



Breaking
the boundaries between basic and clinical
sciences



VIII WORKSHOP IINFACTS || 19 July 2018

Oral Diseases | Cancer Research | Psychology & Health | Drug Research

Abstracts Book



Welcome

Welcome to the **VIII Workshop IINFACTS**.

The VIII IINFACTS Workshop is part of the IINFACTS knowledge transfer and valorization activities and as in previous editions, this event aims to disseminate within the scientific community of CESPU the work that is being developed in the R&D unit. It is also intended to promote discussion between researchers from the different research lines of the IINFACTS and, thus, to enhance future cooperation / collaboration among members.

We wish you a beneficial event.

The organising committee,

Hassan Bousbaa, José Carlos Rocha, Maria Elizabeth Tiritan, Teresa Pinho, Rui Azevedo, Patrícia Silva, Virgínia Gonçalves, Rosária Dias, Aline Gonçalves, Ana Margarida Faria, António Jorge Capita, António Pedro Fonseca, Henrique Borges, João Paulo Pereira, José Adriano Costa, Luís Filipe Duarte, Selma Patrícia Pascoal.

SCIENTIFIC PROGRAM

Opening Session

09:00 António Almeida Dias (CA CESPU)
 Jorge Proença (Reitor IUCS)
 Raquel Esteves (Diretora ESSVS)
 Hassan Bousbaa (Diretor IINFACTS)

"Oral Diseases" Research Line Moderator: Joaquim Moreira & Júlio Pacheco

09:30 Maxillary lateral incisor agenesis. *Teresa Pinho*
 09:45 Demo of in-house software skills – showcase possibilities that can be applied in different scientific fields. *Rui Azevedo*
 09:55 Fatigue tests in dental materials. *António Sérgio*
 10:05 CBCT, Cone Beam Computed Tomography. L-PRF, Fibrina rica em Plaquetas e Leucócitos. *Paulo Miller*
 10:15 Innovations in engineering for dentistry. *Filipe Silva & Júlio Souza (Invited speakers, U. Minho)*
 10:30 Discussion

10:40 Coffee Break

"Cancer Research" Research Line. Moderator: Carla Batista Pinto & Maria do Céu Monteiro

11:00 Targeting cell division to kill cancer cells. *Hassan Bousbaa*
 11:15 The strict connection between cancer metabolism and tumor microenvironment. *Odília Queirós*
 11:25 Modifiable lifestyle risk factors effects on peripheral organs: impact on inflammation and on neuroendocrine regulation. *Sandra Leal*
 11:35 Pharmacometrics: an approach of quantitative pharmacology. *Joaquim Monteiro*
 11:45 Discussion
 11:55 BTC – Knowledge Transfer Office. *Vitor Seabra*
 12:05 Discussion

12:15 Lunch

"Psychology & Health" Research Line Moderator: Hassan Bousbaa

14:00 Medir para Conhecer: desde o Impacto das Adversidades nas Crianças à Produtividade no Trabalho. *José Carlos Rocha*
 14:15 Envelhecimento: Necessidades Emergentes e Perspectivas Futuras. *Sara Lima*
 14:25 Novas Perspectivas da Intervenção e Investigação no Luto. *Joana Soares*
 14:35 Discussion

14:45 Coffee Break

"Drug Research" Research Line Moderator: Ana Isabel Teixeira & Cristina Couto

15:00 Drugs and environmental pollutants: analytical methods, monitoring, biodegradation and ecotoxicity. *Cláudia Ribeiro*
 15:15 Synthesis and assessment of new potential antimicrobial drugs. *Paolo De Marco*
 15:25 Plant extracts: impacts on drug research. *Marisa Machado*
 15:35 Application of microfluidic-based devices in cell and drug delivery. *José Carlos Andrade*
 15:45 Discussion
 16:30 Concluding remarks and critical analysis of the general functioning of IINFACTS and its research lines.
Research Line Leaders & IINFACTS Director

CONTENTS

Maxillary lateral incisor agenesis.....	3
5 minute demo of in-house software skills - showcase technical possibilities that can be applied in different scientific fields.....	4
Testes de fadiga em materiais dentários.....	5
A Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico (CBCT - Cone Beam Computed Tomography) como meio Imprescindível para investigação na área das Oral Diseases. Fibrina rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF) no sangue humano periférico e sua ação antimicrobiana.....	6
Innovations in engineering for dentistry.....	7
Targeting cell division to kill cancer cells.....	8
The strict connection between cancer metabolism and tumor microenvironment.....	9
Modifiable lifestyle risk factors effects on peripheral organs: impact on inflammation and on neuroendocrine regulation.....	10
Pharmacometrics: an approach of quantitative pharmacology.....	11
BTC – Knowledge Transfer Office.....	12
Medir para Conhecer: desde o Impacto das Adversidades nas Crianças à Produtividade no Trabalho.....	13
Envelhecimento: Necessidades Emergentes e Perspectivas Futuras.....	14
Novas Perspectivas da Intervenção e Investigação no Luto.....	15
Drugs and environmental pollutants: analytical methods, monitoring, biodegradation and ecotoxicity.....	16
Synthesis and assessment of new potential antimicrobial drugs.....	17
Plant extracts: impacts on drug research.....	18
Application of microfluidic- based devices in cell and drug delivery.....	19

Maxillary lateral incisor agenesis

Teresa Pinho^{1,2}, Maria João Calheiros Lobo¹, Lúgia Rocha¹

¹CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Rua Central de Gandra, 1317, 4585-116 Gandra, PRD, Portugal

²IS- Instituto de Investigação e Inovação em Saúde da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Studies revealed Maxillary lateral incisors agenesis (MLIA) prevalence is 1.3% in a Portuguese population. Treatment plans to deal with MLIA patients are complex and require an interdisciplinary approach and long-term predictability. Cone beam-computed tomography (CBCT) has been used to produce a 3D digital image of the dental anatomy and craniofacial morphology, revealing to dimensional alterations to the alveolar bone and producing more reliable results

Actually the use of digital technology is an increasingly important resource for orthodontic treatments, particularly through the Invisalign® system. The demand for high precision treatments and increasingly predictable results, has influenced advances in those technologies, where Digital Smile Diagnosis (DSD) also plays a leading role.

Orthodontic space closure may involve operative dentistry turning a canine into a lateral incisor or a first premolar into a canine, thereby improving the anterior tooth harmony. Such approach can be done at an early age, with necessary long-term adaptations occurring in synchrony with the patients own teeth.

If space opening is indicated, two restorative approaches can be done: single tooth implant or resin-bonded bridges (RBBs). Dental implants are commonly used once skeletal maturity is reached, but adequate alveolar ridge dimensions is a prerequisite. RBB constitutes a minimal invasive approach for replacing MLIA and can serve either as a definitive or interim prosthesis until implant rehabilitation is permitted.

Our future goal will be to develop a continuous research to obtain a satisfactory esthetical and functional results with more predictable orthodontic results namely using aligners in orthodontic treatment and also to restore with a minimal invasive approach (to close or open space).

5 minute demo of in-house software skills - showcase technical possibilities that can be applied in different scientific fields

Rui Azevedo¹

¹CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Rua Central de Gandra, 1317, 4585-116 Gandra, PRD, Portugal.

- a) Demonstration of a web based application we developed (VO2FITTING) to edit, process, filter and model VO2 responses in exercise, particularly in swimming (Submitted to PlosOne)
- b) Overview of small custom Octave programs used in undergraduate Forensics projects
- c) Overview of LimeSurvey for online surveys
- d) Machine learning: what opportunities do we have?

Testes de fadiga em materiais dentários

António Sérgio Silva¹

¹CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Rua Central de Gandra, 1317, 4585-116 Gandra, PRD, Portugal.

A falha devido à fadiga, nas mais diversas áreas Medicina dentária, manifesta-se em praticamente todos os materiais usados pelos clínicos, originando zonas de desgaste, fraturas, revestimentos dilacerados e perda de características mecânicas. Os mecanismos responsáveis pela falha induzida pela fadiga dependem da ductilidade do material: os materiais frágeis são suscetíveis a falhas flagrantes, enquanto os materiais dúcteis utilizam sua plasticidade para reduzir as concentrações de tensão na sua extremidade. Por causa da despesa associada à substituição de materiais e no desejo de conseguir, comercialmente pelas empresas, apresentar o material mais fiável, existe um forte desejo por parte da comunidade científica de avaliar a resistência dos materiais à fadiga em testes de laboratório. As variáveis de teste incluem o modo de aplicação de força para produzir fadiga (compressão, inserção, desinserção, torção) e o ambiente de teste, como a imersão em água destilada, saliva artificial e com alterações ao nível da temperatura e do pH. Neste sentido, decorrem neste momento, no laboratório do IINFACTS da unidade clínica de Gandra cinco trabalhos distintos (quatro no âmbito do Mestrado de Reabilitação Oral e um no âmbito do Doutoramento em Ciências Biológicas Aplicadas à Saúde) que pretendem avaliar a capacidade de retenção, resistência à torção e resiliência de diversos materiais usados em Reabilitação Oral, tais como, parafusos, attachments e adesivos e na área da Ortodontia, tais como, brackets, arcos e compósitos. O objetivo principal destes trabalhos é comparar diversos materiais existentes no mercado e determinar, sob condições específicas, qual o material mais fiável em termos de resistência e durabilidade.

Palavras Chave: Fatigue tests, Dental Stress Analysis, Elasticity, Materials Testing, Survival Analysis, Tensile Strength, Torque

A Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico (CBCT - Cone Beam Computed Tomography) como meio Imprescindível para investigação na área das Oral Diseases. Fibrina rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF) no sangue humano periférico e sua ação antimicrobiana.

Paulo Miller¹

¹CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Rua Central de Gandra, 1317, 4585-116 Gandra, PRD, Portugal.

O advento da tomografia computadorizada de feixe cônico representa o desenvolvimento de um tomógrafo relativamente pequeno e de menor custo, especialmente indicado para a região dentomaxilofacial. O desenvolvimento desta nova tecnologia permite a reprodução da imagem tridimensional dos tecidos mineralizados maxilofaciais, com mínima distorção e dose de radiação significativamente reduzida em comparação à TC tradicional. Com a definição de novos conhecimentos gerados pela visão tridimensional do crânio, da face e estruturas dentárias pretende-se demonstrar com esta apresentação que a CBCT tem vindo a alterar conceitos e paradigmas, redefinindo metas e planos terapêuticos nas diversas áreas Médicas nomeadamente da Medicina Dentária, constituindo-se como um meio de diagnóstico e registo imprescindível tanto no apoio à clínica como na investigação na área das Oral Diseases.

A fibrina rica em plaquetas e Leucócitos (L-PRF) é um aditivo biológico cirúrgico que é preparado por manipulação de sangue autólogo. Tornou-se um dos concentrados de plaquetas mais popular em vários campos da medicina nos últimos anos devido às suas vantagens, como, ser 100% autólogo, técnica fácil de obtenção, tempo e custo do procedimento reduzido e pela libertação de fatores de crescimento e moléculas bioativas armazenadas em grânulos intracelulares e libertadas após a ativação plaquetária e leucocitária. Embora o seu potencial regenerativo tenha sido amplamente explorado, ainda pouco se conhece sobre o seu efeito antimicrobiano e o respetivo impacto e mecanismo de ação de cada componente, bem como possíveis efeitos sinérgicos entre esses componentes na luta contra a infeção. A apresentação tem como objetivo abordar o potencial e multidisciplinaridade da investigação neste tema e o impacto daí decorrente.

CV Resumido

Paulo Miller, Prof. Doutor

Licenciado em Medicina Dentária pelo ISCS-Norte (1993).

Doutorado pela Universidade de Valencia – Espanha (2013).

Professor auxiliar do Serviço de Medicina Dentária Conservadora do IIUCS.

Regente da Unidade Curricular de Clínica Conservadora II do MIMD do IUCS.

Investigador no IINFACTS - Oral Diseases Research Group Responsável pela Consulta

Diferenciada de Endodontia da CESPU - Serviços de Saúde - Nova Saúde.

Coordenador Pedagógico do Curso de Pós-Graduação em Endodontia do IUCS.

Membro do Conselho Científico do IUCS.

Membro da Comissão Científica da OMD.

Membro do Conselho Deontológico e de Disciplina da OMD.

Palestrante em congressos e reuniões científicas nacionais e internacionais.

Innovations in engineering for dentistry

Filipe Silva¹ & Júlio Souza¹

¹Center for MicroElectromechanical Systems (CMEMS-UMINHO), University of Minho, Guimarães, 4800-058, Portugal.

Solutions in dentistry are more and more connected to engineering approaches: New functional surfaces for osteointegration of for antibacterial purposes; New designs for long term survival; new functions as vibration or light for accelerated bone remodelling; New materials for less allergic reactions; new prosthesis and implant's designs for less invasive interventions; new approaches for less invasive aesthetics interventions; New materials mechanical behaviour for better bone adaptation; fast primary implant stability for immediate loading; among other. This presentation will be focused in some innovative solutions that will briefly come to the market and that may influence dentists clinical approaches.

Targeting cell division to kill cancer cells

Hassan Bousbaa¹

¹CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Rua Central de Gandra, 1317, 4585-116 Gandra, PRD, Portugal.

I am investigating the mechanisms of cell division (mitosis) in somatic cells in order to understand how errors in chromosome segregation arise and lead to genomic instability in cancer. The clinical relevance of this information is exploited to identify novel cancer diagnostic and prognostic markers, as well as to develop novel therapeutic strategies to kill cancer cells or to increase their sensitivity to antimetabolic agents.

Specifically my research activities aim at: i) Unveiling the mechanisms of the spindle assembly checkpoint (a surveillance mechanism for accurate chromosome segregation); ii) screening of mitotic targets with anticancer therapeutic potential; iii) Targeting mitosis to overcome resistance to antimetabolic agents; iv) Screening for novel antimetabolic compounds that could be used as alternative to or in combination with current anticancer drugs; and v) Identifying novel diagnostic and prognostic markers for cancer.

The presentation will be focused on recent achievements and future perspectives of the research activities in my group.

The strict connection between cancer metabolism and tumor microenvironment

Odília Queirós¹

¹CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Rua Central de Gandra, 1317, 4585-116 Gandra, PRD, Portugal.

Cancer is a leading cause of morbidity and mortality all over the world. Although the great and continuous advance in new and sophisticated therapies, the ineffectiveness of the treatment and the recurrence of the disease are still a reality and a major concern. Most cancer cells exhibit high glycolytic activity, even in the presence of oxygen, a phenomenon known as the Warburg effect and an emergent hallmark of cancer cells. Continuous activation of glycolysis allows tumor cells to adapt to an hypoxic environment associated to tumor growth and gives rise to rapid energy and lactate production, which is exported from the cells via monocarboxylate transporters (MCTs). The export of lactate, together with protons, is involved in the acidification of the tumor microenvironment, escape to the immune system, activation of metalloproteinases and induction of M2-macrophage differentiation. These features enable cancer progression, promoting proliferation, resistance to apoptosis, invasion and chemotherapy resistance. The use of metabolic modulators, that lead to the blockage of the main players involved in cell bioenergetics and/or in tumor microenvironment characteristics, can thus be considered in the future in cancer therapy, namely as co-adjuvants in conventional chemotherapy.

Modifiable lifestyle risk factors effects on peripheral organs: impact on inflammation and on neuroendocrine regulation

Sandra Leal¹

¹CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Rua Central de Gandra, 1317, 4585-116 Gandra, PRD, Portugal.

The prevalence of non-communicable chronic diseases is rising rapidly and represents a major challenge to public health and clinical medicine. Indeed, diabetes, cardiovascular and lung diseases and cancer remain the leading cause of morbidity and mortality worldwide, accounting for 63% of all deaths. So, more studies are required for a better understanding of the burden and causes of such non-communicable diseases. Genetic and environmental factors, such as alcohol abuse, diet as well as other unhealthy lifestyle, contribute to cardiovascular and metabolic disease and others, but several lines of evidence indicate that environmental factors are most important. Furthermore, highly ordered interactions between immune and metabolic responses are evolutionarily conserved and paramount for tissue and organismal health. Therefore, disruption of these interactions underlies the emergence of many pathologies, particularly chronic non-communicable diseases. It is well known that tissue-tissue communications are vital to organismal physiology and homeostasis. The nervous system is closely interconnected with endocrine system and both play a key role in this process by sensing and integrating internal signals and communicating them to peripheral organs. Recently, has been proposed the cross-talk between the enteroendocrine and immune systems to be a one strong candidate for the mechanisms underlying of disease. For example, enteroendocrine cells express functional toll-like receptors and respond to activation by cytokines, rising the hypothesis that neuroendocrine system can regulate host metabolism in response to inflammation, still these links are poorly understood. A greater concern is now emerging, which addresses the impact of lifestyle in early life, particularly in early programming and regulation of the neuro-immune system, which may have lasting consequences. In addition, it is well known that infancy and early childhood have greater vulnerability to the effects of diet, which can profoundly influence metabolism and many bio-behavioural aspects and stress responses. Therefore, integration of new perspective into basic, translation or clinical studies can help to clarify causal relations between both lifestyle and risks of disease. Thus, an integrative approach should provide the best data to make informed choices about the most effective means to prevent disease.

References

- Cong, XM et al. Early Life Experience and Gut Microbiome -The Brain-Gut-Microbiota Signaling System. *Advances in Neonatal Care*, 2015. 15(5): p. 314-323.
- Layunta, E et al. NOD1 downregulates intestinal serotonin transporter and interacts with other pattern recognition receptors. *J Cell Physiol*. 2018 233(5): p. 4183-4193.
- Hanson, MA & Gluckman, PD. Developmental origins of health and disease—global public health implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015 29(1): p. 24-31.
- Hotamisligil, GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017 542(7640): p. 177-185.

Pharmacometrics: an approach of quantitative pharmacology

Joaquim Monteiro¹

¹CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Rua Central de Gandra, 1317, 4585-116 Gandra, PRD, Portugal.

Pharmacology can be understood, simplifying it, as the relationship between what the drug does to the organism (pharmacodynamics) and what the organism does to the drug (pharmacokinetics).

The possibility of obtaining quantitative objective data from PK-PD relationship is extremely important, both in the development of new drugs and in the rational use of existing drugs in the clinic.

The presentation will present the methodologies used in pharmacometry and its application, both in clinical pharmacology and in systems pharmacology.

BTC – Knowledge Transfer Office

Vítor Seabra¹

¹CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Rua Central de Gandra, 1317, 4585-116 Gandra, PRD, Portugal.

O Balcão de Transferência de Conhecimento (BTC) é uma estrutura recentemente criada, que visa promover o apoio à comunidade académica e empresarial, na busca da valorização económica e social do conhecimento gerado pelos colaboradores da CESPU, nomeadamente os investigadores do IINFACTS. Esta estrutura, utilizando os recursos disponibilizados ou aqueles que forem desenvolvidos, tentará servir de charneira com o mundo empresarial e organismos financiadores, por forma a potenciar a ligação da oferta tecnológica e conhecimento desenvolvido intramuros com as oportunidades que surjam no mercado. Uma breve descrição da missão, competências e desafios será colocado à consideração dos participantes, como forma de divulgação deste balcão e seu enquadramento na estrutura I&D da Cooperativa e dos seus estabelecimentos de ensino e demais empresas participadas.

Medir para Conhecer: desde o Impacto das Adversidades nas Crianças à Produtividade no Trabalho.

José Carlos Rocha¹

¹CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Rua Central de Gandra, 1317, 4585-116 Gandra, PRD, Portugal.

Pessoas em luto ou expostas a acontecimentos potencialmente traumáticos reportam com frequência diminuição da motivação para o trabalho e de produtividade o que leva a novos desafios sobre as melhores práticas para melhor integrar estas experiências. Contudo, ainda não está claramente estabelecida a ligação entre as perturbações especificamente associadas ao stress, tal como definidas pelo ICD-11, como o luto prolongado e o stress pós-traumático, e a perda de produtividade laboral, nem os custos equivalentes. Foram aplicados os seguintes questionários e escalas a 226 participantes: Inventário de Luto Complicado, a Lista de Acontecimentos de Vida, a Escala de Impacto de Eventos - Revista e o Questionário de Produtividade e de Perdas de Atividade (WPAI-GH V2.1). Verificamos uma correlação positiva entre as perdas de produtividade e os sintomas de Luto Prolongado ($r=.22$) e de stress pós-traumático ($r=.19$), com diferentes padrões de impacto considerando o tipo de papéis de liderança e as funções de atendimento ao público. Há impactos específicos na tomada de decisão, na comunicação e nos relacionamentos com os colegas. Aqueles que têm sintomas superiores aos pontos de corte validados, têm perdas de produtividade de 20% e estima-se uma perda de 3% da produtividade global. Contudo, não existe correlação com o absentismo laboral.

Estas evidências são exemplo da procura de resultados clarificadores com base na avaliação rigorosa dos dados clínicos que muitas vezes não são considerados pelas suas características complexas, escapam à observação convencional e não possibilitam o adequado reconhecimento das consequências.

Envelhecimento: Necessidades Emergentes e Perspectivas Futuras

Sara Lima¹

¹CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Rua Central de Gandra, 1317, 4585-116 Gandra, PRD, Portugal.

INTRODUÇÃO: O envelhecimento das populações encontra-se associado ao aumento de patologias de evolução prolongada tornando premente um redirecionamento e reorganização das estruturas de sociais e de saúde, de forma a responder às necessidades específicas das populações. Este estudo pretende caracterizar o perfil da população idosa da região do Tâmega e Sousa relativamente ao estado de saúde, e satisfação com o suporte social de forma a delinear medidas de caris psicossocial e de saúde que melhorem a qualidade de vida desta população. **METODO:** Este estudo preliminar inclui 604 idosos, da região do Tâmega e Sousa, que responderam a um questionário sociodemográfico e clínico bem como a uma bateria de escalas de variáveis psicológicas. **RESULTADOS:** verifica-se que os participantes têm uma média de idade de 71.6 anos (DP=4.81), sendo maioritariamente do sexo feminino, com 1 a 4 anos de escolaridade, casados, a viver com o cônjuge e família nuclear e católicos (96%); apresentam uma boa qualidade de vida física (QVF) (63.8%) e uma qualidade de vida mental média (QVM) (59.9%), tendo em conta o ponto médio dos 50%. O suporte social tem um papel mediador na relação entre a funcionalidade e a QVF e a funcionalidade é mediadora na relação entre a idade e a QVF. **CONCLUSÕES.** Estes resultados evidenciam a importância de desenvolver programas de intervenção psicossociais e ao nível da promoção de saúde que incluam estratégias para desenvolver a funcionalidade e o suporte social, sobretudo nos mais idosos de forma, a melhorar a qualidade de vida desta população.

Novas Perspectivas da Intervenção e Investigação no Luto.

Joana Soares¹

¹CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Rua Central de Gandra, 1317, 4585-116 Gandra, PRD, Portugal.

Drugs and environmental pollutants: analytical methods, monitoring, biodegradation and ecotoxicity

Cláudia Ribeiro¹ & Elizabeth Tiritan¹

¹CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Rua Central de Gandra, 1317, 4585-116 Gandra, PRD, Portugal.

Occurrence of drugs, including pharmaceutical and illicit substances, in the environment is well documented, but knowledge on their environmental fate is restricted. Drugs can reach the environment by three main primary sources: the disposal of drugs from manufacturing, hospitals and other healthcare services; the disposal of unused drugs either by wastewater treatment plant (WWTP) facilities or solid waste and, finally by disposal after human and/or veterinary use. However, the main source of contamination is related to domestic sewage and the inefficiency of WWTP to completely remove these small molecules usually present at low concentrations. Additionally, several metabolites/transformation products can be generated in the biodegradation/degradation process. The identity and the ecotoxicity of these metabolites/transformation products are usually unknown.

Innovative procedures for an adequate monitoring and complete removal of drugs from the environment are a challenge because of the high number and diversity of compounds. The situation becomes even more complex when considering stereoisomers of chiral drugs. Therefore, integrated methodologies to assure adequate monitoring, removal and ecotoxicity of drugs in the environment are crucial. On the other hand, analytical methods for monitoring chiral drugs neglect the presence of stereoisomers and the enantiomeric fraction (EF) of the parent compound and their metabolites/transformation products. Enantiomers can present different biological activities and, consequently, should be quantified and evaluated separately in biodegradation and occurrence studies for a correct environmental risk assessment (ERA).

In respect to ecotoxicity of drugs, the European Medicines Agency (EMA) recommendation for ERA ignore the enantiomers, but this point needs to be revised as many drugs are found in the environment in non-racemic forms and their enantiomers present different toxicity/ecotoxicity. Furthermore, the presence of drugs in the environment represents a pool of a great diversity of substances with a variety of biological effects and thus, their synergic effects in ecotoxicity assessments should also be considered.

The outcomes of this investigation is of great importance : a) to establish new methodologies, not neglecting enantiomers, for environmental monitoring of drugs in the environment; b) knowledge of the occurrence of drugs in diverse aquatic compartments; c) information/relationship about degradation of drugs in WWTP and metabolites/transformation products; d) relevant information about ecotoxicity for further ERA and revision of EMA regulation e) important information for the EU Water Framework context.

Synthesis and assessment of new potential antimicrobial drugs

Paolo De Marco¹, Alexandra Costa¹, Marisa Machado¹ & Maria Elizabeth Tiritan¹

¹CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Rua Central de Gandra, 1317, 4585-116 Gandra, PRD, Portugal.

Traditional antibiotics are bactericidal or bacteriostatic by targeting processes essential for bacterial growth. However, this approach exerts a strong selective pressure on the targeted pathogens and resistant strains are constantly emerging. Inappropriate and excessive use of antibiotics has further accelerated the emergence of resistance. In contrast to the rising levels of resistance, the pace of novel antibiotic discovery has severely slowed in the last few decades, leaving humanity on the cusp of a possible calamitous new age in which "old" plagues may re-emerge as novel threats, which leaves humankind with an urgent need for the development of new strategies. One of these new paths, called antivirulence, consists in finding ways to reduce the pathogen's virulence rather than its proliferation, so that conventional antibiotics can have more time to act while the host is protected from the dangerous effects of the infection.

This collaborative work aims at assessing novel compounds, natural extracts or known drugs for their antibiotic or antivirulence capabilities.

Two carboxixanthone scaffolds, 2-((9-oxo-9H-xanton-3-il)oxi) acetic acid (XCAR-1) and 6-methoxy-9-oxo-9H xanthene-2-carboxylic acid (XCAR-2), were bonded to different proteinogenic amino acids (as pure enantiomers) yielding novel chiral molecules. A library of forty of these chiral compounds was tested with 4 bacterial strains (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*) and a fungus (*Candida albicans*) to assess their antiproliferative activity.

Some of these chiral xanthone derivatives were also used in anti-parasitic activity tests in pathogenic protozoan *Cryptosporidium parvum*.

The 3 bacterial strains and *C. albicans* were also employed to test 3 essential oils: α -pinene or extracts from *Lavandula luisieri* (LLS) or *Juniperus oxycedrus* (JOM). These essential oils showed some antiproliferative activity in some of the microbial strains and possible synergetic effects with antibiotics are being tested.

Another library of well-known compounds present in the pharmacopoeia is being tested for possible antiproliferative and/or antivirulence activities and some interesting results are being obtained.

Plant extracts: impacts on drug research

Marisa Machado¹

¹CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Rua Central de Gandra, 1317, 4585-116 Gandra, PRD, Portugal.

O uso de produtos naturais com propriedades terapêuticas é tão antigo quanto a civilização humana e, por um longo tempo, produtos minerais, vegetais e animais foram os únicos recursos para alívio de enfermidades.

Atualmente, os extratos vegetais, pela diversidade e complexidade dos metabolitos secundários, expressão de estratégias evolucionárias para superação de desvantagens competitivas das plantas, são preciosas coleções de compostos no screening de atividade biológica. Os óleos essenciais são extratos enriquecidos em compostos hidrófobos de baixa massa molecular e vêm sendo aplicados na pesquisa e caracterização de novos agentes terapêuticos, nomeadamente como antimicrobianos, anticancerígenos, de baixo custo e toxicidade reduzida, a partir de extratos de origem vegetal. Têm sido selecionados óleos essenciais com origem em plantas da flora Ibérica, da Flora da Mata Atlântica Brasileira e da Flora de diversas regiões da África Central, selecionadas, quer pela capacidade de produção e acumulação deste tipo de compostos em concentrações consideráveis, quer por satisfazerem critérios etnofarmacológicos relevantes.

Os estudos desenvolvidos têm demonstrado a capacidade que os óleos essenciais têm para atravessar membranas permitindo exercer os seus efeitos em formas intracelulares dos microorganismos sem afetarem a viabilidade das células do hospedeiro.

Desta forma a investigação que tem sido realizada tem permitido corroborar a prática do uso de algumas plantas aromáticas na medicina tradicional. Também a sua utilização na alimentação justifica a classificação de alimentos funcionais pela presença de compostos bioativos, e pelos seus efeitos na prevenção e tratamento de infeções por bactérias, fungos e parasitas (*Giardia* sp., *Leishmania* sp. *Trypanossoma* sp.), tanto no homem como no animal.

Dos estudos surge ainda a possibilidade dos constituintes responsáveis pela atividade exercida pelos extratos, poderem servir de modelos para o design de novas moléculas ativas, na concretização de alternativas terapêuticas no tratamento de infeções.

Application of microfluidic- based devices in cell and drug delivery

José Carlos Andrade¹

¹CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Rua Central de Gandra, 1317, 4585-116 Gandra, PRD, Portugal.

Microfluidics is a multidisciplinary field intersecting science and technology, that deals with the manipulation of nanoliter volumes of fluids in channels ranging from tens to hundreds of micrometers. A research boom in the field of microfluidics has been observed over the last years, and this technology demonstrated to be a useful tool to develop innovative drug and cell delivery systems. Microfluidic techniques allow preparing particles having a specific size, a narrow size distribution and high encapsulation efficiency easily. Furthermore, the continuous nature of the microfluidic process is inherently scalable, allowing optimization at low volumes, which is advantageous with scarce or costly materials, as well as scale-up through process parallelization.

After a brief discussion on the basics of particle generation using droplet-based microfluidics some applications will be presented. The applications currently studied at IINFACTS using droplet-based microfluidics include: development of polymeric nanoparticles and next-generation probiotics microencapsulation.



Breaking

the boundaries between basic and clinical sciences



Sponsors:

