frecuente fue la oxitetraciclina (n=16) seguido del enrofloxacin (n=7), detectándose también doxiciclina (n=2), ciprofloxacina (n=2) y clortetraciclina (n=1). La concentración media en los positivos de 11,91 ng/mL con un máximo de 146 ng/mL de oxitetraciclina. No se han encontrado diferencias reseñables entre especies (buitres leonados y negros) o la edad de los animales. Ningún ejemplar fue positivo a AINEs, si bien en un tercio de las muestras se encontró un pico cromatográfico (< al LQ) que se identificaba presumiblemente como diclofenaco, pero que se trata de una interferencia analítica que está en estudio para evitar confusiones.

Palabras clave: buitres, AINEs, antibióticos, plasma, residuos

O-TV/02- LA ESTRICNINA REAPARECE EN ENVENENAMIENTOS MASIVOS DE FAUNA SILVESTRE

Navas, I (1); Nieto, MB (1); Valverde, I (2); María-Mojica, P (3); Jiménez, P (2); García-Fernández, AJ (4);

(1) Servicio de Toxicología y Veterinaria Forense, Facultad de Veterinaria, Campus de Espinardo, 30100 Murcia (2) Servicio de Toxicología y Veterinaria Forense. Facultad de Veterinaria, Universidad de Murcia (3) Centro de Recuperación de Fauna Silvestre "Santa Faz" de Alicante, VAERSA-Servicio de Vida Silvestre, Generalitat Valenciana. (4) Servicio de Toxicología y Veterinaria Forense, Facultad de Veterinaria, Campus de Espinardo, 30100 Murcia.

Según el último informe de VenenoNo la estricnina aparece en el 5% de casos reportados. En este año 2022, el Servicio de Toxicología y

Veterinaria Forense ha confirmado dos episodios de envenenamiento masivo de fauna silvestre con estricnina, uno en España y el otro en Bulgaria. En el caso de España aparecieron muertos 1 aguilucho lagunero (*Circus aeruginosus*), 2 milanos reales (*Milvus milvus*) y 3 busardos ratoneros (*Buteo buteo*), encontrándose además dos patas de conejo impregnadas de estricnina. En el caso de Bulgaria los animales muertos fueron 5 buitres negros (*Aegypius monachus*), un busardo ratonero, dos chacales (*Canis aureus*), un perro pastor y un supuesto cebo.

En el caso de España, las aves presentaban las garras contraídas con alteración del patrón de coloración. El buche presentaba restos de conejo que coincidían con el cebo encontrado en la zona. Las aves presentaban buena condición física.

En el caso de Bulgaria, el informe de necropsia señalaba la presencia de alimento en boca y buche de los buitres y ratoneros. Los chacales presentaban en el estómago un material similar al del supuesto cebo. Los hígados rezumaban gran cantidad de sangre.

Se analizaron las muestras de contenido del buche y proventrículo, así como muestras de hígado, con resultado positivo a la presencia de estricnina en todos. El análisis se realizó mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

Tomando en consideración que el uso de cebos con estricnina es un método no selectivo y que por tanto puede matar a cualquier especie carroñera, su reaparición supone una amenaza para los ecosistemas y para la conservación de numerosas especies cuyas poblaciones estén en peligro.

Agradecimientos: A Francisco Sola por su ayuda en el laboratorio. A la Fundación Séneca (proyecto 20945/PI/18).

Palabras clave: envenenamiento, estricnina, fauna protegida

O-TV/03- INTOXICACIÓN POR DROGAS DE ABUSO EN PERROS: ANFETAMINAS Y MARIHUANA

Pérez López, M; Martínez-Morcillo, S; García-Muñoz, J; Soler, F; Míguez-Santiyán, MP;

Facultad de Veterinaria de Cáceres (UEX)

La clínica asociada a las drogas de abuso es complicada en la práctica veterinaria. Al hecho de que muchas de estas sustancias presenten más de un ingrediente activo se suma la reticencia habitual del propietario a reconocer la exposición o incluso la posesión de la droga, por las implicaciones que ello puede tener. En todo caso, el consumo suele darse por descuido, asociado al carácter curioso y despreocupado del perro, al dejar estos productos al alcance de nuestras mascotas, pensando que no van a sentirse atraídos por ellas.

En el primero de los casos expuestos, un Yorkshire terrier de 5 años llegó a consulta con un cuadro nervioso tras un consumo confirmado por el dueño de "un par de pastillas" de anfetamina. El análisis sanguíneo solo destaca por una leve trombocitopenia, pero especialmente por la hiperglucemia, y la elevación de distintas enzimas hepáticas y renales. El tratamiento instaurado es a base de fluidoterapia, furosemida y midazolam.

En el segundo de los procesos, nuevamente se ve implicado un Yorkshire terrier, hembra, de 3 años de edad. Llega a consulta con un cuadro de hiperexcitabilidad, pero en este caso el propietario es reactivo y tarda en reconocer que tenía en casa "cogollos" para fumar. El paciente presenta también intensa midriasis e hiperestesia. El tratamiento instaurado se basa de nuevo en fluidoterapia, con protectores hepáticos, ranitidina y furosemida. Por suerte, tras 12 horas con este cuadro, el animal va relajándose y está totalmente normal tras 24 horas en vigilancia.

Es importante considerar que en la práctica veterinaria, a la existencia de evidentes diferencias interespecíficas en la respuesta, se suman posibles diferencias individuales, lo que complica mucho la realización de un correcto diagnóstico, y por tanto el instaurar la terapia adecuada.

Palabras clave: droga, perro, anfetamina, marihuana

COMUNICACIONES EN CARTEL

SEGURIDAD ALIMENTARIA

P-SA/01- EFECTOS TÓXICOS PRODUCIDOS POR ANATOXINA-a EN MODELOS EXPERIMENTALES IN VITRO: REVISIÓN

Plata-Calzado, C; Prieto, AI; Jos, A; Camean, AM; Área de Toxicología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

La presencia de anatoxina-a (ATX-a) y su bioacumulación en la cadena alimentaria es un problema común en todo el mundo, habiéndose informado de su aparición en EE. UU., África, Asia y Europa. Esta toxina es sintetizada por diferentes géneros de cianobacterias: *Anabaena*, *Aphanizomenon*, *Cylindrospermum* o *Microcystis*, y ha mostrado tener efectos principalmente neurotóxicos en casos de intoxicaciones en animales y humanos. La Organización Mundial de la Salud ha reconocido que es necesario ampliar su base de datos toxicológica para respaldar la asignación de un valor guía formal de esta cianotoxina. Teniendo en cuenta que los ensayos in vitro son un paso previo necesario para sentar las bases y optimizar los recursos necesarios para estudios in vivo, nuestro objetivo fue revisar las investigaciones sobre los efectos tóxicos producidos por ATX-a in vitro. La mayoría de los estudios realizados se han centrado en demostrar que la ATX-a es un potente agonista del receptor nicotínico de tipo neuronal comparándolo además con otros compuestos como la nicotina, acetilcolina o carbamilcolina. Algunos estudios han evidenciado que ATX-a produce alteración de los parámetros de estrés oxidativo y de los biomarcadores inmunológicos. Resultados contradictorios y escasos existen en relación con la genotoxicidad y mutagenicidad de esta toxina. Por otra parte, casi la mitad de los estudios han sido realizados en órganos o tejidos aislados del animal frente a líneas celulares establecidas, de las que sólo una fue de tipo neuronal (N2a). Estudios con otros modelos como bacterias y algas han sido escasos. En general, son necesarios más estudios in vitro en diferentes modelos celulares, principalmente neuronales, para poder conocer el perfil toxicológico de ATX-a.

Agradecimientos: Ministerio de Ciencia e Innovación de España (PID2019-104890RB-I00 MICIN/ AEI /10.13039/501100011033) Cristina Plata-Calzado agradece a la Junta de Andalucía su beca predoctoral (contrato PREDOC_00447).

Palabras clave: Anatoxina-a, citotoxicidad, in vitro, efectos tóxicos, genotoxicidad.

P-SA/02- EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD IN VIVO PRODUCIDA POR ANATOXINA-A: ESTADO DEL ARTE

Plata-Calzado, C; Prieto, AI; Jos, A; Camean, AM; Área de Toxicología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

La anatoxina-a (ATX-a) es un alcaloide neurotóxico de bajo peso molecular ampliamente distribuido a nivel mundial. Esta circunstancia constituye un motivo de preocupación debido a los efectos tóxicos que puede producir tanto en humanos como en el medio ambiente. De hecho, se han descrito importantes episodios tóxicos producidos por ATX-a en diferentes especies animales. No obstante, los estudios de laboratorio centrados en investigar los efectos tóxicos producidos por ATX-a son todavía limitados. Por ello, el objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión bibliográfica de los trabajos de investigación de ATX-a in vivo existentes hasta la fecha. Los resultados muestran que dosis letales de ATX-a vía intraperitoneal (i.p.) producen la muerte en pocos minutos por parálisis muscular e insuficiencia respiratoria en animales siendo la dosis letal mínima menor en peces, patos, terneros, faisanes, ratas y ratones.

Se han descrito diferentes efectos tóxicos a nivel de comportamiento (disminución en la actividad locomotora, alteración natatoria etc.), estrés oxidativo principalmente plantas y cardiovascular órganos reproductores roedores. cabe destacar que los estudios dosis repetidas por vía oral son escasos. cuanto al modelo experimental, más mitad sido realizados roedores frente otros modelos como peces, aves o plantas. aún