



ARTÍCULOS ORIGINALES

- PROTECCIÓN FARMACOLÓGICA CONTRA EL DAÑO CAUSADO POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.
Rafael Zanabria y Ramón Rodrigo
- IMPLEMENTACION DEL USO DE RITUXIMAB SUBCUTÁNEO PARA LINFOMA NO HODGKIN EN EL HOSPITAL DR. GUSTAVO FRICKE.
Christine Rojas Hopkins, Paola Fossa y Andrea Silva

XL CONGRESO ANUAL DE LA SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA DE CHILE

CONFERENCIAS NACIONALES

- DR. JUAN PABLO GARCÍA-HUIDOBRO TORO
- DR. SERGIO MORA
- DR. LUIS RIFO FELIÚ

CONFERENCIAS INTERNACIONALES

- DR. MARIA PAZ WEISSHAAR
- DR. ANDREA GONZÁLEZ-MUNOZ
- DR. SIMONE MAZZAFERRO
- DR. RODRIGO ESPAÑA

SIMPOSIOS

COMUNICACIONES ORALES

- SESIÓN: PREMIO DR. JORGE MARDONES RESTAT
- SESIÓN: POSTULACIONES A INCORPORACIÓN SOFARCHI
- SESIÓN: COMUNICACIONES ORALES GENERALES

COMUNICACIONES EN PANELES

- PREMIO DR. FERNANDO GARCÍA HUIDOBRO

PREMIO A LA TRAYECTORIA

- PREMIO DR. LUIS NUÑEZ VERGARA

PANEL DE EDITORES

La Revista de Farmacología de Chile tiene un panel de editores conformado por connotados farmacólogos nacionales que son miembros de la Sociedad de Farmacología de Chile y académicos de las principales universidades chilenas.

Comité Editorial:

Dr. Ramón Sotomayor-Zárate, Editor en Jefe
(Universidad de Valparaíso, Chile)
Dr. Mario Rivera-Meza, Psicofarmacología
(Universidad de Chile, Chile)
Dr. Jorge Fuentealba Arcos, Neurofarmacología
(Universidad de Concepción, Chile)
Dra. Viviana Noriega, Farmacología Clínica
(Universidad de Chile, Chile)
Dr. Miguel Reyes-Parada, Química Médica
(Universidad de Santiago de Chile, Chile)
Dra. María Angélica Rivarola, Neuroendocrinología
(Universidad Nacional de Córdoba, Argentina)
Dr. Juan Pablo G. Huidobro-Toro, Farmacodinamia
(Universidad de Santiago de Chile, Chile)
Dra. Marcela Julio-Pieper, Farmacología Gastrointestinal
(P. Universidad Católica de Valparaíso, Chile)

Dra. Georgina M. Renard, Co-Editor, Psicofarmacología
(Universidad de Valparaíso, Chile)
Dra. Gonzalo Cruz, Farmacología Endocrina
(Universidad de Valparaíso, Chile)
Dra. Carolina Gómez Gaete, Ciencias Farmacéuticas
(Universidad de Concepción, Chile)
Dr. Edgar Pastene, Fitofarmacología
(Universidad de Concepción, Chile)
Dr. Rodrigo Castillo, Farmacología Cardiovascular
(Universidad de Chile, Chile)
Dr. Patricio Iturriaga-Vásquez, Química Médica
(Universidad de La Frontera, Chile)
Dr. Mauricio D. Dorfman, Metabolismo y Diabetes
(University of Washington, Seattle-USA)
Dr. Javier Bravo Vivaldo, Neurofarmacología
(P. Universidad Católica de Valparaíso, Chile)

Evaluadores Asociados:

Dr. Gabriela Díaz-Véliz
Dr. Gonzalo Cruz
Dr. Sergio Mora
Dr. Jorge Farías Avendaño
Dr. Alfonso Paredes
Dr. Guillermo Díaz-Araya
Dra. Verónica Donoso
Dr. Mario Faúndez
Dr. Hernán E. Lara
Dra. Jacqueline Sepúlveda
Dr. Yedy Israel
Dr. Juan Carlos Prieto
Dr. Sergio Lavandero
Dr. Pablo Jara Picas

Dra. María Elena Quintanilla
Dra. Teresa Pelissier S.
Dr. Raúl Vinet
Dr. Luis Quiñones
Dr. Patricio Saéz-Briones
Dra. Diadelis Remírez (La Habana, Cuba)
Dr. Leonel Rojo
Dra. Inés Ruiz
Dr. Víctor Domingo Ramírez (Illinois, USA)
Dra. M. Antonieta Valenzuela
Dra. Katia Gysling
Dr. Luis Videla
Dr. Iván Saavedra S.
Dr. Juan Diego Maya

Revista de Farmacología de Chile es publicada por la Sociedad de Farmacología de Chile

Derechos Reservados a la Sociedad de Farmacología de Chile.

ISSN 0718-8811 versión impresa

ISSN 0718-882X versión digital

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno de tarjetas perforadas o transmitida por otro medio -electrónico, mecánico, fotocopiador, registrador, etcétera- sin permiso previo por escrito del comité editorial.

MISIÓN

La Revista de Farmacología de Chile es considerada el órgano oficial de difusión científica y de opinión de la Sociedad de Farmacología de Chile. En un principio esta revista nació como un remozado libro de resúmenes del XVIII Congreso Latinoamericano de la Asociación de Farmacología realizado en Chile el año 2008. Desde 2009 y hasta ahora la Revista de Farmacología de Chile ha recibido varios trabajos originales de investigación y diversas revisiones de temas farmacológicos relevantes.

La Revista de Farmacología de Chile aborda temas relacionados con la farmacología básica y experimental, así como investigaciones clínicas. Las áreas temáticas principales son: farmacocinética, farmacodinamia, farmacología cardiovascular, farmacología pulmonar, farmacología endocrina, neurofarmacología, farmacología clínica, estudios preclínicos, estrés oxidativo, fitofarmacología, ciencias farmacéuticas, química-médica y toxicología. También la revista actualmente permite divulgar opiniones sobre los principales temas de salud relacionados con medicamentos en Chile, la presentación de líneas de investigación de laboratorios nacionales en donde se realizan investigaciones farmacológicas, información de curso y programas de postgrados nacionales en farmacología y la publicación de resúmenes científicos del Congreso Anual SOFARCHI.

Audiencia:

La Revista de Farmacología de Chile esta dirigida a farmacólogos nacionales e internacionales interesados en la divulgación de la farmacología. También está dirigida a estudiantes de pregrado de carreras universitarias del área de la salud y ciencias biomédicas, y a estudiantes de postgrado que cursen maestrías y doctorados en farmacología.

Periodicidad:

Se editaran 3 números anuales (Abril, Agosto y Diciembre) en formato digital e impreso. El número de Diciembre incluirá trabajos originales y los resúmenes del Congreso Anual de la Sociedad de Farmacología de Chile.

Temas a Publicar:

- Artículos originales en Farmacología Básica, Farmacología Clínica, Farmacoterapia y Toxicología.
- Artículos originales de investigación nacional e internacional en Farmacocinética y Farmacogenética.
- Artículos de revisión de temas farmacológicos importantes sobre las diversas temáticas de la disciplina.
- Artículos de Información de nuevos fármacos incorporados al arsenal terapéutico nacional.
- Opiniones oficiales de la sociedad sobre los aspectos regulatorios y nuevas políticas de medicamentos.
- Artículos sobre nuevas metodologías docentes, aplicadas en Farmacología.
- Información detallada de nuevos reportes de reacciones adversas reportadas a nivel internacional y nacional.
- Libros y revistas de los temas.
- Promoción de actividades académicas, congresos y cursos nacionales e internacionales en farmacología.
- Publicitar las ofertas de trabajo de inserción académica en Universidades Chilenas y extranjeras, así como las oportunidades de inserción laboral en la industria privada ligada al desarrollo de fármacos.

Revista de Farmacología de Chile es publicada por la Sociedad de Farmacología de Chile.

Contacto: Avenida Independencia 1007, Independencia, Santiago, Chile. Teléfono: 56-2-29786050; Correo Electrónico: consultas.sofarchi@gmail.com; farmacologia@med.uchile.cl

Editor en Jefe: Dr. Ramón Sotomayor-Zárate, Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso. Avenida Gran Bretaña 1111, Playa-Ancha, Valparaíso, Chile. Teléfono: 56-32-2508050; Correo Electrónico: ramon.sotomayor@uv.cl

EDITORIAL VOLUMEN CONGRESO ANUAL SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA DE CHILE

Ramón Sotomayor-Zárate, Ph.D.

Editor en Jefe

Past-President Sociedad de Farmacología de Chile

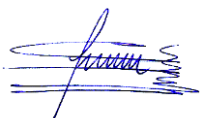
Universidad de Valparaíso

Este nuevo número de la Revista de Farmacología de Chile corresponde al número suplemento de nuestro XL Congreso Anual. Sin duda la Sociedad de Farmacología de Chile es una sociedad científica exitosa no solo por los excelentes congresos anuales que realiza, sino también por la incorporación anual de nuevos socios, los cuales son vitales para nuestro futuro. Espero con mucha esperanza que nuestra Revista de Farmacología de Chile se consolide en los próximos años como una revista latinoamericana de la disciplina, ampliando significativamente la recepción de trabajos e incorporándonos a una casa editorial de renombre.

En este nuevo número contamos con la publicación de dos manuscritos originales. El primero de ellos pertenece al grupo liderado por el Dr. Ramón Rodrigo y es una revisión actualizada de los potenciales blancos farmacológicos para evitar el daño en transplante hepático por reperfusión. El segundo trabajo, corresponde a un estudio clínico piloto dirigido para el uso de un agente quimioterapéutico subcutáneo en Linfoma No Hodgkin en un hospital regional de alta complejidad. Ambos trabajos vienen a enriquecer nuestra colección de artículos originales publicados.

Como siempre quiero invitar a nuestros socios directores de programas de postgrado en farmacología y ciencias afines para que promuevan en sus alumnos la escritura de artículos de revisión de sus proyectos de tesis que enriquecerán las temáticas de nuestra revista.

Un cordial saludo y un gran abrazo para todos



Dr. Ramón Sotomayor-Zárate

Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología, CNPC

Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias

Universidad de Valparaíso

Revista de Farmacología de Chile

AÑO 2018 VOLUMEN 11 NÚMERO 1

ARTÍCULOS ORIGINALES

- [PROTECCIÓN FARMACOLÓGICA CONTRA EL DAÑO CAUSADO POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.](#)
Rafael Zanabria y Ramón Rodrigo
- [IMPLEMENTACION DEL USO DE RITUXIMAB SUBCUTÁNEO PARA LINFOMA NO HODGKIN EN EL HOSPITAL DR. GUSTAVO FRICKE.](#)
Christine Rojas Hopkins, Paola Fossa y Andrea Silva

SUPLEMENTO XL CONGRESO ANUAL DE LA SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA DE CHILE

- [SALUDO DE BIENVENIDA](#)
- [PROGRAMA CIENTÍFICO RESUMIDO](#)

CONFERENCIAS NACIONALES

- [DR. JUAN PABLO GARCÍA-HUIDOBRO TORO](#), “Reseña 40 Años de la Sociedad de Farmacología de Chile”.
- [DR. SERGIO MORA](#), “Acerca de hormonas, plantas medicinales y aprendizaje: en Farmacología, 50 años no es nada”.
- [DR. LUIS RIFO FELIÚ](#), “Evaluación Bioética Farmacológica de la legislación y disposiciones jurídicas sobre dispensación de fármacos de uso terapéutico en seres humanos”.

CONFERENCIAS INTERNACIONALES

- [DR. MARIA PAZ WEISSHAAR](#), “Nutrigenomics and Nutrigenetics”.
- [DR. ANDREA GONZÁLEZ-MUNOZ](#), “A non-oncological antibody drug conjugate to fight Sleeping Sickness”.
- [DR. SIMONE MAZZAFERRO](#), “Nicotinic Acetylcholine Receptors: relationships between subunit stoichiometry and function at the single channel level”.
- [DR. RODRIGO ESPAÑA](#), “Hypocretin Regulation of Dopamine Neurotransmission and Motivation for Cocaine”.

SIMPOSIOS

- **SIMPOSIO 1 FARMACOGENÓMICA:** “FARMACOGENÓMICA Y SUS APLICACIONES CLÍNICAS”.
- **SIMPOSIO 2 REPROGRAMACIÓN FETAL Y NEONATAL:** “IMPLICANCIAS FISIOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS A LARGO PLAZO”.
- **SIMPOSIO 3 FARMACOQUÍMICA:** “QUÍMICA MÉDICA APLICADA A LA BÚSQUEDA DE NUEVOS FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS CON BLANCO MITOCONDRIAL”.
- **SIMPOSIO 4 ESTRÉS OXIDATIVO:** “BLANCOS TERAPÉUTICOS EN MODELOS DE HIPOXIA CARDIOVASCULAR Y ESTRÉS OXIDATIVO: PAPEL DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ANTIOXIDANTES”.

COMUNICACIONES ORALES

- **SESIÓN:** PREMIO DR. JORGE MARDONES RESTAT
- **SESIÓN:** POSTULACIONES A INCORPORACIÓN SOFARCHI
- **SESIÓN:** COMUNICACIONES ORALES GENERALES

COMUNICACIONES EN PANELES

ARTICULO DE REVISIÓN

PROTECCIÓN FARMACOLÓGICA CONTRA EL DAÑO CAUSADO POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

(Pharmacological protection against damage caused by ischemia-reperfusion in hepatic transplantation).

Rafael Zanabria¹ y Ramón Rodrigo^{2,*}

¹Estudiante del Programa de Doctorado en Ciencias Médicas y Especialidad, Escuela de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

²Laboratorio de Estrés Oxidativo y Nefrotoxicidad, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

RESUMEN

La indicación de trasplante de hígado en la enfermedad hepática terminal causada por cirrosis, tumores, hepatitis o colestasia crónica, entre otras, contribuye a generar una gran demanda de órganos. Esto ha ampliado el escenario de los posibles donantes. Sin embargo, se estima que alrededor del 60% de los órganos debe ser descartado a causa del enorme daño por isquemia-reperfusión en donantes con muerte cardíaca. En realidad, cualquier hígado destinado a ser trasplantado estará sometido a un riesgo de daño por la inevitable isquemia-reperfusión, proceso que da lugar a la activación de diversas cascadas fisiopatológicas deletéreas. Uno de los mecanismos troncales del daño es la generación de estrés oxidativo, ya que las especies reactivas de oxígeno pueden activar vías conducentes a procesos patológicos como inflamación, apoptosis y necrosis. Por lo tanto, resulta razonable plantear que los agentes antioxidantes ejerzan un efecto hepatoprotector contra el daño mediado por estrés oxidativo. La presente revisión presenta una descripción de algunos mecanismos de daño causado por isquemia-reperfusión, los cuales podrían ser atenuados cuando se aplican sustancias antioxidantes que han demostrado eficacia en modelos experimentales. Se analizan 2 compuestos antioxidantes en cuanto a sus propiedades protectoras del hígado contra el daño que podría sufrir en el trasplante hepático: berberina y resveratrol. El objetivo de este estudio reside en fundamentar la aplicación de estos antioxidantes, u otros, como potenciales agentes hepatoprotectores de una terapia adjunta que mejore la viabilidad y el éxito de los trasplantes de este órgano en pacientes con enfermedad hepática terminal.

Palabras Claves: Trasplante hepático, estrés oxidativo, isquemia-reperfusión, antioxidantes, berberina, resveratrol

Rev. Farmacol. Chile (2018) 11 (1) 6-15

Recibido 23-03-2018; Revisado 28-06-2018; Aceptado 24-07-2018

1) INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático se ha convertido en un tratamiento fundamental en la enfermedad hepática terminal, la indicación más frecuente es la cirrosis no biliar seguida por tumores, re-trasplante y colestasia crónica (Adam et al., 2012). En USA en 2017 se han realizado 26000 trasplantes, mientras que 116000 personas necesitan un órgano y 75000 se encuentran en una lista activa de espera. Además, 7000 pacientes murieron el año pasado esperando un donante. <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/>. En Chile, de acuerdo a datos del Ministerio de Salud, durante los últimos 20 años la tasa promedio de donantes efectivos de órganos para trasplante se ha mantenido por debajo de 10 donantes por millón de habitantes. Durante 2017 se realizaron 457 trasplantes de órganos, de los cuales 103 corresponden a hígado, el órgano más frecuente después del riñón.

Debido a este escenario los posibles donantes de órganos para trasplante hepático se han extendido a donantes con “corazón parado”, donantes añosos, esteatósicos y órganos con mayores períodos de isquemia. El daño por isquemia-reperfusión es una de las complicaciones más importantes de la cirugía hepática y está directamente relacionado con la disfunción del injerto y fracaso del mismo (Lentsch et al., 2000). Para disminuir este daño, se han probado varias intervenciones, incluyendo preacondicionamiento (Guo et al., 2017). Debido a que la isquemia-reperfusión provoca estrés oxidativo, resulta razonable el uso de antioxidantes como hepatoprotectores. Sobre la base de este paradigma planteamos su potencial aplicación en un modelo de trasplante murino, tomando como referencia el comportamiento de diferentes biomarcadores relacionados con estrés oxidativo.

Correspondencia a: Dr. Ramón Rodrigo, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Avda. Independencia 1027, Santiago, Chile. E-mail: rrodrigo@med.uchile.cl

2) MECANISMOS DEL DAÑO POR ISQUEMIA REPERFUSIÓN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

2.1 Respuesta Hepática a la Isquemia-Reperfusión:

Se distinguen dos tipos de daño por isquemia-reperfusión hepática: (i) Caliente, daño que se produce durante los escenarios hipovolémicos, tales como el trasplante, o shock, y (ii) Frío, que se presenta particularmente en trasplante hepático durante la preservación del órgano hasta que es injertado. Ambos mecanismos producen la activación de las células de Kupffer, edema en células endoteliales y hepatocitos, reducción de la fosforilación oxidativa, infiltración del tejido por células inflamatorias, producción de citoquinas y especies reactivas de oxígeno (ERO), el incremento de moléculas de adhesión y la activación de cascadas inmunológicas, además de la alteración de la homeostasis del calcio (Zhai et al., 2011; Li et al., 2015). Se produce así una combinación de mecanismos inmunológicos e inflamatorios que convierten al órgano trasplantado en uno inflamatorio aunque se encuentre en un ambiente estéril. La interrupción del flujo sanguíneo y los mecanismos mencionados anteriormente disminuyen la producción de ATP y, consecuentemente, la actividad de la bomba ($\text{Na}^+ \text{K}^+$)-ATP_{asa}, lo que lleva a aumento del sodio citosólico, edema de la membrana celular y desestabilización de la misma. Además, la Ca^{2+} -ATP_{asa} en la membrana del retículo endoplásmico también se ve afectada por la disminución de ATP y también se eleva en la mitocondria la permeabilidad de los poros de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTPs), lo que libera citocromo C desde la mitocondria al citosol, activando las caspasas y finalmente gatillando la apoptosis (Weigand et al., 2012).

Bajo estrés celular la desregulación del calcio favorece la unión de las proteasas a la xantina deshidrogenasa para formar xantina oxidasa, enzima que cataliza la transferencia de electrones al oxígeno para formar radical anión superóxido, una de las ERO. El hígado es el mayor depósito de xantina deshidrogenasa en el organismo, dando cuenta de una exacerbación de este fenómeno. Adicionalmente, la respuesta inmune produce ERO y recluta neutrófilos y linfocitos T CD4⁺. Los hepatocitos dañados activan el complemento y estimulan a las células de Kupffer que liberan TNF- α e IL-1 β que reclutan neutrófilos y linfocitos, produciendo más ERO y más daño hepatocelular. Aunque la isquemia causa un daño significativo al tejido y a las células, este daño es aún más severo durante la reperfusión debido a una compleja red de mecanismos tanto hepáticos como extra-hepáticos. La evidencia experimental indica que durante las primeras 2 horas después de iniciada la reperfusión, el principal evento es la activación de las células de Kupffer (Jaeschke & Farhood, 1991), a través de la activación del complemento y el reclutamiento de linfocitos T CD4

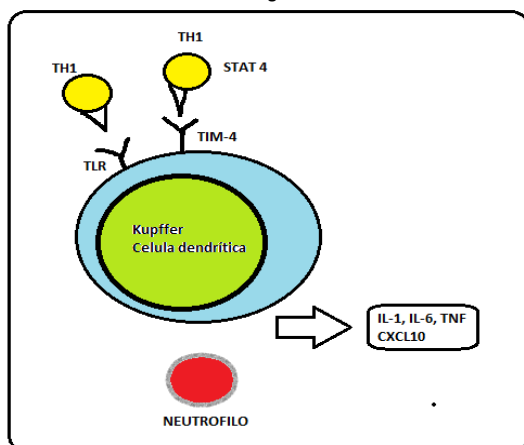
(Jaeschke, 2003; Fondevila et al., 2003). Esto lleva a la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que causan injuria en forma directa y estimulando la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α e interleucina 1 (Lentsch et al., 2000, Liu et al., 2001). Tanto las ERO como las citoquinas tienen un efecto citotóxico directo sobre las células endoteliales y los hepatocitos. TNF- α actúa como mediador de la respuesta hepática frente a la isquemia-reperfusión, induciendo la expresión de moléculas de adhesión sobre el endotelio vascular y la liberación de quimioquinas atrayentes de neutrófilos. El resultado final es el reclutamiento de neutrófilos, los cuales liberan ERO y proteasas que son responsables del estrés oxidativo inducido durante la fase tardía de la reperfusión (Jaeschke, 2000; Weiss, 1989). Es de interés señalar que durante la isquemia se produce una mayor expresión de NADPH oxidasa, enzima productora de ERO, efecto que se ve exacerbado en presencia de esteatosis, que es un factor de riesgo para el daño hepático. Así, se ha comprobado que durante la reperfusión, aumentó el número de células positivas para p47phox en el tejido hepático de ratas sometidas a isquemia-reperfusión en presencia de esteatosis hepática. Pero la administración de apocinina, inhibidor de la NADPH oxidasa, mejoró la tasa de sobrevivencia, el área necrótica y la concentración de 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina, TNF- α e IL-6 (Kimura et al., 2016).

2.2 Inmunología del Daño por Isquemia-Reperfusión:

En respuesta al daño tisular se activa el sistema centinela innato de receptores inmunes que está constituido por cuatro partes: receptores Toll-Like (TLRs), receptores de lecitina tipo C, receptores de genes inducidos por ácido retinoico, y receptores NOD-like. Estos receptores se encuentran en macrófagos y células de Kupffer y activan varios genes relacionados con la respuesta inflamatoria. Los TLRs se componen de 13 familias, que se expresan en la superficie celular, excepto los receptores TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 que se encuentran en el retículo endoplásmico. Luego de la unión con sus ligandos se produce la activación de varios factores transcripcionales como el factor nuclear kappaB (NF- κ B), proteína activadora 1 (AP-1) y factores regulados por interferón que actúan en conjunto para producir la expresión de genes que producen proteínas inflamatorias y citoquinas (Akira & Takeda, 2004)(Fig. 1).

Se ha observado además que la inhibición de la respuesta inmune con Tacrolimus ha disminuido el daño celular post-IR asociado a células T, y además se ha observado que ratones Knockout CD28 muestran menor daño celular hepático. También los linfocitos T helper están asociados a este mecanismo, por ejemplo ratones Knockout IL-17 helper presentan menor daño por IR y menor acumulación de neutrófilos en los tejidos (Kono et al., 2011).

Figura 1.



Inmunología del Daño por Isquemia-Reperfusión.

Otras proteínas receptoras de membrana se han relacionado recientemente a daño por isquemia-reperfusión. La estimulación de las células T produce el aumento de la expresión de receptores TIM-1 y de TIM-4 en células dendríticas y en células presentadoras de antígenos. El uso de anticuerpos monoclonales contra TIM 1 ha disminuido el daño celular hepático y la infiltración leucocitaria (Li et al., 2015).

3) PROTECCIÓN CONVENCIONAL FRENTE AL DAÑO POR ISQUEMIA REPERFUSIÓN EN TRASPLANTE.

3.1 Preacondicionamiento Hepático Mediante Perfusión:

Debido a que aproximadamente el 60% de órganos debe ser descartado a causa del enorme daño por isquemia-reperfusión en donantes con muerte cardíaca (Wherteim et al., 2011), para mejorar la viabilidad de los órganos se ha utilizado estrategias basadas en la disminución del período de enfriamiento y calentamiento durante la cirugía. Además se utiliza la oxigenación con membrana extracorpórea instaurada después de la parada cardíaca y antes de extraer el órgano. Esto permite restablecer el flujo de sangre oxigenada en los órganos abdominales (García-Vaidecasas et al., 1998). La solución de perfusión puede administrarse a diferentes temperaturas. La perfusión normotérmica he demostrado mejores resultados comparados con el almacenamiento hipotérmico habitual. La perfusión hipotérmica reduce el metabolismo celular, y confiere a los injertos el beneficio asociado a la reducción de la adhesión plaquetaria, mejora del flujo biliar y el retorno a los niveles basales de ATP y glutatión. A su vez, la perfusión fría limita el tiempo de almacenamiento del órgano debido al incremento de la resistencia vascular y daño al endotelio sinusoidal, y al retículo endoplásmico (Monbaliu & Brassil, 2010). Por otra parte la oxigenación con membrana extracorpórea se puede instaurar también ex vivo mediante un dispositivo

de perfusión, ofreciendo la posibilidad de mantener la circulación, preservar la microcirculación, entregar micronutrientes y eliminar desechos. Pero además, se puede utilizar la administración de citoprotectores e inmunomoduladores, existiendo la posibilidad de evaluar la viabilidad del órgano y extender el período de almacenamiento (Minor et al., 2006).

3.2 Preacondicionamiento Farmacológico frente al Daño Hepático por Isquemia-Reperfusión:

Se han desarrollado varios fármacos para proteger al hígado del daño por isquemia-reperfusión, confirmando lo observado experimentalmente (Tabla 1).

3.2.1 Antiinflamatorios

Glucocorticoides. Se ha administrado metilprednisolona a donantes de hígado con muerte cerebral la cual disminuye los niveles séricos de IL-2, IL-6, CCL2, TNF- α y CXCL10; además se comprobó disminución del secuestro de macrófagos CD68, de la expresión del complejo de histocompatibilidad mayor tipo II, de la superfamilia del ligando de TNF- α , de CXCL10 y las moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) en el injerto (Kotsch et al., 2008). De esta manera se puede mejorar el daño por IR en el donante lo que incide directamente con la posterior tasa de rechazo del injerto.

Timoglobulina. Otra molécula utilizada es la timoglobulina en la fase anhepática que es cuando el injerto no es colocado aún al receptor, este efecto se da al bloquear la cascada de adhesión, disminución de la β -integrina y la depleción de CD4+ activados que son parte de la cascada de IR hepática (Boguetti et al., 2005). Se debe hacer notar que NF- κ B es un potente factor de transcripción que procesos de la respuesta inmune, AKT lo inhibe. NF- κ B activa una respuesta inflamatoria capaz de dañar a las células hepáticas durante la IR, promoviendo el desarrollo de moléculas de adhesión, la extravasación y desgranulación de neutrófilos, y la producción de TNF- α (Yoshidome et al., 1999). Por otra parte, la citoquina antiinflamatoria IL-10 atenúa esta respuesta inflamatoria inhibiendo la transcripción de NF- κ B.

3.2.2 Antiapoptóticos

Inhibidores de las caspasas. La vía de las caspasas es la vía efectora final de la injuria que conduce a la producción de apoptosis. Se ha administrado por vía endovenosa el inhibidor de la caspasa IDN-6556 a pacientes, además de administrarse en la solución de mantenimiento, lo que disminuye la muerte de los neutrófilos y disminuye la respuesta inflamatoria local (Alvarado-Kristensson et al., 2004). Caspasa 9 es un iniciador de la cisteína proteasa involucrado en la apoptosis que se activa por citocromo C liberado por la mitocondria durante el daño por isquemia-

reperfusión. AKT inhibe a caspasa 9 fosforilando el residuo GSK-3 β participa en varios procesos, tales como la regulación del ciclo celular, factores de transcripción y síntesis de proteínas, durante el daño por isquemia-reperfusión hepático. GSK-3 β es la responsable de la apertura de los poros mitocondriales, activación de caspasa y apoptosis. AKT regula GSK-3 β inhibiéndola. La inhibición de GSK-3 β estimula la producción de ATP en la mitocondria hepática. Se han desarrollado varios agentes farmacológicos que fosforilan AKT e inhiben GSK-3 β (Gomez et al., 2008).

BAD es una proteína proapoptótica, antagonista de Bcl2 que en la célula normal forma un complejo con Bcl-xl inhibiendo su efecto de antiapoptosis. Cuando se activa AKT, BAD se fosforila impidiendo que Bcl-xl libere citocromo desde la mitocondria. La importancia de Bcl-xl en la supervivencia de los hepatocitos ha sido demostrada en ratones Bcl-xl knockout, que sufren apoptosis de los hepatocitos y fibrosis hepática. Usando agentes que fosforilen AKT y posteriormente BAD se puede limitar el daño producido por las caspasas. (Honda et al., 2009)

La sintasa de óxido nítrico produce óxido nítrico a partir de L-arginina. Las isoformas endotelial (eNOS) e inducible (iNOS) de esta enzima tienen distintos roles en la protección del hepatocito durante daño por isquemia-reperfusión. eNOS se expresa constitutivamente en las células endoteliales de arterias y venas; mientras que iNOS adquiere relevancia frente al aumento de ERO. El óxido nítrico es un importante modulador de la vasoregulación, ejerciendo un efecto protector de la microcirculación en la fase temprana del daño por isquemia-reperfusión. No se

Ser-196.

conoce el mecanismo en su totalidad pero es claro su potencial como mitigador del daño por isquemia-reperfusión en cirugía de trasplante de hígado. (Hsu, C. M., Wang, J. S. et al 2002)

El factor de transcripción Forkhead box protein O1 (FoxO1) es parte de los factores Forkhead, que producen la expresión de los genes proapoptosis BIM y Fas. AKT inhibe FoxO1 y previene la apoptosis, bloqueando la transcripción de estos genes, la melatonina produce activación de AKT y es una posible medida terapéutica contra el daño por isquemia-reperfusión.

3.2.3 Inhibidores de Autofagia

Melatonina. mTOR son serina /treonina quinasas cascada abajo de AKT cuyo principal efecto es la regulación de la autofagia, que es un proceso mediante el cual los ácidos grasos y los aminoácidos son empacados en fagosomas y posteriormente fusionados con lisosomas para el reciclado y producción de ATP. La isquemia-reperfusión causa activación de la autofagia llevando así al daño de los hepatocitos. mTOR disminuye la autofagia, a través de la melatonina, e inhibe NF- κ B, protegiendo al hígado en la fase tardía del daño por isquemia-reperfusión (Kang et al., 2014). Además, en el caso de terapias específicas, se ha comprobado que el pretratamiento con melatonina exacerba el efecto terapéutico de mitocondrias exógenas contra el daño hepático causado por isquemia-reperfusión en la rata, especialmente por un mecanismo de supresión de la permeabilidad del mPTP (Chen et al., 2016).

Tabla 1.

Referencia	Molécula	Mecanismo	Experimento
Nakamura et al., 2017	Resveratrol	↑Sirtuin 1	↓ Infiltración Leucocitaria ↓ Citoquinas Proinflamatorias
Jian Sun et al., 2017	Monóxido de carbono	↓HMGB1 ↑Sirtuin 1	↓ Aminotransferasas ↓ Necrosis Histológica ↓ Citoquinas Proinflamatorias
Hassan-Khabar et al., 2008	Resveratrol	↑Superóxido dismutasa ↑Catalasa ↑Glutatión Reductasa	↓ Aminotransferasas ↓ Necrosis Histológica
Wu et al., 2017	Quercetina	↓MAPK/ERK/NF- KB	↓ Aminotransferasas ↓ Necrosis Histológica ↓ Marcadores de Apoptosis ↓ Autofagia

Atef et al., 2017	Quercetina	↑ Hemoxigenasa 1	↓ Aminotransferasas ↓ Necrosis Histológica ↓ iNOS ↓ eNOS
Wag et al., 2018	Curcumina	↓ MAPK/ERK/NF- KB ↓ TLR4	↓ Aminotransferasas ↓ Marcadores de Apoptosis ↓ Citoquinas Proinflamatorias
Mousavian et al., 2011	Curcumina	↓ Inflammation	↓ Necrosis Histológica
Gracia-Sancho et al., 2013	Simvastatina	↓ Reperusión caliente	↓ Vacuolización Hepatocelular
Wang et al., 2014	N-acetilcisteína	↓ Autofagia y apoptosis	↓ Citoquinas Proinflamatorias
Benko et al., 2010	Glicina	↓ HIF-1 α	↓ Aminotransferasas
Genovés et al., 2014	Pentoxifilina	↓ TNF- α	↓ Malondialdehído
Chen et al., 2016	Melatonina	↓ apertura de mPTP	Exogenous mitochondria
Nakamura et al., 2017	Resveratrol	↑ Sirtuin 1	↓ Infiltración Leucocitaria ↓ Citoquinas Proinflamatorias
Jian Sun et al., 2017	Monóxido de carbono	↓ HMGB1	↓ Aminotransferasas
		↑ Sirtuin 1	↓ Necrosis Histológica ↓ Citoquinas Proinflamatorias
Hassan-Khabar et al., 2008	Resveratrol	↑ Superóxido dismutasa ↑ Catalasa ↑ Glutación Reductasa	↓ Aminotransferasas ↓ Necrosis Histológica
Wu et al., 2017	Quercetina	↓ MAPK/ERK/NF- KB	↓ Aminotransferasas ↓ Necrosis Histológica ↓ Marcadores de Apoptosis ↓ Autofagia
Atef et al., 2017	Quercetina	↑ Hemoxigenasa 1	↓ Aminotransferasas ↓ Necrosis Histológica ↓ iNOS ↓ eNOS
Wag et al., 2018	Curcumina	↓ MAPK/ERK/NF- KB ↓ TLR4	↓ Aminotransferasas ↓ Marcadores de Apoptosis ↓ Citoquinas Proinflamatorias
Mousavian et al., 2011	Curcumina	↓ Inflammation	↓ Necrosis Histológica
Gracia-Sancho et al., 2013	Simvastatina	↓ Reperusión caliente	↓ Vacuolización Hepatocelular
Wang et al., 2014	N-acetilcisteína	↓ Autofagia y apoptosis	↓ Citoquinas Proinflamatorias
Benko et al., 2010	Glicina	↓ HIF-1 α	↓ Aminotransferasas
Genovés et al., 2014	Pentoxifilina	↓ TNF- α	↓ Malondialdehído

Chen et al., 2016	Melatonina	↓ apertura de mPTP	Exogenous mitochondria
Nakamura et al., 2017	Resveratrol	↑Sirtuin 1	↓ Infiltración Leucocitaria
			↓ Citoquinas Proinflamatorias
Jian Sun et al., 2017	Monóxido de carbono	↓HMGB1	↓ Aminotransferasas
		↑Sirtuin 1	↓ Necrosis Histológica
			↓ Citoquinas Proinflamatorias
Hassan-Khabar et al., 2008	Resveratrol	↑Superóxido dismutasa	↓ Aminotransferasas
		↑Catalasa	↓ Necrosis Histológica
		↑Glutación Reductasa	
Wu et al., 2017	Quercetina	↓MAPK/ERK/NF- KB	↓ Aminotransferasas
			↓ Necrosis Histológica
			↓ Marcadores de Apoptosis
			↓ Autofagia
Atef et al., 2017	Quercetina	↑Hemoxygenasa 1	↓ Aminotransferasas
			↓ Necrosis Histológica
			↓ iNOS
			↓ eNOS
Wag et al., 2018	Curcumina	↓MAPK/ERK/NF- KB	↓ Aminotransferasas
		↓TLR4	↓ Marcadores de Apoptosis
			↓ Citoquinas Proinflamatorias
Mousavian et al., 2011	Curcumina	↓Inflammation	↓ Necrosis Histológica
Gracia-Sancho et al., 2013	Simvastatina	↓ Reperfusión caliente	↓ Vacuolización Hepatocelular
Wang et al., 2014	N-acetilcisteína	↓ Autofagia y apoptosis	↓ Citoquinas Proinflamatorias
Benko et al., 2010	Glicina	↓ HIF-1α	↓ Aminotransferasas
Genovés et al., 2014	Pentoxifilina	↓ TNF-α	↓ Malondialdehído
Chen et al., 2016	Melatonina	↓ apertura de mPTP	Exogenous mitochondria

Tratamiento farmacológico del daño por Isquemia-Reperfusión con diversas moléculas.

4) ANTIOXIDANTES COMO HEPATOPROTECTORES FRENTE AL DAÑO HEPÁTICO POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN.

Debido a que la isquemia-reperfusión provoca injuria mediada por estrés oxidativo, resulta razonable el uso de antioxidantes como hepatoprotectores. Se han descrito varias moléculas con actividad antioxidante y protectora frente al daño por isquemia reperfusión. Varias de ellas de gran disponibilidad, sin efectos adversos demostrados en las dosis recomendadas y con muchos efectos terapéuticos y reguladores (Soleas et al., 1997). A continuación y a modo de ejemplo para fundamentar este paradigma, se

hará referencia a estudios recientes acerca de 2 moléculas antioxidantes con comprobado efecto hepatoprotector: berberina y resveratrol.

4.1 Berberina:

La berberina (C₂₀H₁₉NO₅, BBR), es un alcaloide de la isoquinolina aislado de las plantas de la familia Berberis como coptidis rhizome y cortex phellodendri, entre otras. Previamente se ha reportado una multitud de efectos biológicos como antidiarreicos, antiinflamatorios, hipoglucemiantes, antihipertensivos y actividad antitumoral (Derosa & Maffioli, 2014). Recientemente, este alcaloide ha despertado mucho interés como agente

atenuante de daño por isquemia-reperusión en diversos órganos, mediante varios mecanismos, incluyendo la eliminación de las EROs, detención del ciclo celular, entre otros. Se demostró que la berberina previene la apoptosis celular inhibiendo Sirt1 y acetilando FoxO1/3a (Lin et al., 2017). Los compuestos polifenólicos presentes en la raíz de berberina son antioxidantes importantes. Estos compuestos, especialmente los flavonoides tienen un efecto protector en el hígado contra el daño causado por los radicales libres y las toxinas (Taheri et al., 2012). Hermenean et al., 2012 estudiaron el efecto hepatoprotector de berberina en ratas con hepatotoxicidad inducida por tetracloruro de carbono. En los animales que la recibieron, los niveles de ALT, AST, gamma glutamil transferasa, bilirrubina directa, y malondialdehído se redujeron. Por otro lado, la cantidad de glutatión, junto con las actividades de superóxido dismutasa, catalasa, y glutatión peroxidasa se incrementaron, confirmando su efecto hepatoprotector.

4.2 Resveratrol:

El resveratrol (trans-3,4,9,5-trihidroxisilbeno) es un compuesto polifenólico natural que se encuentra en casi 300 plantas comestibles, tales como uva, maní o cereza y que fue aislado del *Polygonum cuspidatum* en 1963 (Baur & Sinclair, 2006). Es una fitoalexina y ha demostrado actividad antitumoral, antiedad, y antiinflamatoria (Tabla 2).

Tabla 2.

estudios in vitro		
autor	resultado principal	
Godichaud (29)	↑ señalización PDGF	
Nah (30)	↑ GSH intracelular, proliferación celular, apoptosis	
estudios in vivo		
autor	módulo	resultado
Wu (32)	trasplante hepático ortotópico en ratas	(↑)sobrevida
Wu (33)	trasplante hepático ortotópico en ratas	(↑)sobrevida
Gedik (34)	ratas Sprague-Dawley	(↓)malondialdehído, (↓)superóxido dismutasa, (↓)catalasa, (↓)cambios histológicos
Hassan (35)	ratas Sprague-Dawley	(↓) ALT, (↓) AST, (↓) catalasa
Lodovici (36)	ratas Fischer	(↓) SOD, (↓) GSH/GSSG
Plin (37)	ratas Wistar	(↓) peroxidación lipídica (↓) actividad de la cadena respiratoria (↓) apoptosis
Kirimlioglu (38)	Hepatectomía parcial ratas Wistar	(↓) peroxidación lipídica (↓) GSH
Zhang (28)	I/R ratas Wistar	(↓) HIF, (↓) VEGF

Resumen de estudios realizados con Resveratrol

4.2.1 Estudios in vitro

Existen estudios que demuestran que resveratrol inhibe la activación de NF-κB inducida por TLR4. (He et al., 2016). (Zhang et al., 2014) Demostró que resveratrol protege al hígado del daño por isquemia-reperusión suprimiendo HIF-1α y VEGF, e inhibe la apoptosis mediante una regulación negativa de la vía de las caspasas 3 y 8. Además inhibe la vía del receptor PDGF, inactivando éste, y reduce también la síntesis de ADN, a través del bloqueo de la quinasa dependiente de fosfatidilinositol, y por lo tanto de la vía PI3K/AKT. (Godichaud et al., 2006)

Nah et al., 2005 demostraron que resveratrol protege a la línea celular HepG2 de los efectos oxidativos del etanol y el peróxido de hidrógeno, aumenta el glutatión intracelular, permite la proliferación celular y disminuye los niveles de malondialdehído, EROs, apoptosis y muerte celular. Al mismo tiempo, el pretratamiento incrementa los niveles de catalasa, superóxido dismutasa glutatión peroxidasa, NADPH oxidasa y glutatión reductasa. (Rubiolo et al., 2008)

4.2.2 Estudios in vivo

Se han descrito efectos del resveratrol como antioxidante y su papel en varios escenarios clínicos como trasplante y cáncer. Se sometió a ratas Sprague-Dawley y Wistar a trasplante ortotópico, y a diferentes dosis de resveratrol en los días anteriores. Se observó incremento en el período de supervivencia y disminución de la severidad del rechazo del injerto en los que recibieron precondicionamiento con resveratrol comparado con aquellas que no lo recibieron. (Wu et al., 2006). Se ha asociado además resveratrol a la quimioterapia convencional, mostrando mejores resultados que si se administra sola (Wu et al., 2005)

Se ha probado su eficacia en la isquemia producida en modelos murino de isquemia reperusión con clampeo del pedículo vascular, (Gedik et al., 2008) y la disminución subsecuente de los niveles de malondialdehído y el incremento en los niveles superóxido dismutasa, catalasa y de glutatión reducido.

También, resveratrol tendría utilidad en el período post-isquemia, como se demuestra en el hecho que se administró en un rango entre 0.02 y 0.2 mg/kg disminuyendo sensiblemente los niveles de aminotransferasas, IL-1b e IL-6 en el plasma comparado con el grupo al que se le administró un vehículo (Hassan-Khabbar et al., 2010)

La actividad antioxidante del resveratrol a través del mecanismo enzimático se ve objetivada en el trabajo de (Lodovici et al., 2011) en el que se administró el polifenol por 14 días en un modelo de injuria hepática química que mostró reducción de la actividad de xantina oxidasa, restauración de la relación GSH/GSSG y además la capacidad de inhibir la apoptosis que es la vía final del

daño por IR. Plin et al. (2005) investigó el efecto de resveratrol en la prevención del daño hepático causado por la preservación seguida de reperfusión caliente. Se observó que ejerce un efecto directo de protección contra el daño mitocondrial, mejora la cadena respiratoria e impide la apertura de los poros de transición, permitiendo la producción de ATP y limitando además varias vías de señalización que terminan en apoptosis celular. En otro estudio publicado por (Kirimlioglu et al., 2008) se compararon los efectos de resveratrol y melatonina después de una hepatectomía parcial de un 70%, ambas moléculas mitigaron el daño por estrés oxidativo, la apoptosis y la disminución de la proliferación celular. Respecto a la melatonina, resveratrol mostró mejores índices de protección y mejor efecto antioxidante en los hepatocitos. Se han realizado estudios con resveratrol en pacientes, sobretodo en el ámbito de la esteatohepatitis no alcohólica con resultados no concluyentes. Sin embargo, se puede rescatar la inocuidad de la molécula y la posibilidad de asociación con otros fármacos, lo que podría optimizar su efecto.

Los estudios experimentales con polifenoles como agentes farmacológicos hepatoprotectores tienen limitaciones para ser extrapolados al tratamiento in vivo de los pacientes. Esto obedece a que faltan estudios de farmacocinética, biodisponibilidad, dosis que no genere efectos adversos, entre otros.

5) PROPUESTA DE INVESTIGACIÓN

A la vista de la información presentada sobre el uso de dos moléculas y su rol potencial como mitigadores de la injuria por isquemia reperfusión hepática y consecuentemente en trasplante; proponemos el uso de estas, en un modelo de trasplante hepático ortotópico murino desarrollado con éxito en varios centros mundiales, como precondicionamiento (Limmer & Calne, 1981). El trasplante ortotópico consiste en la colocación del nuevo órgano en el mismo sitio anatómico del que fue removido el antiguo previamente. Para esto se ha descrito una técnica especial de anastomosis vascular, mediante cuffs, que ha mejorado los tiempos. Después de las correspondientes anastomosis vasculares, sigue un período de reperfusión e injuria que hemos descrito más arriba, la que se medirá experimentalmente, con las técnicas de laboratorio habituales, que reflejan los marcadores de estrés oxidativo, frente a los atenuadores relatados como precondicionantes en dos grupos experimentales, tratados y no. Se describirá también el perfil genético inflamatorio expresado y su magnitud mediante técnicas de qPCR.

6) CONCLUSIÓN

Los factores celulares e inmunológicos que intervienen en el daño por isquemia-reperfusión en trasplante se han

descrito exhaustivamente y existe abundante información que sustenta un mecanismo de daño en que el estrés oxidativo tiene una contribución importante. De esta manera, junto con producir un daño directo a las biomoléculas, las EROs pueden gatillar además, cascadas fisiopatológicas deletéreas para la estructura y función hepatocelular, tales como inflamación y apoptosis, entre otras. Por lo tanto, resulta razonable plantear un paradigma de hepatoprotección basado en la administración de moléculas antioxidantes. En esta línea, el resveratrol y la berberina son compuestos que se encuentran en estudio actualmente con actividad demostrada como hepatoprotectores, su efecto como mitigadores del daño por IR podría proyectarse en un futuro y por ejemplo podrían añadirse a las soluciones de mantenimiento perfundidas en la fase anhepática del trasplante. De esta manera, se podría contribuir a incrementar la información sobre los potenciales efectos beneficiosos de estas moléculas, para llegar a asignarles un papel farmacológico en mejorar la viabilidad y la función del injerto en un trasplante hepático.

REFERENCIAS:

- Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Pollard S. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of Hepatology*. 2012; 57(3): 675-688.
- Akira S, & Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nature reviews immunology*. 2004; 4(7): 499-511.
- Alvarado-Kristensson M, Melander F, Leandersson K, Rönstrand L, Wernstedt C, Andersson T. (2004). p38-MAPK signals survival by phosphorylation of caspase-8 and caspase-3 in human neutrophils. *Journal of Experimental Medicine*, 199(4), 449-458.
- Atef, Y., El-Fayoumi, H. M., Abdel-Mottaleb, Y., & Mahmoud, M. F. Quercetin and tin protoporphyrin attenuate hepatic ischemia reperfusion injury: role of HO-1. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2017; 390(9): 871-881.
- Baur J A, & Sinclair D A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2005; 5(6): 493-506.
- Benko T, Frede S, Gu Y, Best J, Baba HA, Schlaak JF, de Groot H, Fandrey J, Rauen U. Glycine pretreatment ameliorates liver injury after partial hepatectomy in the rat. *J Invest Surg*. 2010; 23(1):12-20.
- Bogetti D, Sankary HN, Jarzembowski TM, Manzelli A, Knight PS, Thielke J, Chejfec G, Cotler S, Oberholzer J, Testa G, & Benedetti E. Thymoglobulin induction protects liver allografts from ischemia/reperfusion injury. *Clinical Transplant*. 2005; 19:507-511.
- Chen HH, Chen YT, Yang CC, Chen KH, Sung PH, Chiang HJ, Chen CH, Chua S, Chung SY, Chen YL, Huang TH, Kao GS, Chen SY, Lee MS, Yip HK. Melatonin pretreatment enhances the therapeutic effects of exogenous mitochondria against hepatic ischemia-reperfusion injury in rats through suppression of mitochondrial permeability transition. *J Pineal Res*. 2016; 61(1):52-68.
- Derosa G, & Maffioli P. Alkaloids in the nature: pharmacological applications in clinical practice of berberine and mate tea. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2014; 14(2): 200-206.

- Fondevila C, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. Hepatic ischemia/reperfusion injury—a fresh look. *Experimental Molecular Pathology* 2003;74(2):86-93.
- García-Vaidecasas J C, Tabet J, Valero R, Taurá P, Rull R, García F, López-Boado M A. Liver conditioning after cardiac arrest: the use of normothermic recirculation in an experimental animal model. *Transplant international*. 1998; 11(6): 424-432.
- Gedik E, Girgin S, Ozturk H, Obay BD, Ozturk H, & Buyukbayram H. Resveratrol attenuates oxidative stress and histological alterations induced by liver ischemia/reperfusion in rats. *World Journal of Gastroenterology*. 2008; 14: 7101–6.
- Genovés P, García D, Cejalvo D, Martín A, Zaragoza C, Toledo AH, Toledo-Pereyra LH, Lloris-Carsi JM. Pentoxifylline in liver ischemia and reperfusion. *J Invest Surg*. 2014; 27(2):114-24.
- Godichaud S, Si-Tayeb K, Augé N, Desmoulière A, Balabaud C, Payrastré B, Nègre-Salvayre A, & Rosenbaum J. The grape-derived polyphenol resveratrol differentially affects epidermal and platelet-derived growth factor signaling in human liver myofibroblasts. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2006; 38: 629–37.
- Gomez L, Paillard M, Thibault H, Derumeaux G, & Ovize M. Inhibition of GSK3 β by postconditioning is required to prevent opening of the mitochondrial permeability transition pore during reperfusion. *Circulation*. 2008; 117(21): 2761-2768.
- Gracia-Sancho J, García-Calderó H, Hide D, Marrone G, Guixé-Muntet S, Peralta C, García-Pagán JC, Abralde JG, Bosch J. Simvastatin maintains function and viability of steatotic rat livers procured for transplantation. *J Hepatol*. 2013;58(6):1140-6.
- Guo X, Liu G, & Zhang X. Meta-analysis of ischemic preconditioning (IP) on postoperative outcomes after liver resections. *Medicine*. 2017; 96(48).
- Hassan-Khabbar, S., Cottart, C. H., Wendum, D., Vibert, F., Clot, J. P., Savouret, J. F., ... & Nivet-Antoine, V. Posts ischemic treatment by trans-resveratrol in rat liver ischemia-reperfusion: a possible strategy in liver surgery. *Liver Transplantation*. 2008; 14:4, 451-459.
- Hassan-Khabbar S, Vamy M, Cottart CH, Wendum D, Vibert F, Savouret JF, Théron P, Clot JP, Waligora AJ, & Nivet-Antoine V. Protective effect of post-ischemic treatment with trans-resveratrol on cytokine production and neutrophil recruitment by rat liver. *Biochimie*. 2010; 92: 405–10.
- He D, Guo Z, Pu J L, Zheng D F, Wei X F, Liu R & Wu Z J. Resveratrol preconditioning protects hepatocytes against hepatic ischemia reperfusion injury via toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B signaling pathway in vitro and in vivo. *International immunopharmacology*. 2016; 35: 201-209.
- Hermenean A, Popescu C, Ardelean A, Stan M, Hadaruga N, Mihali C V & Dinischiotu A. Hepatoprotective effects of Berberis vulgaris L. extract/ β cyclodextrin on carbon tetrachloride-induced acute toxicity in mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012; 13(7): 9014-9034.
- Honda K, Tohyama T, Kotegawa H, Kojima Y, Kushihata F, Watanabe J, & Kobayashi N. Protective effect of adeno-mediated human Bcl-xL gene transfer to the mouse liver in a partial ischemia/reperfusion model. *Journal of Surgical Research*. 2009; 157(1): e107-e116.
- Hsu C M, Wang J S, Liu C H, & Chen L. W. Kupffer cells protect liver from ischemia-reperfusion injury by an inducible nitric oxide synthase-dependent mechanism. *Shock*. 2002; 17(4): 280-285.
- Jaeschke H, Farhood A. Neutrophil and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver. *American Journal of Physiology* 1991;260(3 Pt 1):G355–G362.
- Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury. *Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2000;15(7):718-724.
- Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *American Journal of Physiology Gastrointestinal Liver Physiology* 2003;284(1):G15–G26.
- Kang J W, Cho H I, & Lee, S. M. Melatonin inhibits mTOR-dependent autophagy during liver ischemia/reperfusion. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2014; 33(1): 23-36.
- Kimura K, Shirabe K, Yoshizumi T, Takeishi K, Itoh S, Harimoto N, Ikegami T, Uchiyama H, Okano S, Maehara Y. Ischemia-Reperfusion Injury in Fatty Liver Is Mediated by Activated NADPH Oxidase 2 in Rats. *Transplantation*. 2016;100(4):791-800.
- Kirimlioglu H, Ecevit A, Yilmaz S, Kirimlioglu V, & Karabulut. Effect of resveratrol and melatonin on oxidative stress enzymes, regeneration, and hepatocyte ultrastructure in rats subjected to 70% partial hepatectomy. *Transplantation Proceedings*. 2008; 40: 285-289.
- Kono H, Fujii H, Ogiku M, Hosomura N, Amemiya H, Tsuchiya M, & Hara M. Role of IL-17A in neutrophil recruitment and hepatic injury after warm ischemia-reperfusion mice. *The Journal of Immunology*. 2011; 187(9): 4818-4825.
- Kotsch K, Ulrich F, Reutzel-Selke A, Pascher A, Faber W, Warnick P, Hoffman S, Francuski M, Kunert C, Kuecuk O, Schumacher G, Wesslau C, Lun A, Kohler S, Weiss S, Tullius SG, Neuhaus P, & Pratschke J. Methylprednisolone therapy in deceased donors reduces inflammation in the donor liver and improves outcome after liver transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Annals of Surgery*. 2008; 248:1042–1050.
- Lentsch A B, Kato A, Yoshidome H, McMasters K M, & Edwards M J. Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology*. 2000; 32(2): 169-173.
- Li J, Li R J, Lv G Y, & Liu H Q. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015; 19(11): 2036-2047.
- Li J, Zhao X, Liu X, & Liu H. Disruption of TIM-4 in dendritic cell ameliorates hepatic warm IR injury through the induction of regulatory T cells. *Molecular immunology*. 2015; 66(2): 117-125.
- Limmer, J., & Calne, R. Y. A simplified technique for orthotopic liver transplantation in the rat using a cuff technique for portal vein and infrahepatic vena cava anastomoses. *European Surgical Research*. 1981; 13(3): 236-242.
- Lin Y, Sheng M, Weng Y, Xu R, Lu N, Du H, & Yu W. Berberine protects against ischemia/reperfusion injury after orthotopic liver transplantation via activating Sirt1/FoxO3 α induced autophagy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017; 483(2): 885-891.
- Liu TZ, Lee KT, Chern CL, Cheng JT, Stern A, Tsai LY. Free radical-triggered hepatic injury of experimental obstructive jaundice of rats involves overproduction of proinflammatory cytokines and enhanced activation of nuclear factor kappaB. *Annals of Clinical Laboratory Science* 2001;31(4):383-390.
- Lodovici M, Bigagli E, Luceri C, Manni EM, & Zaid M. Protective effect of resveratrol against oxidation stress induced by 2-nitropropane in rat liver. *Pharmacology*. 2011; 2: 127.
- Minor T, Manekeller S, Sioutis M, & Dombrowski F. (2006). Endoplasmic and vascular surface activation during organ preservation: refining upon the benefits of machine perfusion. *American Journal of Transplantation*. 2006; 6(6): 1355-1366.
- Monbaliu D, & Brassil J. Machine perfusion of the liver: past, present and future. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2010; 15(2): 160-166.
- Moussavian, M. R., Scheuer, C., Schmidt, M., Kollmar, O., Wagner, M., von Heesen, M., ... & Menger, M. D. Multidrug donor preconditioning prevents cold liver preservation and reperfusion injury. *Langenbeck's archives of surgery*. 2011;396(2): 231-241.

- Nakamura, K., Kageyama, S., Ke, B., Fujii, T., Sosa, R. A., Reed, E. F., ... & Kupiec-Weglinski, J. W. Sirtuin 1 Attenuates Inflammation and Hepatocellular Damage in Liver Transplant Ischemia-Reperfusion: From Mouse-to-Human. *Liver Transplantation*. 2017.
- Nah H Y, Lee W S, Joo Y E, Kim H S, Choi S K, Rew J S & Shin B A. Resveratrol protects HepG2 and Chang liver cells from oxidative stress. *Chonnam Medical Journal*. 2005; 41(3): 243-252.
- Plin C, Tillement J P, Berdeaux A, & Morin D. Resveratrol protects against cold ischemia-warm reoxygenation-induced damages to mitochondria and cells in rat liver. *European Journal of Pharmacology*. 2005; 528(1): 162-168.
- Rubiolo JA, Mithieux G, & Vega FV. Resveratrol protects primary rat hepatocytes against oxidative stress damage: Activation of the Nrf2 transcription factor and augmented activities of antioxidant enzymes. *European Journal of Pharmacology*. 2008; 591: 66-72.
- Soleas G J, Diamandis E P, & Goldberg D M. Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 1997; 11: 287-313.
- Sun, J., Guo, E., Yang, J., Yang, Y., Liu, S., Hu, J., ... & Liu, A. Carbon monoxide ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury via sirtuin 1-mediated deacetylation of high-mobility group box 1 in rats. *Liver Transplantation*. 2017; 23:4, 510-526.
- Taheri S, Zarei A, Ashtiyani S C, Rezaei A, & Zaheiri S. Evaluation of the effects of hydroalcoholic extract of *Berberis vulgaris* root on the activity of liver enzymes in male hypercholesterolemic rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2012; 2:3: 153.
- Wang C, Chen K, Xia Y, Dai W, Wang F, Shen M, Cheng P1, Wang J, Lu J, Zhang Y, Yang J, Zhu R, Zhang H, Li J, Zheng Y, Zhou Y, Guo C. N-acetylcysteine attenuates ischemia-reperfusion-induced apoptosis and autophagy in mouse liver via regulation of the ROS/JNK/Bcl-2 pathway. *PLoS One*. 2014; 9(9):e108855.
- Wang, L., Li, N., Lin, D., & Zang, Y. Curcumin protects against hepatic ischemia/reperfusion induced injury through inhibiting TLR4/NF-κB pathway. *Oncotarget*. 2017; 8(39): 65414.
- Weigand K, Brost S, Steinebrunner N, Büchler M, Schemmer P, & Müller M. Ischemia/Reperfusion injury in liver surgery and transplantation: pathophysiology. *HPB Surgery*. 2012.
- Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *New England Journal of Medicine* 1989;320(6):365-376.
- Wertheim J A, Petrowsky H, Saab S, Kupiec-Weglinski J W, & Busuttil R W. (2011). Major challenges limiting liver transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation*. 2011; 11(9): 1773-1784.
- Wu, L., Zhang, Q., Dai, W., Li, S., Feng, J., Li, J., ... & Yu, Q. Quercetin Pretreatment Attenuates Hepatic Ischemia Reperfusion-Induced Apoptosis and Autophagy by Inhibiting ERK/NF-κB Pathway. *Gastroenterology research and practice*. 2017.
- Wu SL, Pan CE, Yu L, & Meng KW. Immunosuppression by combined use of cyclosporine and resveratrol in a rat liver transplantation model. *Transplantation Proceedings*. 2005; 37: 2354-9.
- Wu SL, Yu L, Pan CE, Jiao XY, Lv Y, Fu J, & Meng KW. Apoptosis of lymphocytes in allograft in a rat liver transplantation model induced by resveratrol. *Pharmacological Research*. 2006; 54:19-23.
- Yoshidome H, Kato A, Edwards M J, & Lentsch A B. Interleukin-10 suppresses hepatic ischemia/reperfusion injury in mice: Implications of a central role for nuclear factor κB. *Hepatology*. 1999; 30(1): 203-208.
- Zhai Y, Busuttil R W, & Kupiec-Weglinski J W. Liver Ischemia and Reperfusion Injury: New Insights into Mechanisms of Innate-Adaptive Immune-Mediated Tissue Inflammation. *American Journal of Transplantation*. 2011; 11(8): 1563-1569.
- Zhang M, Li W, Yu L, & Wu S. The suppressive effect of resveratrol on HIF-1α and VEGF expression after warm ischemia and reperfusion in rat liver. *PLoS One*. 2014; 9(10): e109589.

ABSTRACT

The indication of liver transplantation in terminal liver disease caused by cirrhosis, tumors, hepatitis or chronic cholestasis, among others, contributes to generate a great demand for organs. This has widened the scenario of potential donors. However, it is estimated that around 60% of the organs have to be discarded because of the enormous damage caused by ischemia-reperfusion in donors with cardiac death. In fact, any liver destined to be transplanted will be subjected to a risk of damage by the inevitable ischemia-reperfusion, a process that leads to the activation of various deleterious pathophysiological cascades. One of the main mechanisms of damage is the generation of oxidative stress, since reactive oxygen species can activate pathways leading to pathological processes such as inflammation, apoptosis and necrosis. Therefore, it is reasonable to suggest that antioxidants exert a hepatoprotective effect against damage mediated by oxidative stress. The present review presents a description of some mechanisms of damage caused by ischemia-reperfusion, which could be attenuated when applying antioxidant substances that have shown efficacy in experimental models. Two antioxidant compounds are analyzed in terms of their protective properties of the liver against the damage that could suffer in liver transplantation: berberine and resveratrol. The objective of this study is to give support to the application of these antioxidants, or others, as potential hepatoprotective agents of an adjuvant therapy aimed to improve the viability and success of transplants of this organ in patients with terminal liver disease.

Keywords: Hepatic transplant, oxidative stress, ischemia-reperfusion, antioxidants, berberine, resveratrol

Rev. Farmacol. Chile (2018) 11 (1) 6-15

Received 23-03-2018; Revised 28-06-2018; Accepted 24-07-2018

IMPLEMENTACION DEL USO DE RITUXIMAB SUBCUTÁNEO PARA LINFOMA NO HODGKIN EN EL HOSPITAL DR. GUSTAVO FRICKE.

(Implementation of the use of subcutaneous rituximab for non-hodgkin lymphoma in hospital Dr. Gustavo Fricke).

Christine Rojas Hopkins¹, Paola Fossa², Andrea Silva²

¹ Unidad de Hematología, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile.

² Unidad de Farmacia, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile.

1) INTRODUCCIÓN

Los Linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de neoplasias de estirpe linfocitario, que se originan en células B, T o NK, precursoras o maduras. Se clasifican de acuerdo a parámetros morfológicos, inmunofenotípicos, biomoleculares y características clínicas, para así obtener un diagnóstico específico consistente. La incidencia de estas patologías va en aumento a nivel mundial, independientemente de los cambios en los métodos diagnósticos y de la clasificación (1).

En Chile, se estima una incidencia aproximada anual de 6/100.000 habitantes, con una mortalidad de 3-4/100.000 habitantes. Se desconocen las causas de la tendencia al aumento en la incidencia (1).

La quimioterapia (QMT) está indicada en todas las etapas clínicas (1). El estudio inmunohistoquímico es esencial para determinar el subtipo celular, ya que el pronóstico y tratamiento dependen de si se trata de un Linfoma indolente o agresivo, si tienen origen celular B, T o NK/T (2).

Los esquemas más utilizados son CHOP, COP, CHOEP, R-CHOP, R-COP, R-CHOEP, HIPER CVAD ⁽²⁾, donde R corresponde a Rituximab, que es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, que se une específicamente al antígeno transmembranario CD20 ⁽²⁾. El antígeno CD20 se expresa en más del 95% de todos los LNH de células B. Rituximab IV debe administrarse el primer día de cada ciclo de quimioterapia, tras la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si procede.

Se recomienda una velocidad inicial de perfusión de 50 mg/h, aumentable según tolerancia a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h. Esta velocidad

corresponde a un periodo de administración de 4,25 horas por dosis. La dosis recomendada de Rituximab IV, en asociación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo ⁽³⁾.

La administración de Rituximab IV se asocia a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden guardar relación con la liberación de citocinas u otros mediadores químicos. Antes de cada perfusión con Rituximab IV debe administrarse siempre un analgésico/antipirético y un antihistamínico ⁽³⁾. A pesar de estas medidas preventivas hay un porcentaje de pacientes que presenta reacciones adversas durante la infusión y éstas se manejan con la suspensión de la infusión y la repetición de las medidas anteriores. Remitidos los síntomas, se puede reiniciar la infusión, aunque a una velocidad menor ^(3,4).

Actualmente, existe una nueva formulación de Rituximab para infusión subcutánea, la cual es de 1.400 mg en 11,7 ml y se administra en una dosis fija, independiente de la superficie corporal del paciente. Se debe inyectar por vía subcutánea en la pared abdominal durante 5 min aproximadamente ⁽⁴⁾.

La administración de QMT para los pacientes con LNH CD20 positivo, en primera línea de tratamiento, se realiza la mayoría de las veces en forma ambulatoria, lo que implica para el paciente una serie de ventajas, pero también genera una mayor carga de trabajo sobre las Unidades de Quimioterapia Ambulatoria (UQA), debido a que los usuarios deben mantenerse en los sillones destinados a ello un largo periodo de tiempo, principalmente debido a la infusión de Rituximab IV ^(5,6).

Correspondencia a: Andrea Silva, Unidad de Farmacia, Hospital Dr. Gustavo Fricke. Av. Álvarez 1532, Viña del Mar, Región de Valparaíso, Chile. Teléfono: 56 (32) 257 7603

Dado el uso en extenso de los sillones disponibles para QMT por estos pacientes, y el aumento constante del número de pacientes, se analizó con interés la literatura existente que apoya el uso de Rituximab SC.

Desde el punto de vista económico, el precio de Rituximab SC es equivalente a una dosis de 600 mg de la presentación endovenosa, es superior a una dosis de 500 mg e inferior a la dosis de 700 mg, que es la dosis habitualmente empleada.

Se analizó la literatura disponible que demuestra la “No Inferioridad” del uso de Rituximab SC con relación a su administración intravenosa, encontrándose que ambas presentaciones presentan perfiles de farmacocinética, eficacia y seguridad similares, sin eventos adversos nuevos ni clínicamente relevantes. Por otro lado, la respuesta global y la respuesta completa fueron consistentes para demostrar no inferioridad de la formulación subcutánea, lo cual sugiere que ésta no compromete la actividad anti-linfoma de Rituximab cuando se administra con quimioterapia⁽⁷⁾.

Una vez determinada la equivalencia terapéutica, y con el objetivo de disminuir el tiempo de permanencia de los pacientes ambulatorios en el Hospital, se planteó al Comité de Farmacia efectuar la incorporación de Rituximab SC al Arsenal Farmacológico. Paralelamente, se generó un documento de Consentimiento Informado para presentar a los pacientes, el cual además de reflejar su conformidad o no con el cambio de tratamiento, explicaba claramente en qué consistía dicho cambio.

En base a estos antecedentes, se propuso implementar el uso de Rituximab SC en los pacientes que hubiesen recibido previamente el medicamento endovenoso en el Hospital Dr. Gustavo Fricke (HGF), con el objetivo de evaluar su efectividad y seguridad en relación a la presentación endovenosa.

2) PACIENTES Y METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo y de cohorte prospectivo en la unidad de Hematología del Hospital Dr. Gustavo Fricke, específicamente en la Unidad de Quimioterapia Ambulatoria de la unidad, entre junio del año 2017 y mayo del año 2018. El hospital es el centro asistencial público y autogestionado más grande del Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota.

2.1 Selección de Pacientes:

Para la opción de cambio en la vía de administración de Rituximab de intravenoso a subcutáneo, se definieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión para los pacientes:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin, con indicación de Rituximab.

- Tolerabilidad adecuada, sin reacciones de hipersensibilidad durante la administración de al menos un ciclo de Rituximab IV.
- Pacientes que hayan accedido al cambio de vía de administración del medicamento, mediante la firma del Consentimiento Informado.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad en algún ciclo de administración con Rituximab IV.
- Rechazo al cambio de vía de administración por el paciente.

2.2 Aspectos Éticos:

Se generó un documento de consentimiento informado que constó de una lista de chequeo de criterios de inclusión para recibir la nueva presentación y una segunda parte en la cual el paciente firma su acuerdo o desacuerdo con el cambio de vía de administración (Anexo 1). El protocolo de cambio de vía de administración fue presentado a la Subdirección Médica del Hospital, siendo autorizado en marzo del 2017.

Para proteger la confidencialidad de los pacientes que se incluyeron en este estudio, se generó una lista con sus datos de identificación codificados, para luego eliminar esa lista de los registros y conservar solo un listado numerado de las administraciones realizadas.

Finalmente, este estudio fue sometido a consideración del Comité Ético Científico (CEC) del HGF, solicitando la dispensa de aprobación por su parte ya que se trata de datos anonimizados y no hubo revisión de fichas clínicas ni intervención adicional sobre los pacientes.

2.3 Recolección de los Datos:

Este proyecto se implementó en conjunto con la unidad de Farmacia, específicamente Químico Farmacéutico (QF) encargada de Oncología y Químico Farmacéutico encargada de Farmacovigilancia (FV), quienes tuvieron la responsabilidad gestionar la adquisición del medicamento y archivar los consentimientos informados firmados, así como realizar un seguimiento activo de los pacientes, respectivamente. Este seguimiento consistió en el acompañamiento del paciente durante la administración del medicamento (en algunos casos) y un contacto telefónico (para todos los pacientes) a la semana siguiente de haber recibido la dosis subcutánea de Rituximab, generando un registro de lo reportado por los pacientes.

2.4 Análisis de la Información:

El registro de la información recopilada en el seguimiento de FV se tabuló en una planilla Excel 2016, desde el cual se efectuó el análisis de causalidad de las sospechas de

Reacciones Adversas (RAM) mediante el Algoritmo de Naranja.

Adicionalmente, en Farmacia se realizó un análisis económico entre ambas formulaciones, basado exclusivamente en la comparación del precio neto por dosis por cada paciente que consintió en el cambio de administración intravenosa a subcutánea. Si bien este criterio económico no fue considerado al momento de tomar la decisión del cambio de presentación, se revisó demostrando un ahorro para la institución y se decidió cuantificar.

3) RESULTADOS

Entre junio de 2017 y mayo de 2018, 50 pacientes consintieron el cambio de la administración de Rituximab IV a SC. La mayoría de los pacientes fueron contactados vía telefónica, sin embargo, hubo 4 pacientes con los cuales no se logró comunicación, los cuales fueron entrevistados en el control médico siguiente optando todos ellos por la continuidad del tratamiento.

De los 50 pacientes que recibieron Rituximab SC, 18 presentaron algún tipo de sospecha de RAM, de los cuales 4 refirieron reacciones cutáneas tales como ardor, sensación de pinchazos de agujas y ronchas rojas cercanas al sitio de inyección. Un paciente presentó lesiones urticariformes las cuales persistieron durante 2 semanas, además de una leve cefalea. La reacción fue manejada con antihistamínico, logrando buena respuesta y la remisión completa del síntoma, sin reaparición de los mismos al retorno a la administración endovenosa (prefirió volver al fármaco endovenoso y así se hizo). Para los otros 3 pacientes, las reacciones cutáneas fueron catalogadas como leves y, aún cuando se le ofreció el retorno a la vía endovenosa lo rechazaron, dado que todos correspondían a pacientes rurales y la infusión subcutánea les permitía volver a su domicilio a una hora más conveniente para ellos.

En la entrevista siguiente a la administración SC, el resto de los pacientes que continuaron con esta vía, destacaron la disminución del tiempo en la administración de quimioterapia y señalaron como la característica de mayor beneficio el uso de la droga por vía subcutánea.

En cuanto al análisis económico comparativo entre ambas formulaciones, basado exclusivamente en precio neto de cada dosis por cada paciente que pasó de 700 mg IV a SC se generó un ahorro de \$176.080.- por dosis, en los pacientes con 600 mg el ahorro es muy marginal y en aquellos pacientes con dosis de 500 mg hubo un costo adicional de \$175.960.- por dosis.

4) DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos, el uso del Rituximab SC en pacientes con LNH, permite una disminución del tiempo de administración de 4 horas a 10-15 minutos, lo que representa una excelente oportunidad de mejora de calidad de vida para los pacientes y de optimización de recursos de la institución.

Sin embargo, es fundamental para el uso de esta estrategia seleccionar adecuadamente los pacientes, dado que es un imprescindible haber recibido la primera dosis en forma endovenosa y tener la seguridad que el paciente no haya presentado reacciones relacionadas a la infusión con interrupciones de la administración, dado que si las presentó no es candidato al cambio para la administración subcutánea.

Los pacientes entrevistados, ya sea por el sistema de FV o en la consulta médica, al hablar directamente con ellos refirieron que la mayor satisfacción era el ahorro de tiempo y sobre todo, ese beneficio era más valorado para aquellos pacientes con mayor lejanía al centro de salud. Esto hace pensar que, en instituciones, centros de referencia para áreas geográficas extensas, ésta es una estrategia muy interesante para mejorar el manejo de la patología con la consiguiente mejora de calidad de vida de los pacientes.

Con el fin de asegurar que el paciente sobre el que se hará cambio de terapia es el adecuado y que a la vez el paciente entiende y consiente el cambio, es que la implementación de contar con un consentimiento informado demostró ser de gran utilidad, dado que permite hacer el chequeo de las indicaciones para esta nueva formulación y obliga al médico tratante a realizar la educación al paciente, así como aclararle sus dudas.

El seguimiento de FV activa ha permitido comprobar que el cambio de vía de administración ha sido adecuado y coincidente con experiencias internacionales logrando alcanzar la confianza en la aplicación de esta nueva forma de administración tanto para los pacientes como para el equipo médico. Adicionalmente, la retroalimentación permanente del equipo sobre la experiencia permitió mantener este fármaco en el arsenal terapéutico de la institución.

Desde el punto de vista económico, se ha demostrado ser un ahorro para el sistema de salud, ahorro que podría ir en aumento a medida que el número de pacientes se vaya acrecentando con el uso de esta nueva formulación.

Probablemente, siempre habrá un porcentaje de pacientes que no serán candidatos o que presentarán reacciones de hipersensibilidad posterior, pero el seguimiento activo permite pesquisarlos de forma precoz y así evitar mantener una terapia que, para un paciente en particular, podría no ser la adecuada.

El uso de Rituximab SC en nuestra institución, implementado en conjunto con la unidad de Farmacia, utilizando un consentimiento informado y realizando un seguimiento activo de los pacientes, ha demostrado ser altamente útil y muy apreciado por los pacientes y profesionales de la salud, debido principalmente al ahorro en tiempo de la administración.

REFERENCIAS:

1. SOCHIHEM. Guías Prácticas Clínicas: Para diagnóstico y tratamiento de linfomas no Hodgkin Versión 2017.
2. Minsal, Guía Clínica AUGE Linfoma en personas de 15 años y más. 2013.
3. Folleto de Información Profesional Mabthera IV CDS 28.0
4. Folleto de Información Profesional Mabthera SC CDS 28.0
5. De Cock E., Kritikou P., Sandoval M3, Tao S., Wiesner C., Carella AM., Ngoh C., Waterboer T. 2016. Time savings with rituximab subcutaneous injection versus rituximab intravenous infusion: a time and motion study in eight countries. PLoS ONE 11(6), 1-16.
6. Rummel M., Kim TM., Aversa F., Brugger W., Capochiani E., Plenteda C., et al. 2017. Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20⁺ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab). *Annals of Oncol.* 28, 836-842.
7. Davies A1., Merli F., Mihaljevi? B., Mercadal S., Siritanaratkul N., Solal-Céligny P., et al. 2017. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 4(6), 272-287.

XL CONGRESO ANUAL SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA DE CHILE

Edgar Pastene Navarrete, Ph.D.
Presidente Sociedad de Farmacología de Chile
Universidad de Concepción

En representación de la Directiva de la Sociedad de Farmacología de Chile, les doy la bienvenida a nuestro Congreso Anual, que corresponde al aniversario 40 de SOFARCHI la cual se llevará a cabo en la ciudad de Santa Cruz, Hotel Santa Cruz Plaza. En esta localidad de la provincia de Colchagua, VI Región, se concentra una de las actividades más nobles y emblemáticas de nuestro país como es la viticultura. En ella queda de manifiesto la identidad nacional y se evidencia la estrecha relación entre el *terroir* y la calidad de los productos de la vid. Por tales motivos la elegimos especialmente para celebrar nuestros 40 años de existencia.

El programa de este congreso incluye en su inicio, dos conferencias inaugurales dictadas por los Doctores Juan Pablo García-Huidobro y Sergio Mora, ambos ex-presidentes de la SOFARCHI y testigos del nacimiento y desarrollo de ésta en nuestro país. Además, tenemos 5 Conferencias Plenarias que cubren diferentes áreas de la Farmacología, 4 simposios temáticos, comunicaciones orales, exhibición de posters y nuestra tradicional sesión de incorporación para nuevos socios. Dado que se trata de una ocasión especial, este año, además de la ceremonia de premiación a los mejores Posters, se entregarán los Premios “Dr. Fernando García-Huidobro” al mejor trabajo de tesis de pregrado, “Dr. Jorge Mardones Restat” al mejor trabajo de tesis de postgrado, y el Premio “Dr. Luis Núñez-Vergara”, que representa un reconocimiento de nuestra sociedad a la trayectoria de un destacado Farmacólogo nacional.

En la organización del congreso agradecemos a los Doctores: Luis Quiñones, Rafael Barra, Patricio Iturriaga-Vásquez y Ramón Sotomayor-Zárate por gestionar la venida de los Doctores Andrea González, María Paz Weisshaar, Simone Mazzaferro y Rodrigo España, respectivamente. La presencia de estos referentes científicos sirve de catalizador para promover el interés de estudiantes de pregrado y postgrado que dan sus primeros pasos en diferentes áreas de la disciplina.

Este año contamos con el patrocinio y auspicio prestado por la Universidad de Concepción, las empresas Arquimed, GrupoBios, DelCarpio Análisis y los Laboratorios Farmacéuticos Pasteur y Röche.

En la edición de este número de la Revista de SOFARCHI hago un especial agradecimiento al Editor, Dr. Ramón Sotomayor-Zárate por el enorme trabajo de ordenar y dar formato a la programación de nuestro evento. No quisiera dejar pasar la oportunidad de agradecer a mi directiva por el tiempo dedicado durante estos dos años a la SOFARCHI. Su incansable trabajo, compromiso, ideas y consejos oportunos ha permitido que los engranajes de la SOFARCHI se muevan continuamente.

Finalmente, hago un llamado a los participantes para no desperdiciar la oportunidad involucrarse en el diálogo científico con los expositores y todas las actividades que con mucho esfuerzo hemos preparado pensando en cada uno de ustedes.

XL CONGRESO ANUAL SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA DE CHILE: PROGRAMA

MARTES 13 NOVIEMBRE		MIÉRCOLES 14 NOVIEMBRE		JUEVES 15 NOVIEMBRE		VIERNES 16 NOVIEMBRE		
9:00-13:30	REGISTRO	9:00-11:00	SIMPOSIO 1: Farmacogenómica y sus Aplicaciones Clínicas Coordina: Dr. Luis Quiñones (UCHI)	9:00-11:00	SIMPOSIO 3: Química Médica Aplicada a la Búsqueda de Nuevos Fármacos Quimioterápicos con Blanco Mitocondrial. Coordina: Dr. José Jara (UCHI).	9:00-11:00	SIMPOSIO 4: Blancos terapéuticos en modelos de hipoxia cardiovascular y estrés oxidativo: papel de la suplementación con antioxidantes. Coordina Dr. Rodrigo Castillo (UCHI).	
		11:00-11:30	Coffee Break	11:00-11:30	Coffee Break	11:00-11:30	Coffee Break	
		11:30-12:30	CONFERENCIA PLENARIA 3: Dra Maria Paz Weisshaar "Nutrigenomics and Nutrigenetics (Univ. Bohn). Presenta: Dr. Rafael Barra (USACH)	11:30-12:30	CONFERENCIA PLENARIA 5: Dr. Simone Mazzaferro (Mayo Clinic, USA): "Nicotinic Acetylcholine Receptors: relationships between subunit stoichiometry and function at the single channel level" (Mayo Clinic, USA). Presenta Dr. Patricio Iturriaga (UFRO).	11:30-12:30	CONFERENCIA PLENARIA 6: Dr. Luis Rifo Feliú (UCSC): Evaluación Bioética-Farmacológica de la legislación y disposiciones jurídicas sobre dispensación de fármacos de uso terapéutico en seres humanos.	
		12:30-13:30	Comunicaciones Orales	12:30-	POSTER SESION 2	12:30-13:30	Comunicaciones Orales	
13:00-15:00	Almuerzo libre	13:30-15:00	Almuerzo libre	13:30-15:00	Almuerzo libre	13:30-15:00	Almuerzo libre	
15:00-15:15	Inauguración: Palabras del presidente Dr. Edgar Pastene				TARDE LIBRE			
15:15	CONFERENCIA PLENARIA 1: Dr. Juan Pablo Huidobro (USACH): Reseña 40 Años de la Sociedad de Farmacología de Chile	15:00-17:00	SIMPOSIO 2: Reprogramación Fetal y Neonatal: Implicancias Fisiológicas y Farmacológicas a Largo Plazo. Coordina: Dr. Ramón Sotomayor (UV).	15:00-17:00			15:00-17:00	Sesión de Incorporaciones
16:15-16:45	Coffee Break	17:00-17:30	Coffee Break				17:00-17:30	Coffee Break
	CONFERENCIA SOFARCHI 2: Dr. Sergio Mora (UCH): "Acerca de hormonas, plantas medicinales y aprendizaje: en Farmacología, 50 años no es nada".		CONFERENCIA PLENARIA 4: Andrea González (Cambridge, UK): "A non-oncological antibody drug conjugate to fight Sleeping Sickness". Presenta Dr. Luis Quiñones (UCHI)				18:30	CONFERENCIA PLENARIA 7 CLAUSURA: Dr. Rodrigo Espana (Drexel University College of Medicine, USA). Hypocretin Regulation of Dopamine Neurotransmission and Motivation for Cocaine. <i>Presenta:</i> Dr. Ramón Sotomayor (UV).
17:45-18:45	Comunicaciones Orales	18:30-20:00	POSTER SESION 1					
19:30-21.00	Cocktail de Bienvenida					21:00	Cena de Clausura/Premiación	

XL CONGRESO ANUAL SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA DE CHILE: CONFERENCIAS

CONFERENCIA NACIONAL

LOS PRIMEROS 40 AÑOS DE LA SOCIEDAD DE FARMACOLOGIA NOS PERMITEN UNA MIRADA CONFIADA DE FUTURO. The first 40 years of the Society of Pharmacology allow a confident view of the future.

Huidobro-Toro, J. P.

Laboratorio de Farmacología, Departamento de Biología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile y Centro para el Desarrollo de la Nanociencia y la Nanotecnología, CEDENNA.

La Sociedad fue fundada fuertemente respaldada por prestigiosos médicos dedicados a la investigación tanto en la Universidad de Chile, la P. Universidad Católica, la Universidad de Concepción y la Universidad Austral. Estos pioneros de las investigaciones farmacológicas en Chile deciden independizarse de la Sociedad de Biología de Chile, quien había reunido durante al menos 4 décadas a los primeros investigadores científicos del área de la biología experimental en Chile.

Acompañaron a estos pioneros, animosos investigadores del área de la salud, que armaron los primeros equipos de investigación y realizaron la docencia y difusión de la Farmacología en numerosas carreras del área. El inicio del doctorado en Farmacología fue un gran estímulo y el salto a la profesionalización de nuestra disciplina, ocurrida durante la década de los 90 e inicios de siglo XXI. Esta gran y anhelada meta ha formado una nueva generación de doctores en farmacología, quienes instruidos en el rigor de la físico-química de las biomoléculas y con conocimientos actualizados de biología celular y molecular, nos permiten mirar el futuro con esperanza y confianza de la independencia de nuestra disciplina y desafíos. Estos doctores en farmacología están presentes en las Escuelas de Medicina, Odontología, Veterinaria, Química y Farmacia del país y acceden a proyectos FONDECYT, Núcleos y Anillos de Investigación como de otras instancias de financiamiento de proyectos científicos. Ellos lideran el futuro de la disciplina, desarrollando variados aspectos de la farmacología molecular. El índice de impacto de sus publicaciones en el área, avalan la excelencia de su formación y del porvenir de nuestra disciplina en el Chile del Siglo XXI.

Área de la Farmacología: Historia de la Farmacología Chilena

Dirección de Correo: juan.garcia-huidobro@usach.cl

Agradecimientos: Proyecto FONDECYT 117-0842, Fondo basal 0807.

CONFERENCIA NACIONAL

ACERCA DE HORMONAS, PLANTAS MEDICINALES Y APRENDIZAJE: EN FARMACOLOGÍA, 50 AÑOS NO ES NADA. About hormones, medicinal plants and learning. In Pharmacology 50 years is nothing

Mora, S.; Díaz-Véliz, G.

Laboratorio de Farmacología del Comportamiento, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Presentamos una breve reseña general de una relación con la farmacología que ha durado más de 50 años, desde la prehistoria de la Sociedad de Farmacología de Chile. Se inicio el año 1965 cuando era estudiante de pregrado de la Facultad de Química y Farmacia en la Cátedra de Farmacodinamia y Posología del Prof. Dr. Jorge Mardones, continuó en 1966 como tesista en el Instituto de Farmacología de la Facultad de Medicina bajo la tutoría del Prof. Dr. José Cembrano y con mi ingreso como académico de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile Valparaíso en 1968. En abril de ese año se realizó la Primera Reunión de Farmacología en Santiago, organizada por la entonces Sección Farmacología de la Sociedad de Biología de Chile. En los años ochenta, ya en Santiago y de vuelta de estadías en Italia y Brasil, inauguramos con Gabriela Díaz-Véliz el Laboratorio de Farmacología del Comportamiento en la Facultad de Medicina Oriente, iniciando una labor científica ininterrumpida hasta la fecha, que nos ha llevado a estudiar, entre otros, los efectos de las hormonas hipotalámicas y gonadales, el ciclo estral y los efectos de plantas medicinales en modelos animales ansiedad, aprendizaje y memoria, además de estudios sobre estrés y efectos de neurotóxicos en un modelo de enfermedad de Parkinson. Se presentarán los hallazgos más importantes obtenidos a partir de estos trabajos.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: sergiomor@gmail.com

CONFERENCIA NACIONAL

EVALUACIÓN BIOÉTICA-FARMACOLÓGICA DE LA LEGISLACIÓN Y DISPOSICIONES JURÍDICAS SOBRE LA DISPENSACIÓN DE FÁRMACOS DE USO TERAPÉUTICO EN SERES HUMANOS. Bioethics-Pharmacological Evaluation of legislation and legal provisions on the dispensation of drugs for therapeutic use in humans.

Rifo, F. L.

Instituto Superior de Bioética, Universidad Católica de la Santísima Concepción.

La política farmacéutica que pretende garantizar a la población el acceso de fármacos de calidad comprobada, a precios competitivos y de bajo costo, supone implementar estrategias en torno a tres focos: La accesibilidad, el uso racional y la calidad, lo cual, requiere de un marco regulatorio y un discernimiento ético adecuado. Si bien estos elementos han estado presentes en el desarrollo de la política nacional, existe en nuestro sector y en la población, la percepción de que se ha implementado con medidas aisladas e inorgánicas, intentando responder a situaciones de alta exposición, como fueron los casos de "Colusión de las Farmacias" en el año 2009, que antecedió a la promulgación de la "Ley de Fármacos I" y la "Marcha de los Enfermos" en el año 2013, que impulsó la promulgación de la Ley Ricarte Soto. Sin embargo, persiste la preocupación, por el precio excesivo a que llegan algunos medicamentos, este factor constituye una importante barrera de acceso para quienes deben adquirirlos como un bien esencial de salud. Por esto, la promoción de los genéricos y los desarrollos en materia de bioequivalencia se han constituido en un componente clave en la elaboración de una política nacional de medicamentos. Esto, nos ha planteado la necesidad de realizar una evaluación Bioética-Farmacológica de la legislación y disposiciones jurídicas sobre la dispensación de fármacos de uso terapéutico en seres humanos, en conformidad a las exigencias actuales del personalismo ontológico.

Área de la Farmacología: Aspectos regulatorios y/o bioéticos

Dirección de Correo: lrifofe@ucsc.cl

CONFERENCIA INTERNACIONAL

NUTRIGENOMICA Y NUTRIGENETICA. Nutrigenomics and Nutrigenetics.

Weisshaar, M. P.

Universite of Applied Sciences Bonn- Rhein-Sieg.

Nutrigenomics and nutrigenetics are receiving growing attention from a diverse range of stakeholders including health care professionals, citizens, governments, insurers and industry. Currently, there is a particular focus on research on how our food influences us and might cause discomfort or even symptoms of a disease. The intense interest expressed by certain segments of the general population for predictive and preventive diagnostic testing about diet and ways in which this can improve overall health led to a fast-growing market of nutrigenetic based tests. This puts pressures and challenges on governments and insurers for how best to reimburse new genetic tests. These discussions are best informed by a sound understanding of nutrigenetics science and technology, its promises and challenges. For example, some of the most common food intolerances caused by genetic variations are lactose intolerance, inherited fructose intolerance, celiac disease, alcohol intolerance and hemochromatosis. The increasing understanding of molecular mechanisms associated with these conditions is stimulating the development of a broad range of diagnostics allowing any person with adequate resources to have their genetic predispositions determined. However, many of the currently available tests cover only one of the above-mentioned diseases or a small set of responsible mutations, which is in strong contrast to the evolution of medicine towards a more holistic approach. Additionally, available tests are often not based on evidence or other guidelines for genetic test development as recommended by the ACCE evidentiary framework. In this conference, we will present the most common nutrigenetic diseases and their potential and demonstrated impacts on public health, as well as ways to devise personalized diet informed by human genomics variation in the future.

Área de la Farmacología: Nutrición

Dirección de Correo: weisshaar-maria@t-online.de

Socio Patrocinante: Dr. Rafael Barra Pezo

CONFERENCIA INTERNACIONAL (INCORPORACIÓN SOFARCHI)

UN ANTICUERPO NO ONCOLOGICO CONJUGADO CON UNA TOXINA PARA COMBATIR LA ENFERMEDAD DEL SUEÑO. A non-oncological antibody drug conjugate to fight sleeping sickness

Gonzalez-Munoz, A., MacGregor, P., Jobe, F., Rust, S., Minter, R., Vaughan, T., Carrington, M.

MedImmune, AstraZeneca, Cambridge UK.

Human African trypanosomiasis or sleeping sickness is a parasitic disease caused by protozoa of the species *Trypanosoma brucei* and transmitted by the tsetse fly. • The disease is endemic in some regions of sub-Saharan Africa, covering areas in 36 countries with 60 million people at risk of contracting the disease. • Monoclonal antibodies generated against the *Trypanosoma brucei* (T.b.brucei) haptoglobin-haemoglobin receptor (HpHbR) N-terminal domain by phage display technology were conjugated to pyrrolbenzodiazepine (PBD) toxins to produce specific antibody drug conjugates (ADC) against the parasite. • Taking advantage of this receptor-mediated nutrient uptake in trypanosomes, the T. b. brucei internalised the ADCs providing targeted delivery of toxins into the parasite leading to cell killing at pM concentrations. • These T. brucei ADCs were evaluated in in vivo experiments, in which, a single dose of ADC eliminates the parasite burden in mice.

Área de la Farmacología: Tecnología farmacológica

Dirección de Correo: gonzalez-munoz@medimmune.com

Socio Patrocinante: Luis Quinones

CONFERENCIA INTERNACIONAL

HYPOCRETIN / OREXIN REGULATION OF DOPAMINE NEUROTRANSMISSION AND MOTIVATION FOR COCAINE.

Regulación de la neurotransmisión dopaminérgica por Hypocretina/orexina y motivación por cocaína.

España R. A

Department of Neurobiology and Anatomy, Drexel University College of Medicine, USA.

Amassing evidence suggests that the hypocretin system regulates reinforcement processes via actions on the mesolimbic dopamine system. Using behavioral, neurochemical, and genetic techniques we have embarked on a series of studies to examine hypocretin influence on motivated behavior and dopamine signaling. We have demonstrated that augmenting hypocretin neurotransmission promotes cocaine self-administration and enhances dopamine responses to cocaine, while blockade of hypocretin receptor 1 produces the opposite effects. Consistent with this, mice lacking hypocretin peptides or rats with hypocretin receptor 1 knockdown display disrupted behavioral and dopamine responses to cocaine. In recent, unpublished work, we observed a novel feature of hypocretin receptor 1 blockade in which a single treatment with a hypocretin receptor 1 antagonist produces lasting reductions in dopamine transporter sensitivity to cocaine. These effects extend beyond the on-board, pharmacological effects of the antagonist indicating that hypocretin receptor 1 blockade elicits lasting dopamine terminal alterations that may influence future cocaine-associated behavior. Together, these observations demonstrate that the hypocretin system influences motivated behavior via alterations in dopamine signaling and suggests this system as a potential pharmacotherapeutic target for the treatment of cocaine addiction.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: rae39@drexel.edu

Agradecimientos: National Institutes of Health: K01DA025279, 1R01DA031900, 2R01DA031900 (RAE) and F31DA041199 (DLB)

Socio Patrocinante: Ramón Sotomayor-Zárate

CONFERENCIA INTERNACIONAL

NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTORS: RELATIONSHIPS BETWEEN SUBUNIT STOICHIOMETRY AND FUNCTION AT THE SINGLE CHANNEL LEVEL. Receptores nicotínicos de acetilcolina: Relaciones entre la estequiometría de subunidad y la función a nivel de canal único.

Mazzaferro S.¹; Bermúdez, I.²; Sine, S.M.²

¹Department of Physiology and Biomedical Engineering, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN 55905, USA.

²Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Health and Life Sciences, Oxford Brookes, University, Oxford, UK

At single molecule level distinguish a receptor stoichiometry from another is challenging. Here we show how to recognize and study at single-channel level individually the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) stoichiometries. The $\alpha 4\beta 2$ is the most abundant nAChR type in the brain where it contributes to multiple brain functions and is implicated in a range of neurological diseases and nicotine addiction. $\alpha 4\beta 2$ assemble in two stoichiometries, one with three $\beta 2$ and two $\alpha 4$ subunits ($(\alpha 4\beta 2)_2 \beta 2$) and the other

with two $\beta 2$ and three $\alpha 4$ subunits ($(\alpha 4\beta 2)_2 \alpha 4$). Each stoichiometry contains two binding sites for ACh at the $\alpha 4/\beta 2$ interfaces, while the $(\alpha 4\beta 2)_2 \alpha 4$ stoichiometry contains a third binding site at the $\alpha 4/\alpha 4$ interface. Design stoichiometry-specific allosteric modulators is a promising strategy to treat nicotine addiction. The modulator NS9283 is selective for the $(\alpha 4\beta 2)_2 \alpha 4$ stoichiometry. Administration of NS9283 attenuates nicotine self-administration and seeking in rats. Macroscopic current measurements suggest that the binding site for NS9283 is located at the $\alpha/\alpha 4$ interface. To gain deeper insight into the mechanism of NS9283 potentiation, we recorded single-channel currents from cells expressing receptors assembled from either free $\alpha 4$ and $\beta 2$ subunits or concatenated subunits that constrain the stoichiometry to $(\alpha 4\beta 2)_2 \alpha 4$. We find that in the presence of ACh alone, channel openings appear as random isolated events, whereas in the presence of both ACh and NS9283, channel openings appear in clearly defined clusters of several events in quick succession. Furthermore, we identify extracellular residues, structurally distant from the $\alpha 4/\alpha 4$ interface, that are essential for potentiation by NS9283.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: mazzaferrosimone@gmail.com

Socio Patrocinante: Patricio Iturriaga-Vásquez

XL CONGRESO ANUAL SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA DE CHILE: SIMPOSIOS (SYMPOSIA)

SIMPOSIO 1 FARMACOGENÓMICA Y SUS APLICACIONES CLÍNICAS

Coordina: Dr. Luis Quiñones

FARMACOGENÓMICA ONCOLÓGICA. Cancer Pharmacogenomics

Quiñones, L.A.

Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética (CQF), Departamento de Oncología Básico-Clinica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

En las últimas décadas, varios estudios han demostrado que las alteraciones somáticas y germinales tienen el potencial de predecir la prognosis tumoral, la respuesta a fármacos y la toxicidad. Las poblaciones de América Latina presentan una vasta diversidad geno-fenotípica debido a la gran mezcla interétnica e interracial que la transforman en la zona geográfica de mayor diversidad genética. Estos cambios genéticos, la mayoría de ellos no explorados, pueden establecer un perfil mutacional para el desarrollo de la medicina de precisión, es decir la generación de nuevas terapias farmacogenómicas específicas para poblaciones de América Latina. Por tanto, en la región, la disciplina Farmacogenómica enfocada a la oncología es un campo emergente y su objetivo principal es la evaluación de las diferencias interindividuales e interétnicas para la aplicación de guías clínicas adaptadas hacia una quimioterapia personalizada. En este trabajo presentamos investigaciones oncogenómicas y de las alteraciones somáticas y mutacionales en Chile y América Latina, comparadas con poblaciones Caucásicas y Asiáticas. Además, presentamos resultados de la investigación en farmacogenómica del cáncer pulmonar, prostático, gástrico, oral, laríngeo, colorrectal y testicular, realizado por nuestro grupo en los últimos 20 años.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: lquinone@med.uchile.cl

Agradecimientos: A todos los pacientes de los centros clínicos: Instituto Nacional del Cáncer, Hospital San Juan de Dios, Hospital Barros Luco, Hospital Clínico de la Universidad de Chile y Fundación Arturo López Pérez y Hospital por su altruista participación en los estudios farmacogenómicos, a SOCHIORL, CONAC y a CONICYT (proyectos 2950034, 3020043, 1140434)

FARMACOGENÉTICA CARDIOVASCULAR: ESTADO DEL ARTE. Cardiovascular Pharmacogenetics: state of the art.

Roco, A.

Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética (CQF), Departamento de Oncología Básico-Clinica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La creación de grupos de estudio de consorcio ha abordado la aplicación de la farmacogenética en el área cardiovascular. Un ejemplo del uso clínico de la farmacogenética son las recomendaciones en los pacientes de angiografía coronaria que son genotipificados de manera preventiva con polimorfismos de CYP2C19 que permiten ajustar dosis de clopidogrel. Otro ejemplo son los algoritmos de antivitaminicos K, donde el Consorcio de Implementación Farmacogenética Clínica creó un algoritmo que explica el 47% de la variación en la dosis de warfarina y que incluye CYP2C9, VKORC1, edad, altura, peso, uso de amiodarona, raza y cantidad de inductores enzimáticos. Se han desarrollado dos algoritmos para Warfarina en Latinoamérica, uno en Puerto Rico que incluyó CYP2C9, VKORC1, edad, INR y uso de amiodarona, y explicó el 51 % de la variación en la dosis de warfarina. El otro algoritmo fue realizado en población brasileña el cual explica una variación del 40% en la dosis de Warfarina y que incluye las variables edad, sexo, peso, altura, raza autodeclarada, uso de amiodarona, uso de inductores enzimáticos, genotipos de VKORC1 y CYP2C9. En España desarrollaron un algoritmo para la dosificación de acenocumarol que incluye factores clínicos (edad, índice de masa corporal y fármacos concomitantes) y polimorfismos genéticos de VKORC1, CYP2C9, CYP4F2 y APOE, este algoritmo explica en un 60 % de la variación en la dosis de acenocumarol y es utilizado en el Hospital La Paz de Madrid. La mayoría de estos estudios se han realizado en poblaciones europeas, afroamericanas y asiáticas, por lo tanto, se requieren estudios farmacogenómicos, especialmente en países de América Latina donde no es bien conocida la variabilidad étnica relacionada con la respuesta farmacoterapéutica.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: aroco.farmacogenetica@gmail.com

FARMACOGENÓMICA PSIQUIÁTRICA.

Psychiatry Pharmacogenomics

Ortiz, L.

Departamento de Psiquiatría, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

Si bien la farmacogenómica ha tenido un importante desarrollo en la mayoría de las especialidades médicas, en Psiquiatría ha sido particularmente útil, considerando cuán común es en estos pacientes el uso de regímenes terapéuticos que combinan varios medicamentos, con interacciones significativas entre ellos. En relación a la farmacocinética, podemos identificar metabolizadores deficientes y/o hipereficientes, quienes presentarán efectos adversos severos o necesitarán altas dosis de fármacos para obtener el efecto terapéutico, y en el ámbito de la farmacodinamia, por ejemplo, conocer las variantes polimórficas de los transportadores de Serotonina, Noradrenalina y Dopamina, y de sus receptores, nos va a orientar mucho más en el beneficio terapéutico que podemos esperar de los diferentes psicofármacos. Esto es especialmente importante en pacientes con patologías complejas como esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar, depresiones graves, trastorno límite de la personalidad, entre otros, que necesitan una farmacoterapia personalizada. En algunos de estos pacientes, los resultados de la genotipificación pueden determinar el retiro de ciertos medicamentos, la disminución de dosis, el evitar ciertas combinaciones de drogas, y también mantener terapias de combinación complejas y dosis altas de algunos fármacos, tomando ciertas precauciones. En este sentido, la caracterización de las principales enzimas CYP450, de la COMT, de los transportadores de neurotransmisores y de sus receptores, en población latinoamericana es extremadamente importante, considerando que existen sólo unos pocos estudios en la región, que dan cuenta de importantes diferencias interétnicas. La farmacogenómica es en Psiquiatría, una nueva herramienta que nos permite seleccionar, de mejor manera, el tratamiento farmacológico adecuado y la dosis correcta para cada paciente.

Área de la Farmacología: Farmacogenómica

Dirección de Correo: linaortizlobo@gmail.com

Socio Patrocinante: Luis Quiñones

FARMACOGENÉTICA DE LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIH. Pharmacogenetics of antiretroviral therapy in patients living with HIV

Varela, N.M.

Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética (CQF), Departamento de Oncología Básico-Clínico, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El SIDA es causado por la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que cuando no se trata, produce una disminución crítica de las células T CD4+, desencadenando una disfunción progresiva del sistema inmune y el desarrollo de infecciones oportunistas y/o neoplasias malignas que conducen a la muerte. Actualmente, hay más de 30 fármacos antirretrovirales (ARV) y una gran cantidad de nuevos ARV en estudio. Los ARV se clasifican en 6 familias, según sus mecanismos de acción. En 2017, había 21,7 millones de personas viviendo con VIH en tratamiento, una cobertura que llegaba al 59%. Sin embargo, los importantes efectos adversos causados por estos fármacos producen falta de adherencia al tratamiento, progresión de la enfermedad y aumento de la mortalidad, incluso, conducen al desarrollo de resistencias a los fármacos ARV. Se ha observado una gran variabilidad interindividual en la respuesta a los ARV, estas variaciones se han atribuido a polimorfismos genéticos en enzimas responsables del metabolismo de fase I y II, como también en transportadores a nivel celular. Varios estudios internacionales muestran asociación de polimorfismos en estos genes con los niveles plasmáticos y/o con la respuesta farmacoterapéutica, en pacientes que viven con VIH. Por otro lado, estudios nacionales e internacionales muestran alta variabilidad en la frecuencia de determinados polimorfismos genéticos en diferentes países, regiones y/o etnias. A pesar de la evidencia internacional, sobre la importancia de estos polimorfismos para el éxito de la terapia, los hallazgos son controversiales, ya que la mayoría de los estudios se centran solo en una variante genética y en un fármaco, sin abordar la complejidad del tratamiento actualmente utilizado (tri-terapia), y sin considerar los antecedentes étnicos de estos pacientes.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: nvarela@med.uchile.cl

Agradecimientos: Proyectos de investigación en salud, Facultad de Medicina, versión 2015.

**SIMPOSIO 2 REPROGRAMACIÓN FETAL Y NEONATAL:
IMPLICANCIAS FISIOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS A
LARGO PLAZO**

Coordina: Dr. **Ramón Sotomayor-Zárate**

REPROGRAMACIÓN NEONATAL: EXPOSICION NEONATAL A HORMONAS SEXUALES Y EFECTOS A LARGO PLAZO SOBRE CIRCUITOS CEREBRALES INVOLUCRADOS EN CONDUCTAS MOTIVADAS. Neonatal reprogramming: Neonatal exposure to sex hormones and long-lasting effects on brain circuitries involved in motivated behaviors

Sotomayor-Zárate, R.

Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso.

Las hormonas sexuales juegan un rol importante sobre tejidos reproductivos y no reproductivos como el cerebro. En el Sistema Nervioso las hormonas sexuales son importantes en el desarrollo y la plasticidad sináptica, sin embargo, cambios en el medio durante etapas fetales o postnatales afectan la función cerebral y general cambios persistentes a largo plazo. Durante los últimos 5 años nuestro laboratorio se ha interesado en el estudio de como la exposición neonatal a hormonas sexuales afecta la funcionalidad de neuronas dopaminérgicas mesolímbicas de animales adultos de ambos sexos. Nuestros resultados han demostrado que la expresión de proteínas claves para la neurotransmisión dopaminérgica se ven afectadas a nivel de síntesis (tirosina hidroxilasa) y recaptación neuronal (transportador de dopamina). Por otro lado, la transmisión sináptica y liberación de dopamina a nivel del Núcleo Accumbens aumenta en animales adultos reprogramados con hormonas sexuales a través de una mayor frecuencia de descarga neuronal. Mientras que, a nivel conductual, los animales expuestos a hormonas sexuales durante las primeras horas de vida son proclives a mayores efectos recompensantes de drogas depresoras como el alcohol y la morfina. Nuestros resultados sugieren que la exposición temprana a hormonas sexuales de origen estrogénico puede ser un factor de vulnerabilidad para el consumo de drogas de abuso durante la adolescencia y adultez.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: ramon.sotomayor@uv.cl

Agradecimientos: Proyecto FONDECYT Regular N° 116-0398

EFECTOS DE LA OBESIDAD MATERNA INDUCIDA POR DIETA ALTA EN GRASA EN RATAS SOBRE LA FUNCIÓN REPRODUCTIVA Y METABOLISMO DE LA DESCENDENCIA: ROL DE METFORMINA DURANTE LA GESTACIÓN. Effects of diet-induced maternal obesity in rats on reproductive function and metabolism in offspring: Role of metformin during gestation

Ceballos, K.¹; Álvarez, D.¹; Olgún, S.¹; Martínez-Pinto, J.²; Valero-Jara, V.¹; Maliqueo, M.¹; Fernandois, D.¹; Sotomayor-Zárate, R.²; **Cruz, G.¹**

¹Laboratorio de Alteraciones Reproductivas y Metabólicas, ²Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso.

La obesidad materna inducida por la administración de una dieta alta en grasa se utiliza como modelo de obesidad gestacional en roedores. La ventaja de este modelo es que ha permitido el estudio a largo plazo de las consecuencias de la obesidad materna en la descendencia. En este sentido, ratas hijas de madres obesas presentan diversas alteraciones neuroendocrinas que conducen a patologías como resistencia a la insulina, hipertensión arterial, hígado graso no alcohólico y ovario poliquístico entre otras. Aparentemente, estas alteraciones son programadas durante el desarrollo fetal y neonatal debido a la influencia de varios factores, dentro de ellos la misma dieta, pero más importante que ésta son las alteraciones hormonales que ocurren, principalmente en el período neonatal-infantil. En nuestro laboratorio hemos determinado que durante esta etapa las ratas hijas de madres obesas tienen niveles elevados de las hormonas estradiol y leptina, siendo ambas esenciales en el neurodesarrollo del hipotálamo, especialmente en el desarrollo de neuronas que controlan el balance energético. En este sentido, tanto la administración de leptina como de estradiol conducen a una hiperactivación crónica del sistema nervioso simpático, lo que llevaría al mayor riesgo cardiovascular, aumento de la resistencia vascular renal entre otros efectos. Nosotros hemos demostrado que a nivel ovárico y en hígado también existen niveles elevados de norepinefrina, indicando una sobreactivación simpática en estos órganos, que coincide con la existencia de ovario poliquístico y activación de enzimas lipogénicas, respectivamente. Estas alteraciones son parcialmente prevenidas cuando se administra metformina durante la gestación y se asocian a la normalización de los niveles de estradiol y leptina durante el desarrollo neonatal temprano.

Área de la Farmacología: Farmacología endocrina-reproductiva

Dirección de Correo: gonzalo.cruz@uv.cl

Agradecimientos: Proyecto FONDECYT 111-30707

FOETAL AND NEONATAL REPROGRAMING: EARLY-LIFE EXPOSURE TO ANTIBIOTICS AND ITS LONG-TERM EFFECTS ON THE DOPAMINERGIC SYSTEM. Reprogramación Fetal y Neonatal: Exposición temprana a antibióticos y sus efectos a largo plazo sobre el sistema dopaminérgico.

Bravo, J.A.¹

¹Grupo de NeuroGastroBioquímica, Laboratorio de Química Biológica y Laboratorio de Bioquímica de Sistemas, Instituto de Química, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

Bacterial gut colonization begins at birth and continues as the neonate interacts with the environment (i.e.: breast feeding). Alterations in maternal gut microbial diversity induced by antibiotics in the perinatal period may affect the infant's microbiota, effect that may persist later in life. There is evidence showing that gut microbes affect human and animal behaviour, and therefore early-life dysbiosis could program the individual to a higher susceptibility to psychopathologies later in life. To test this, a mixture of non-absorbable wide spectrum antibiotics (neomycin 100mg/kg, bacitracin 100mg/kg, pimarcin 5microg/kg and vancomycin 100mg/kg) was given orally to pregnant Sprague-Dawley dams, from three days before parturition, until post-natal day (PND) 7. Control dams received 0.9% NaCl. At PND 35, gut microbial diversity and richness of male offspring with early-life exposure to antibiotics (ELEA) was lower than controls. Additionally, entries to the central area of the open field was higher in ELEA males. Also, ELEA males explored a novel object, while controls did not. Finally, expression of tyrosine hydroxylase and dopamine receptor 2 in the ventral tegmental area, and expression of dopamine receptor 1 in cingulate cortex 1, striatum and nucleus accumbens in ELEA males was lower when compared to control animals. These findings suggest that a reduction in intestinal bacterial richness and diversity during early-life (PND1-7) affects exploratory behaviours in young rats. These findings suggest that ELEA programs the gut microbiota, as such effect persists later in life, and thus it might contribute to the development of psychiatric disorders later in life.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: javier.bravo@pucv.cl

Agradecimientos: FONDECYT #1140776, VRIEA 125.793/2014 PUCV. IDRC

INCORPORACIÓN SOFARCHI

ROLE OF NOX2 IN THE HIPPOCAMPAL DYSFUNCTION IN ADOLESCENT OFFSPRING PRE AND POSTNATAL EXPOSED TO ETHANOL. Papel de NOX2 en la disfunción hipocámpal en animales adolescentes expuestos a etanol en etapa pre y postnatal.

Haeger, P.¹; Plaza, W.¹; Estay, S.²; Chávez, A.E.²; de la Fuente, E.¹

¹Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad De Medicina, Universidad Católica Del Norte, Coquimbo, Chile. ²Centro Interdisciplinario de Neurociencias de Valparaíso, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso, Chile.

Prenatal ethanol exposure (PEE) in both human as well as animal models alters cognitive behaviors including learning and memory. It is known that NOX2 enzyme is involved in the physiological mechanism of the long-term potentiation (LTP) and the spatial memory formation dependent of hippocampus. In particular, NOX2 increases the synthesis of superoxide, a reactive oxygen species depending on the NMDA receptors (NMDAR) activation. The mechanism involved in cognitive maladaptation generated by PEE has not been fully understood. Here we will study the role of NOX2 in hippocampal function of PEE rats. Our results show that rats treated orally with the inhibitor of NOX2, apocynin (5 milliM) significantly improve the acquisition of spatial memory that is impaired in PEE animals. Similarly, inhibition of NOX with the VAS2870 antagonist (VAS, 10 microM) restored the magnitude of the NMDAR-dependent LTP in CA3-CA1 but not NMDAR LTP in mpp-DG synapse, which are also decreased in PEE animals. We also evaluated whether NOX modifies directly NMDARs function and found that NOX inhibition by VAS decreased NMDAR-mediated EPSCs in the CA1 area but not in the DG of PEE animals. In CA1 as well as DG the NMDAR EPSCs reached bigger EPSC amplitude at higher stimulation in PEE compared with controls hippocampal slices. NOX inhibition by VAS was able to restore the NMDAR EPSC only in CA1 synapse. Taken together, these results suggest that NOX2 would be involved in the dysfunction of spatial memory and the magnitude of synaptic plasticity in PEE animals, presumably through over function of NMDAR in the hippocampus. We are currently investigating the differential role of NOX2 in CA1 or DG synapse.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: phaeger@ucn.cl

Agradecimientos: FONDECYT Regular # 1140855 (P.H), FONDECYT Regular # 1151091 (AEC), Millennium Institute Centro Interdisciplinario de Neurociencia de Valparaíso (CINV, P09-022F), Nucleus Biology of Neuropsychiatric Diseases (NuMIND, NC 130011 to A.E.C)

Socio Patrocinante: Ramón Sotomayor-Zárate.

SIMPÓSIO 3: QUÍMICA MÉDICA APLICADA A LA BÚSQUEDA DE NUEVOS FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS CON BLANCO MITOCONDRIAL.

Coordina: **Dr. José Jara**

NUEVOS VEHÍCULOS Y GRUPOS FARMACÓFOROS EN LA BÚSQUEDA DE ANTINEOPLÁSTICOS SELECTIVOS. New vehicles and pharmacophore groups searching selective antineoplastic drugs.

Palominos, C.¹, Szenfeld, P.¹, Ramirez, O.², Castro-Castillo, V.³, **Jara, J.A.**¹

¹Laboratorio de Farmacología, Instituto de investigación en ciencias odontológicas (ICOD), Facultad de Odontología, Universidad de Chile. ²Laboratorio de Química orgánica, Universidad de Aysén. ³Laboratorio de Química orgánica, Departamento de fisicoquímica y química orgánica, Facultad de Ciencias Químicas y farmacéuticas.

Es sabido que la mitocondria representa un blanco farmacológico relevante desde hace algunos años para el diseño de nuevos antitumorales, debido principalmente a las diferencias estructurales que estas presentan y al gran número de funciones relevantes para la supervivencia y proliferación celular de las células tumorales. Es por esto que aprovechando la mayor diferencia de potencial de la membrana interna mitocondrial de las células tumorales respecto de las células normales, hemos utilizado vehículos como los cationes trifenílfosfonio y F16 para llevar nuevos grupos farmacóforos, como moléculas derivadas de ácido cafeico ó fármacos que actualmente se utilizan en clínica para otras indicaciones como gemfibrozilo, que debido a sus características estructurales presentan la capacidad de llegar a la mitocondria y ejercer malfuncionamiento mitocondrial. Para esto se han sintetizado una serie de ésteres del ácido cafeico para luego agregar el grupo trifenílfosfonio. Además, se han sintetizado una familia de derivados de F16 como nuevos vehículos catiónicos que presentan actividad citotóxica, para luego unirlos a fármacos como gemfibrozilo y evaluar su actividad citotóxica. En estas moléculas se ha evaluado la actividad citotóxica en líneas celulares de cáncer oral, además de su selectividad determinando su citotoxicidad en células no tumorales, obteniéndose resultados promisorios.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: jsandovalj@u.uchile.cl

Agradecimientos: Proyecto Fondecyt Regular 1180296

LOS DERIVADOS DE ALQUIL GALATOS - TRIFENILFOSFONIO TAMBIÉN POSEEN ACTIVIDAD ANTITUMORAL "IN VIVO".

Derivatives of alkyl gallate - triphenylphosphonium also exhibit antitumor activity in vivo.

Ferreira, J.¹, Jara, J.A.², Castro-Castillo, V.³, Peredo-Silva, L.¹, Fuentes-Retamal, S.¹, Acuña-Sandoval, C.⁴, Catalán, M.¹, Pavani, M.¹, Kemmerling, U.⁵, Liempi, A.⁵

¹Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ²Unidad de Farmacología y

Farmacogenética, ICOD, Facultad de Odontología, Universidad de Chile. ³Departamento de Química Orgánica y Físico-Química, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. ⁴Institute of Biotechnology, Czech Academy of Sciences, Prague. ⁵Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial e implica cambios dinámicos en su genoma, resultando en una serie compleja de eventos, como: ilimitada capacidad de replicación, angiogénesis sostenida, evasión de apoptosis, crecimiento perpetuo, insensibilidad a señales de detención del crecimiento, capacidad de invadir tejidos y formación de metástasis, evasión al sistema inmune y reprogramación del metabolismo energético (efecto Warburg), como consecuencia a que el oxígeno es un bien escaso. El mitocondrion es un blanco terapéutico debido a las modificaciones que presenta dentro de una célula cancerosa frente a sus pares normales y su importancia en el desarrollo tumoral. Una de ellas es el elevado potencial de transmembrana mitocondrial de las células cancerosas, que permite dirigir selectivamente grupos farmacóforos mediante el uso de chaperonas químicas, en forma cationes lipofílicos deslocalizados (DLCs). Por consiguiente, se desarrollaron en el laboratorio decilipolihidroxibenzoatos unidos al catión trifenílfosfonio. El efecto que ejercen estos compuestos es desacoplar el proceso de fosforilación oxidativa y la consecuente disminución de la glicólisis (debido a que la actividad de la hexoquinasa II tumoral es dependiente del ATP mitocondrial), desencadenando una crisis energética evidenciada por: un aumento significativo de la [NAD(P)+], de la [AMP] y de la razón [ADP]/[ATP], entre otros. Además, mediante el modelo murino singénico y el modelo ortotópico xenográfico se comprobó que los DLCs indujeron una disminución significativa de marcadores de proliferación celular y la activación de caspasa-3 en ratones portadores de tumor, reflejando una fuerte inhibición del crecimiento tumoral. Mediante un tratamiento conjunto con el antibiótico doxiciclina (DLC 10 mg/Kg/48h – doxiciclina 10 mg/Kg/24h) el efecto antiproliferativo fue ampliamente potenciado, destacando la completa eliminación de la carga tumoral en ratones (n=6), sin presentar recidivas luego de 60 días post-tratamiento. Este efecto se debe a que doxiciclina inhibió la biogénesis mitocondrial, evidenciado por una pérdida de masa mitocondrial y la sobreexpresión de PGC1- α como respuesta adaptativa. El tratamiento con DLCs no generó daños en órganos importantes para el metabolismo y excreción. Estos hallazgos sugieren que la combinación de DLCs con doxiciclina es una terapia potencial para el tratamiento del cáncer.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: jferreir@med.uchile.cl

Agradecimientos: FONDECYT Regular N° 1180296 y ENL 022/16 (VID, UChile)

CACIONES LIPOFÍLICOS DERIVADOS DE ALQUILHIDROXIBENZOATOS CON ACCIÓN MITOCONDRIAL COMO POTENCIALES AGENTES ANTIMETASTÁSICOS.
Mitochondriotropic triphenylphosphonium alkylhydroxybenzoates derivatives as potential antimetastatic agents.

Catalán, M.¹; Valencia-Cárdenas, M.¹; Ruz D.¹; Palominos, C.¹; Jara, J.A.²; Fuentes-Retamal, S.¹; Vivar, R.¹; Ferreira, J.¹; Castro-Castillo, V.³

¹Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. ²Programa de Farmacología y Farmacogenética, IICO, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile. ³Departamento de Físicoquímica y Química, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Las células cancerosas se caracterizan por presentar resistencia a la muerte, alta invasividad, angiogénesis y metástasis, además de reprogramación metabólica. La elevada diferencia de potencial transmembrana mitocondrial, la actividad altamente glicolítica y masa mitocondrial reducida son especialmente relevantes en la búsqueda de nuevos tratamientos. En función de estos cambios es que las mitocondrias se han convertido en el blanco del diseño de nuevas moléculas. Recientemente, hemos descrito nuevos compuestos anticancerígenos capaces de alterar la función mitocondrial, derivados de trifenílfosfonio-alkilhidroxibenzoatos (TPP+C10 y GA-TPP+C10), induciendo estrés energético que conduce a la apoptosis selectiva de células de cáncer de mama, colorrectal y oral in vitro. Dichos efectos dependen directamente de la concentración de estos nuevos agentes, por lo que concentraciones menores podrían estar modulando otras funciones celulares. En este estudio investigamos el efecto antimetastático de TPP+C10 y GA-TPP+C10 en células de cáncer colorrectal metastático. Evaluamos la apoptosis mediada por los compuestos en líneas celulares de metástasis colorrectal, a través de marcadores específicos por citometría de flujo. Para la determinación del efecto antimetastático, evaluamos la fosforilación de ERK, los niveles de metaloproteinasas y VEGF por western blot. Además, evaluamos la migración celular mediante el método transmigración. Por otro lado, comparamos el efecto de estos nuevos compuestos con el tratamiento farmacológico estándar para el cáncer colorrectal. Los resultados mostraron que nuestros compuestos indujeron apoptosis. Además, pudieron reducir la fosforilación de ERK y disminuir los niveles de expresión de metaloproteinasas y VEGF. También disminuyeron la migración celular. TPP+C10 y GA-TPP+C10 fueron más potentes y eficaces que el tratamiento farmacológico estándar, siendo una plausible nueva alternativa farmacológica.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular
Dirección de Correo: mabelcatalan@med.uchile.cl
Agradecimientos: FONDECYT de iniciación 11160281 (Mabel Catalán)

LA MITOCONDRIA COMO BLANCO FARMACOLÓGICO EN BIOPELÍCULAS DE CANDIDA ALBICANS. Mitochondria as pharmacological target in Candida albicans biofilms

Sánchez P.¹, Valderrama V.¹, Delso M.¹, Castro-Castillo, V.², Díaz, C.¹, Jara J.A.¹, **Molina-Berrios A.**¹

¹Laboratorio de Farmacología, Instituto de Investigación en Ciencias Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad de Chile. ²Departamento de Orgánica y Físicoquímica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

La candidiasis oral es la infección humana por hongos más frecuente, siendo el agente causal principal Candida albicans. Si bien estas infecciones son en general localizadas, en pacientes susceptibles pueden diseminarse a otros órganos o tejidos, produciendo candidiasis sistémica con tasas de mortalidad que superan el 50% incluso con tratamiento antifúngico. Una de las principales dificultades para el tratamiento de estas infecciones radica en la capacidad de C. albicans de formar biopelículas sobre la mucosa oral y aparatos de prótesis. Las biopelículas se definen como una población de microorganismos rodeada de una densa matriz extracelular que la protege del medio externo, además de otorgar una alta resistencia a antifúngicos convencionales, lo que se asocia a la alta recurrencia de estas infecciones. En la búsqueda de nuevas estrategias farmacológicas, la mitocondria aparece como un atractivo blanco terapéutico, debido a que es esencial para el crecimiento y supervivencia de los hongos. Se ha reportado que en cepas con mutaciones en distintos componentes mitocondriales presentan mayor susceptibilidad a los fármacos antifúngicos. Por otro lado, la mitocondria de C. albicans posee un potencial de membrana más negativo que las células humanas, por lo que moléculas cargadas positivamente podrían dirigirse de manera selectiva a la mitocondria del hongo. De esta manera la utilización de cationes lipofílicos representa una nueva estrategia contra biofilms de C. albicans resistentes a antifúngicos convencionales.

Área de la Farmacología: Farmacología Odontológica
Dirección de Correo: aemolina@u.uchile.cl
Agradecimientos: Proyecto U-Enlace ENL32/18, Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo, Universidad de Chile.

SIMPOSIO 4: BLANCOS TERAPÉUTICOS EN MODELOS DE HIPOXIA CARDIOVASCULAR Y ESTRÉS OXIDATIVO: PAPEL DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ANTIOXIDANTES.

Coordina: Dr. **Rodrigo Castillo**

HIPOXIA HIPOBÁRICA INTERMITENTE COMO MODELO DE PRECONDICIONAMIENTO CARDIOPULMONAR. Intermittent hypobaric hypoxia as a model of cardiopulmonary preconditioning

Castillo, R.L.¹, Herrera E.A.², Carrasco-Pozo C.³, González-Candia A.², Aguilar M.², Rodríguez J.².

¹Departamento de Medicina Interna Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile. ²Programa de Fisiopatología, ICBM, Facultad de Medicina Oriente, Universidad de Chile. ³Discovery Biology, Griffith Institute for Drug Discovery, Griffith University.

La hipoxia es una condición fisiopatológica con varias respuestas a nivel cardíaco, pulmonar y vascular. Esto podría ser relevante para poblaciones humanas expuestas a altura, ya sea habitantes permanentes (hipoxia crónica continua) o hipoxia intermitente (IH), en trabajadores mineros y turistas. En Chile, más de 35.000 trabajan en altura a más de 2.500 msnm. Sin embargo, la comprensión de los mecanismos que unen la IH y la disfunción cardiovascular están limitados por la heterogeneidad fisiopatológica de los individuos expuestos y sus comorbilidades. Como modelo, hemos utilizado aproximaciones ex vivo e in vivo, en ratas Wistar, a través del uso de una cámara hipobárica para inducir IH aguda y crónica, además de variadas intervenciones farmacológicas, como ácidos omega 3, con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Los resultados hasta el momento demuestran un efecto preconditionante cardiovascular de la IH aguda, a través de mediciones sobre la función ventricular, una mejoría en la reactividad vascular, cambios que están asociados a un reforzamiento del sistema de defensa antioxidante cardíaco y pulmonar, atenuación de la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO) a nivel mitocondrial y a un menor estrés oxidativo tisular. A nivel metabólico la IH aguda induciría un estado de insulinorresistencia periférico que también puede reducir la respuesta antioxidante de tipo cardioprotectora. Finalmente, las vías de respuesta inducidas por la suplementación con omega 3, estarían determinadas principalmente a nivel vascular y miocárdico por una mayor respuesta antioxidante, al parecer moduladas por factores transcripcionales como el Nrf2 y HIF-1 α . Eventuales blancos farmacológicos de una respuesta a largo plazo, que han sido estudiados en la llamada "medicina de altura".

Área de la Farmacología: Farmacología cardiovascular

Dirección de Correo: rodrigouch@gmail.com

Agradecimientos: Grant: Fondecyt 11110246 (RLC.); 1151119 (EHV)

HIPOXIA PERINATAL Y ESTRÉS OXIDATIVO: REVISIÓN DE ANTIOXIDANTES COMO POTENCIALES TERAPIAS PARA PREVENIR LA PROGRAMACIÓN DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

Perinatal hypoxia and oxidative stress: revisiting antioxidants as potential therapies to prevent cardiovascular disease programming.

Herrera, E.A.^{1,2}, González-Candia, A.¹, Krause, B.J.³, Ebersperger, G.¹, Reyes, R.V.¹, Llanos, A.J.^{1,2}

¹Programa de Fisiopatología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ²International Center for Andean Studies (INCAS), Universidad de Chile. ³Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La etiología de diversas enfermedades no transmisibles (ENT) se ha relacionado con condiciones perinatales adversas, tales como hipoxia y estrés oxidativo. Ambas situaciones se observan en gestaciones a gran altura (> 2.500 m) e insuficiencia placentaria. El embarazo y parto en estas condiciones inducen restricción del crecimiento intrauterino y potenciales alteraciones cardiovasculares y pulmonares del neonato y el adulto. Además, la hipertensión pulmonar neonatal puede inducir remodelamiento cardiopulmonar e insuficiencia cardíaca derecha, si se mantiene en el tiempo. La programación fetal modifica el equilibrio entre los mecanismos vasodilatadores y vasoconstrictores, entre otros, derivando en un remodelamiento maladaptativo cardíaco y vascular, lo que aumenta el riesgo de ENT cardiovascular en la vida del individuo. Varios estudios han definido los mecanismos implicados en el deterioro cardiovascular programado, derivando en nuevas propuestas terapéuticas efectivas en modelos animales. Estos enfoques incluyen tratamientos que apuntan a mejorar las vías vasodilatadoras tales como óxido nítrico-guanilil ciclasa-GMP, prostaciclina-adenilato ciclasa-AMP y/o para disminuir las vías vasoconstrictoras tales como la endotelina-1, entre otros mecanismos. Además, en los últimos años, antioxidantes como la melatonina y la n-acetilcisteína (NAC) se han posicionado como importantes coadyuvantes terapéuticos para prevenir y/o tratar las complicaciones cardiovasculares del neonato. Los nuevos tratamientos con antioxidantes han demostrado revertir el aumento del riesgo cardiovascular en modelos animales y deben revisarse y trasladarse a entornos clínicos. En esta presentación, repasaremos algunos de los nuevos tratamientos para atenuar o prevenir las complicaciones perinatales y la programación cardiovascular debido a hipoxia y estrés oxidativo.

Área de la Farmacología: Farmacología cardiovascular

Dirección de Correo: eherrera@med.uchile.cl

Agradecimientos: Proyectos Fondecyt 1151119 & 1181341.

DESCUBRIENDO LOS ORÍGENES EPIGENÉTICOS DE LA DISFUNCIÓN VASCULAR ADULTA ASOCIADA A LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL Y SU RELACIÓN CON EL ESTRÉS OXIDATIVO INTRAUTERINO. Addressing the epigenetic origins of the adult vascular dysfunction associated to Fetal Growth Restriction by targeting the intrauterine oxidative stress.

Krause, B.J.¹, Peñaloza, E.V.P.¹, García-Herrera, C.², Herrera, E.A.^{3,4}

¹Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Departamento de Ingeniería Mecánica, Universidad de Santiago de Chile. ³Programa de Fisiopatología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ⁴International Center for Andean Studies (INCAS), Universidad de Chile.

La restricción de crecimiento fetal es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares a largo plazo, con una influencia mucho mayor a los antecedentes genéticos. En este proceso, se ha propuesto la participación de mecanismos epigenéticos que registrarían cambios en el ambiente intrauterino asociadas a estas alteraciones (i.e. hipoxia y estrés oxidativo) estableciendo una programación de la función vascular. Así mismo existiría un remodelamiento arterial temprano que sentarían las bases del riesgo vascular a largo plazo. En este contexto, la comprensión del aporte del estrés oxidativo intrauterino a la

programación epigenética de la función vascular y el establecimiento de una estructura vascular pro-hipertensiva representa una oportunidad para la prevención temprana de enfermedades cardiovasculares crónicas. Durante los últimos años nuestro grupo de investigación ha contribuido a esclarecer la participación de vías redox en la disfunción vascular temprana, integrando estudios en placenta humana y modelos animales. Los resultados sugieren que la activación de vías pro-oxidantes durante el desarrollo intrauterino contribuye a la disfunción vascular placentaria, umbilical y sistémica fetal. Estos cambios en la función vascular se asociarían a marcas epigenéticas (i.e. metilación del DNA, modificaciones post-traduccionales en histonas y miRNAs) en genes relacionados con la síntesis de óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador. De manera destacable, gran parte de los efectos deletéreos a nivel vascular, de un crecimiento fetal alterado, han sido revertidos experimentalmente mediante el uso in vitro, in vivo e in ovo del precursor de glutatión, n-acetilcisteína (NAC). En conjunto estos resultados permiten perfilar el uso de agentes antioxidantes de manera prenatal para la prevención de enfermedades cardiovascular a largo plazo.

Área de la Farmacología: Farmacología cardiovascular

Dirección de Correo: bjkrause@uc.cl

Agradecimientos: Fondecyt 1151119, 1170608 & 1181341.

XL CONGRESO ANUAL SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA DE CHILE: PREMIO DR. JORGE MARDONES RESTAT E INCORPORACIONES SOFARCHI

POSTULACIÓN PREMIO DR. JORGE MARDONES RESTAT

CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE SITIOS MOLECULARES ASOCIADOS A LA MODULACIÓN ALOSTÉRICA DE RECEPTORES DE GLICINA POR EL COMPUESTO ANALGÉSICO 2,6-DI-TERT-BUTILFENOL. Functional characterization of molecular sites associated with the allosteric modulation of glycine receptors by the analgesic compound 2,6-di-tert-butylphenol.

Lara, C.O.¹, Burgos, F.¹, Marileo, A.M.¹, San Martín, V.¹, Sazo, A.E.¹, Moraga-Cid, G.¹, Yévenes, G.E.¹

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción.

La subunidad alfa3 de los GlyRs (α3GlyRs) es clave en el procesamiento nociceptivo. La modulación funcional de α3GlyRs ha sido asociada a la generación de analgesia por parte de moduladores alostéricos positivos en modelos de dolor crónico. Estudios recientes han mostrado que el análogo de propofol, 2,6-di-tert-butilfenol (2,6-DTBP), es un modulador alostérico de α3GlyRs, que posee efectos diferenciales sobre distintas subunidades y que posee actividad analgésica in vivo. Estos hallazgos sugieren que el 2,6-DTBP es un potencial compuesto líder para el diseño de nuevos moduladores del GlyR. Sin embargo, los sitios de unión del 2,6-DTBP aún no están definidos. Además, la modulación del GlyR por análogos estructurales de este compuesto no ha sido explorada sistemáticamente. En una primera etapa, el presente trabajo investigó los sitios de unión de 2,6-DTBP en α3GlyRs mediante la combinación de técnicas bioinformáticas y electrofisiológicas. Estudios in silico de complejos α3GlyR-2,6-DTBP sugirieron la presencia de dos sitios de interacción putativos, ubicados entre los dominios TM2-TM3 y en el dominio intracelular (ICD). Registros electrofisiológicos indicaron que 2,6-DTBP (0,1 mM) potenció la función de α3GlyRs en 171±21%. Estudios similares mostraron que tanto mutaciones puntuales en el sitio de unión en el TM2-TM3 (A288I, -28±4%) como en el sitio del ICD (F388A, 14±15%) fueron capaces de disminuir significativamente la potenciación. Por otra parte, estudios preliminares en curso mostraron que modificaciones estructurales simples en 2,6-DTBP lograron modificar significativamente el porcentaje de potenciación de la corriente glicinérgica. En conclusión, nuestros resultados sugieren que la caracterización de los sitios de unión de 2,6-DTBP junto con la identificación de nuevos moduladores de α3GlyRs expanden las perspectivas para el diseño de moduladores glicinérgicos que posean mayor potencia y eficacia.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: cesar.snorf@gmail.com

Agradecimientos: FONDECYT 1170252 (G.E.Y), FONDECYT 1160851 (G.M.) y FONDECYT posdoctorado 3170108 (C.F.B).

Socio Patrocinante: Gonzalo Yévenes Crisóstomo

POSTULACIÓN PREMIO DR. JORGE MARDONES RESTAT E INCORPORACIÓN SOFARCHI

MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS EN LA SOBREVIDA, APOPTOSIS Y ESTRÉS OXIDATIVO EN FIBROBLASTOS CARDIACOS BAJO ISQUEMIA/REPERFUSION ACTIVADOS POR LA ASOCIACIÓN ASCORBATO / DEFEROXAMINA / N-ACETILCISTEÍNA. Molecular mechanisms implicated in survival, apoptosis and oxidative stress in cardiac fibroblasts under ischemia/reperfusion activated by the ascorbate / deferoxamine / n-acetylcysteine association

Parra-Flores, P.I.¹, Valenzuela-Bustamante, P.¹, Brüggendieck F.A.¹, Vivar R.², Díaz-Araya, G.¹

¹Laboratorio de Farmacología Molecular Cardiovascular, Centro de Estudios Avanzados de Enfermedades Crónicas (ACCDIS), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. ²Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La asociación ascorbato/deferoxamina/n-acetilcisteína (A/D/N), ha demostrado aumentar la viabilidad y reducir la apoptosis en fibroblastos cardiacos (FC) sometidos a isquemia/reperfusión (I/R); sin embargo, se desconocen los mecanismos moleculares y las vías de señalización activados por A/D/N, así como el efecto sobre la funcionalidad celular. **Objetivo:** Evaluar si en FC bajo I/R, la asociación A/D/N activa las vías de supervivencia ERK1/2 y AKT; e inactiva las vías pro-apoptóticas p38 y JNK; reduce la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO), y consecuentemente, aumenta la razón Bcl-xl/Bax y la migración. **Metodología:** Los FC de ratas neonatas Sprague-Dawley se mantuvieron 6 horas en isquemia y 24 horas en reperfusión (con/sin A/D/N 10 μM c/u), y se evaluaron los niveles de Bcl-xl y Bax; los niveles de p-AKT, p-ERK1/2, p-p38 y p-JNK se evaluaron tras 10 minutos de reperfusión (todos por Western Blot). Los niveles de ERO se evaluaron con 2',7' diclorofluoresceína (DCF), durante los primeros 30 minutos de reperfusión. La migración se evaluó por método de la herida tras 24 horas de reperfusión, usándose suero 10% (en presencia de 5-bromo-2'-deoxiuridina (BrdU)), para inducir migración. **Resultados:** En los FC bajo I/R tratados con A/D/N, respecto de los sin tratamiento: la razón Bcl-xl/Bax aumentó 2,25 veces; p-ERK1, p-ERK2 y p-AKT aumentaron 2, 1,4 y 3 veces respectivamente; p-p38 y p-JNK disminuyeron 1,5 veces; la intensidad de fluorescencia de DCF disminuyó significativamente; el área de la herida disminuyó un 50% en presencia de suero 10%+BrdU. **Conclusión.** En FC bajo I/R, A/D/N activa las vías de supervivencia p-ERK1/2 y p-AKT, mientras que redujo la activación de las vías pro-apoptóticas y el estrés oxidativo. En consecuencia, A/D/N aumentan la capacidad migratoria de los FC.

Área de la Farmacología: Farmacología cardiovascular

Dirección de Correo: gfpablo@gmail.com

Agradecimientos: Beca CONICYT de Doctorado Nacional 21151215, Beca de Gastos Operacionales CONICYT 21151215, FONDECYT 1170425.

Socio Patrocinante: Guillermo Díaz Araya

INCORPORACIÓN SOFARCHI

AUMENTO DE LA LIBERACIÓN DE DOPAMINA INDUCIDA POR ANFETAMINA EN EL CUERPO ESTRIADO DE RATONES TIPO COMPULSIVOS QUE SOBRES-EXPRESAN EAAT3. Increased amphetamine-induced dopamine release in the striatum of compulsive EAAT3 overexpressing mice.

Escobar, A.P.^{1,2}; Delgado, C.^{1,2}; Sotomayor-Zárate R.²; Moya, P.R.^{1,2}

¹Centro Interdisciplinario de Neurociencias de Valparaíso.

²Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso.

Obsessive compulsive disorder (OCD) is characterized by the performance of repetitive stereotyped behaviors together with the appearance of intrusive thoughts that cause anxiety. Genetic studies have proposed the SLC1A1 gene, which encodes the neuronal glutamate transporter EAAT3, as a candidate gene in OCD. Our laboratory has shown that the overexpression of EAAT3 in principal forebrain neurons (CamKII-EAAT3 OE) in mice leads to increased anxiety-like behaviors and compulsive-like behaviors such as grooming and marble-burying, resembling OCD symptomatology. Abnormalities in the dopamine system in basal ganglia have been described in OCD patients; repetitive behaviors are highly dependent of dopamine within this system. Interestingly, EAAT3 deficiency directly impacts dopamine system, as EAAT3 KO have decreased number of dopamine neurons in the substantia nigra compacta (SNc), decreased amphetamine-induced dopamine release and D1 dopamine receptors in the striatum. These data suggest that CamKII-EAAT3 OE mice could have alterations in the dopamine system that accompany the performance of repetitive behavior. The main objective of this work is to evaluate whether CamKII-EAAT3 OE mice have alterations on dopamine system. Our results show that CamKII-EAAT3 OE mice have increased spontaneous locomotor activity but a similar locomotion in response to amphetamine. Surprisingly, CamKII-EAAT3 OE show increased amphetamine-induced dopamine release in the striatum. Immunofluorescence assays show similar levels of dopamine neurons compared to controls. The data suggest that EAAT3 overexpression affects dopamine system in a bimodal mode increasing the presynaptic effects of dopamine release, but decreasing its postsynaptic effects on receptors

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: angeescobar.m@gmail.com

Agradecimientos: FONDECYT grant #1141272, ICM-MINECON # NC130011-NU-MIND and ICM-MINECON #P-09-022-F-CINV

Socio Patrocinante: Pablo Moya

INCORPORACIÓN SOFARCHI

LA ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR A GLUCAGÓN TIPO 1 REGULA LAS ACCIONES DE COCAÍNA Y LA HOMEOSTASIS DE DOPAMINA EN EL NÚCLEO SEPTAL LATERAL. Glucagon-like peptide 1 receptor activation regulates cocaine actions and dopamine homeostasis in the lateral septum.

Pino J.A.¹; Reddy I.A.²; Galli, A.²; Torres, G.E.¹

¹Department of Pharmacology and Therapeutics, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL, USA.

²Neuroscience Program, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA.

Agonism of the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor (GLP-1R) has been effective at treating aspects of addictive behavior for a number of abused substances, including cocaine. However, the molecular mechanisms and brain circuits underlying the therapeutic effects of GLP-1R signaling on cocaine actions remain elusive. Recent evidence has revealed that endogenous signaling at the GLP-1R within the forebrain lateral septum (LS) acts to reduce cocaine-induced locomotion and cocaine conditioned place preference, both considered dopamine (DA)-associated behaviors. DA terminals project from the ventral tegmental area to the LS and express the DA transporter (DAT). Cocaine acts by altering DA bioavailability by targeting the DAT. Therefore, GLP-1R signaling might exert effects on DAT to account for its regulation of cocaine-induced behaviors. We show that the GLP-1R is highly expressed within the LS. GLP-1, in LS slices, significantly enhances DAT surface expression and DAT function. Exenatide (Ex-4), a long-lasting synthetic analog of GLP-1 abolished cocaine-induced elevation of DA. Interestingly, acute administration of Ex-4 reduces septal expression of the retrograde messenger 2-arachidonylglycerol (2-AG), as well as a product of its presynaptic degradation, arachidonic acid (AA). Notably, AA reduces septal DAT function pointing to AA as a novel regulator of central DA homeostasis. We further show that AA oxidation product γ -ketoaldehyde (γ -KA) forms adducts with the DAT and reduces DAT plasma membrane expression and function. These results support a mechanism in which postsynaptic septal GLP-1R activation regulates 2-AG levels to alter presynaptic DA homeostasis and cocaine actions through AA.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: josepino@ufl.edu

Socio Patrocinante: Ramón Sotomayor-Zárate

VALIDACIÓN IN VITRO DE UN MODELO IN SILICO DEL COMPLEJO PROTEICO MICA Y FRAGMENTO VARIABLE MONOCATENARIO DE ANTICUERPO ANTI-MICA, PARA EL DESARROLLO DE UN BIOFÁRMACO. In vitro validation of an in-silico model of the protein complex MICA and variable single-chain fragment of anti-MICA antibody, for the biopharmaceutical development.

Gutiérrez-González M.¹, Romero A.¹, Salas A.2, Teneb J. ¹, Rodríguez J.A.¹, Tello S.¹, Fariás C.¹, Jerez B. ¹, Toledo K.¹, Ribeiro C.¹ y **Molina, M.C.¹**

¹Programa D. Inmunología, Centro de Inmunobiología (IBT), ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ²Departamento de Farmacología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad de Concepción,

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. MICA es uno de los ligandos del receptor de activación de NKG2D de células NK (Natural Killer) para lisar las células tumorales. Es una proteína transmembrana expresada en tumores y desempeña un papel importante tanto en la inmunovigilancia como en la evasión inmune. Este último mecanismo consiste en la liberación de MICA, en forma soluble o mediante vesículas, las que compiten con el MICA de membrana en la célula tumoral por NKG2D e inducen endocitosis del receptor generando células NK inmunocomprometidas. En este trabajo se desarrolló un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) contra MICA utilizando una genoteca desarrollada en el laboratorio, se caracterizó en ensayos in vitro e in vivo en un modelo murino xenoinjertado con células de adenocarcinoma humano. Adicionalmente, se construyó un modelo in silico del complejo scFv anti MICA y MICA y se identificaron los residuos más importantes: 4 tirosinas (hot spots) y residuos que al reemplazarse podrían mejorar la capacidad de unión (cold spots). Se validó el modelo a través de mutagénesis sitio-dirigida reemplazando los residuos hot spot por alanina y los residuos cold spot por residuos con grupos aromáticos. Para cada scFv mutante y original, se realizó un ensayo ELISA y se detectaron los cambios en la unión a MICA. Los resultados muestran que la sustitución de un residuo hot spot con alanina reduce la formación del complejo (WT: 1,1 OD., Mut: 0,1 OD) mientras que el reemplazo de residuos cold spot aumenta la capacidad de unión (WT: 0,2 OD., Mut: 1, 1 OD.).

Área de la Farmacología:

Dirección de Correo: mcmolina@med.uchile.cl

Agradecimientos: Financiamiento: FONDEF ID16i10027, CONICYT, Enlace-Fondecyt 2017 U. de Chile.

INCORPORACIÓN SOFARCHI

REPROGRAMACIÓN NEONATAL CON TESTOSTERONA PROPIONATO DISMINUYE LA EXPRESIÓN DEL TRANSPORTADOR DE DOPAMINA EN NÚCLEO ACCUMBENS Y LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA INDUCIDA POR METILFENIDATO EN RATAS ADULTAS. Neonatal programming with testosterone propionate reduces dopamine transporter expression in Nucleus Accumbens and methylphenidate-induced locomotor activity in adult rats.

Martínez-Pinto, J.¹, Dib T.¹, Reyes-Parada M.^{2,3}, Torres G.E.⁴, Sotomayor-Zárate R.¹.

¹Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso, Chile. ²Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile, Santiago, Chile. ³Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Talca, Chile. ⁴Department of Pharmacology and Therapeutics, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL, USA.

La exposición a disruptores endocrinos puede alterar en forma permanente la regulación de expresión génica de un individuo, sobre todo si este es expuesto durante periodos sensibles del desarrollo, como lo son la etapa prenatal y neonatal. Esta exposición puede producir efectos deletéreos a largo plazo, sin necesitar exposiciones subsecuentes a la misma sustancia, en tejidos vulnerables como el sistema nervioso. Nuestro laboratorio ha demostrado que la reprogramación neonatal con hormonas sexuales afecta el circuito mesocorticolímbico, incrementando la síntesis y liberación de dopamina (DA) en cuerpo estriado y Núcleo Accumbens (NAcc). Sin embargo, la respuesta conductual a drogas psicoestimulantes y los mecanismos involucrados no han sido estudiados previamente. El objetivo de este trabajo fue examinar la actividad locomotora inducida por metilfenidato (5 mg/kg i.p.) y la expresión del transportador de dopamina (DAT) en NAcc de ratas adultas que fueron expuestas a una dosis única de testosterona propionato (TP: 1 mg/50 µL s.c.), estradiol valerato (EV: 0.1 mg/50 µL s.c.) o aceite de sésamo (Controles, 50 µL) al día postnatal 1. Las hembras tratadas con TP tienen menor actividad locomotora inducida por metilfenidato, comparadas con animales controles. Esta reducción en la actividad locomotora está relacionada con una menor expresión de DAT en NAcc. Sin embargo, ni la actividad locomotora inducida por metilfenidato ni la expresión de DAT en NAcc fueron afectadas en machos adultos tratados con EV o TP al día postnatal 1. Nuestros resultados sugieren que la exposición temprana a hormonas sexuales afecta a largo plazo las áreas cerebrales dopaminérgicas involucradas en la respuesta a psicoestimulantes, lo cual puede ser un factor de vulnerabilidad que promueva el escalamiento en el consumo a drogas de abuso.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: ramon.sotomayor@uv.cl

Agradecimientos: Proyectos FONDECYT Regular N° 116-0398 (R.S-Z) y Proyecto CONICYT para Atracción de Capital Humano Avanzado (MEC) N° PAI80160020.

Socio Patrocinante: Ramón Sotomayor-Zárate

XL CONGRESO ANUAL SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA DE CHILE: COMUNICACIONES EN PANELES (POSTER PRESENTATIONS)

1. PLANTAS MEDICINALES: EVALUADAS GENOTÓXICAMENTE EN ERITROCITOS DE LA MÉDULA ÓSEA DE RATÓN. Medicinal plants: genotoxic assessment in mouse bone marrow erythrocytes.

Rivero, S.Y.¹, Curbelo, V.A.¹, Remigio, M.A.¹, Fernández, E.N.¹, Pérez A.G., González, T.Y.¹

¹Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorios.

El uso de las plantas medicinales ha retomado un gran auge en nuestro país, lo que impone la necesidad de las evaluaciones genotóxicas de extractos de conocidas propiedades farmacológicas. Se realizó el estudio de los efectos mutagénicos en células somáticas de roedores de seis extractos de plantas medicinales administrados por vía oral, empleando el análisis de la médula ósea de roedores Cenp: NMRI mediante el ensayo de micronúcleos, como controles positivo y negativo en el ensayo se utilizaron ciclofosfamida (40 mg/kg p.c) y agua respectivamente. Al final del tratamiento los animales fueron sacrificados y procesada la médula para obtener las preparaciones según el procedimiento descrito por Schmid en 1976. Los resultados demuestran la no evidencia de efectos citotóxicos, ni clastogénicos (inductor de aberraciones cromosómicas) sobre las células somáticas de los roedores tratados. Estos resultados, contribuyen a la estimación del riesgo-beneficio del uso de las plantas como fitoterapéuticos por nuestra población.

Área de la Farmacología: Toxicología (Toxicology).

Dirección de Correo: yesi8.rosi7@gmail.com

2. EXTRACTO FLUIDO DE SALVIA Y SU EFECTO SOBRE LOS ERITROCITOS DE LA MÉDULA ÓSEA DE RATÓN. Fluid extract of Salvia and its effect on the erythrocytes of mice bone marrow.

Curbelo, V. A.¹, Rivero Y.¹, Mancebo R.A.¹, Arteaga M E.¹, González C.¹, Grandía R.¹, Bada A M.¹, Legró M.¹, García A.¹, Mantilla N.¹, Lemus M.¹, Escalona M. A.¹

¹Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorios.

En los últimos años ha aumentado significativamente el empleo de medicamentos de origen natural a nivel mundial. La Salvia ha sido utilizada en la medicina tradicional para disímiles afecciones. Se ha comprobado la existencia de propiedades antiinflamatorias de la tintura de salvia de playa (*Pluchea carolinensis* Jacq) en el proceso agudo y en la fase crónica. Para la evaluación genotóxica del Extracto Fluido de Salvia (EFS) se realizó el ensayo de Micronúcleos en médula ósea en ratones Cenp:NMRI, aplicando tres niveles de dosis (500, 1000 y 2000 mg/kg / vía intragástrica), y dos controles (negativo (CN): agua estéril y positivo: Ciclofosfamida 40 mg/kg). Los resultados obtenidos muestran que las dosis evaluadas del EFS no evidencian un decremento significativo de la proporción PCE/NCE con respecto al CN en ambos sexos. No se muestra un incremento significativo del porcentaje de EPC/MN en ninguno de los niveles de dosis en relación al CN para los machos. En hembras no se evidenció este incremento a la dosis de 500 mg/kg, sin embargo, para la dosis

1000 mg/kg y 2000 mg/kg sí se detectaron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de estos dos grupos con la media del grupo CN. Se concluye que, bajo nuestras condiciones experimentales, el EFS no exhibió efectos citotóxicos sobre las células somáticas, no reveló actividad genotóxica en los ratones machos en ninguno de los niveles de dosis evaluados, ni en hembras a la dosis de 500 mg/kg, induciendo efectos genotóxicos a las dosis de 1000 y 2000 mg/kg en hembras.

Área de la Farmacología: Toxicología (Toxicology)

Dirección de Correo: yesi8.rosi7@gmail.com

3. EVALUACIÓN MUTAGÉNICA DE LAS TABLETAS ORALES DE PV-2 CON ENSAYOS IN VIVO. Mutagenic evaluation of the oral tablets of PV-2 with in vivo tests.

Rivero, S.Y.¹, Scull, C. I.², Remigio, M.A.¹, Pérez, A.G.¹, Fernández, E. N.¹, Curbelo, V.A.¹, González, T.Y.¹, Mancebo, R.A.¹, Lemus, M.¹

¹ Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorios.

El desarrollo de estos productos tiene necesariamente que llevar en paralelo un sistema evaluativo que permita conocer con certeza el impacto que sobre la salud humana, animal y el medio ambiente puedan ocasionar tales productos biotecnológicos. Las tabletas orales PV-2, están realizadas con tintura de la planta *Morinda royoc*, nombrada comúnmente en nuestro país como "Garañón", lo que confiere efectos estimulantes, vigorizante y estimulador de la libido. Se realizó el estudio del efecto mutagénico en roedores y ratas mediante los Ensayos de Aberración cromosómica, Micronúcleo y Espermatozoide administrados por vía oral, empleando como controles positivo y negativo acrilamida (20 mg/kg p.c), ciclofosfamida (40 mg/kg p.c) y agua respectivamente. Al final del tratamiento los animales fueron sacrificados y procesado para obtener las preparaciones según el procedimiento. Los resultados demuestran la no evidencia de efectos citotóxicos, ni clastogénicos en la médula ósea de ratón, ni efecto mutagénico sobre los cromosomas de la médula ósea de las ratas, no mostró tampoco efectos genotóxicos ni citotóxicos sobre las células espermáticas del ratón. Estos resultados amplían los conocimientos sobre la inocuidad de estos productos en su relación con el hombre.

Área de la Farmacología: Toxicología (Toxicology)

Dirección de Correo: yesi8.rosi7@gmail.com

4. NUEVOS AGENTES MITOCONDRIALES CON ACCIÓN DESACOPLANTE DISMINUYEN IN VITRO LA MIGRACIÓN E INVASIÓN DE CÉLULAS METASTÁSICAS COLORRECTALES. New mitochondrial agents with uncoupling action decrease migration and invasion of metastatic colorectal cells in vitro.

Ruz, D.¹, Palominos C.², Fuentes-Retamal, S.², Jara, J.A.³, Castro-Castillo, V.⁴, Vivar, R.², Ferreira, J.², Catalán, M.²

¹ Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación, Santiago, Chile. ² Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. ³ Programa de Farmacología y Farmacogenética, IICO, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile. ⁴ Departamento de Físicoquímica y Química, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más prevalente a nivel mundial y uno de los que genera mayor mortalidad, siendo una de las causas a la disminuida eficacia a los tratamientos farmacológicos tradicionales estados metastásicos. Las células tumorales presentan mitocondrias más electronegativas debido a un mayor potencial de transmembrana que las de una célula normal. Dada característica las hace un blanco farmacológico para el tratamiento del cáncer, acumulando variadas moléculas catiónicas. Es por ello, que nuevos compuestos pueden ser diseñados y sintetizados para afectar células tumorales a nivel mitocondrial con la finalidad de mejorar y complementar los tratamientos existentes. En este sentido, este trabajo muestra la acción de nuevos compuestos catiónicos derivados de alquilbenzoatos acoplados a trifenilfosfonio, GA-TPP+C10 y TPP+C10, y sus efectos en el comportamiento celular para establecer su actividad antimetastásica sobre las líneas celulares metastásicas de cáncer colorrectal, CT-26 (ratón) y SW620 (Humana). Estas moléculas se han descrito como capaces de desacoplar la cadena transportadora de electrones, deteniendo la síntesis de ATP, generando así estrés metabólico. Se analizó el efecto antimetastásico a través de la evaluación de sus efectos en la migración celular mediante los ensayos de la recuperación de la herida y de dispositivos Transwell. Se condicionaron los dispositivos transwell con Matrigel para evaluar invasión. Se realizó Western Blott para medir los niveles de expresión biomarcadores metastásicos como metaloproteinasas 2 y 9. Adicionalmente, se evaluó la actividad de estas enzimas a través de zimografía. Los resultados mostraron que, en ambas líneas metastásicas, los compuestos disminuyeron la migración, invasión y la expresión y actividad de metaloproteinasas. En conclusión, GA-TPP+C10 y TPP+C10 presentan un potencial efecto antimetastásico en cáncer colorrectal.

Área de la Farmacología: Otros (Others)

Dirección de Correo: mabelcatalan@med.uchile.cl

Agradecimientos: FONDECYT de iniciación 11160281 (Mabel Catalán)

Socio Patrocinante: Mabel Catalán Díaz

5. EFECTO DE LA INFUSIÓN INTRASEPTAL DE VASOPRESINA SOBRE LA LIBERACION DE GABA EN SEPTUM LATERAL Y DOPAMINA Y GABA EN ÁREA TEGMENTAL VENTRAL DE RATAS MACHO. Effect of Vasopressin intraseptal infusion on lateral septum GABA release and dopamine and GABA release in ventral tegmental Area in male rats.

Tobar, F.¹, Gárate, M.¹, Sanhueza, C.¹, Sotomayor-Zárate, R.², Renard, G.M.¹

¹Centro de Investigación Biomédica y Aplicada (CIBAP), Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile. ²Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso.

Arginine-vasopressin (AVP) is a neuropeptide well known for its relationship with paternal and social-sexual behavior, but its influence on addiction and reward related behaviors has been scarcely studied. Interestingly, it has been shown that AVP has potential to modulate directly and indirectly extracellular levels of neurotransmitters in several brain nuclei. The lateral septum (LS) plays a critical role in regulating and modulating mood and motivation and it is related with the reward system. LS projects GABAergic neurons to the ventral tegmental Area (VTA) regulating dopamine (DA) release. Our lab has shown that AVP administration in LS reduce addictive like behaviors. In this context and considering that LS expressed V1A receptor, we wonder how intra-LS AVP administration could modulate neurotransmission in the LS and VTA. We performed in vivo microdialysis experiments in male Sprague Dawley rats using two probes: One in the LS to perfuse AVP (1 µg/ml) and measure GABA extracellular levels and the other one in VTA to measure GABA and DA extracellular levels after an AVP intra-LS infusion. GABA and DA were measure with HPLC coupled to fluorescent and electrochemical detection, respectively. Our results showed an increase in GABA extracellular levels in LS after intra-LS AVP infusion, while in the same experiment was observed a decrease in DA extracellular levels in VTA. Our results suggest that intra-LS AVP infusion produce an increase in GABA release from LS-interneurons inhibiting GABA projections to VTA. The activation of V1A receptor in LS could be a pharmacological target to reduce addictive-like behaviors.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: georgina.renard@usach.cl

Agradecimientos: FONDECYT Grant N° 111-40065 to GMR.

Socio Patrocinante: Georgina M. Renard

6. EVALUACIÓN DEL EFECTO DE SIMVASTATINA SOBRE LA ACTIVIDAD ANGIOGÉNICA EN UN MODELO CELULAR TRIDIMENSIONAL INFECTADO CON *Trypanosoma cruzi*. Evaluation of the effect of simvastatin on the angiogenic activity in a three-dimensional cell model infected by *Trypanosoma cruzi*.

Alfaro-Lobos, S.^{1, 2}, González-Herrera, F.¹, Guzmán-Rivera, D.¹, Castillo C.^{1, 3}, Pesce, B.¹, Fuentes-Retamal, S.¹, Campos-Estrada, C.², Maya-Arango, J.D.¹

¹ Programa de farmacología clínica y molecular, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ² Laboratorio de toxicología, facultad de farmacia, Universidad de Valparaíso. ³ Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La enfermedad de Chagas es una infección sistémica, causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*. Las principales manifestaciones clínicas se originan en la capacidad del parásito de provocar una respuesta inflamatoria persistente que en un 30% deriva en una cardiopatía crónica. La patogénesis se fundamenta en el daño por parte del parásito, el daño del sistema inmune, alteraciones en la conducción y alteraciones microvasculares. Esto último genera focos isquémicos provocando necrosis de cardiomiocitos con el consecuente remodelado cardíaco y pérdida de la funcionalidad. El tratamiento contempla la erradicación del parásito mediante fármacos tripanocidas como benznidazol y nifurtimox, no obstante, no revierte las consecuencias crónicas de la infección generando la necesidad de buscar mejores estrategias terapéuticas. Se ha observado que simvastatina, a través de sus efectos pleiotrópicos, es capaz de inducir la formación de nuevos vasos sanguíneos mediante un efecto dosis dependiente. Con la previa construcción de un modelo tridimensional de células endoteliales microvasculares humanas (HMVEC) y fibroblastos cardíacos humanos (NHFC), infectado con *Trypanosoma cruzi*, se estudió el efecto de simvastatina sobre la migración de células endoteliales y formación de microtubos en matrigel. Para ello, cocultivos esféricos de HMVEC y NHFC fueron infectados por 24 horas con el parásito y luego tratados con simvastatina 5; 50 y 500 nM. La infección con *T. cruzi* produjo una disminución de migración de células endoteliales y generación de microrredes tubulares en los esféricos, mientras que simvastatina, luego de 72 horas de incubación indujo significativamente sobre esféricos infectados, migración y formación de microtubos endoteliales a 500 nM. Este hallazgo podría generar una modulación de la respuesta del hospedero frente al parásito, disminuyendo la progresión de la enfermedad.

Área de la Farmacología: Farmacología cardiovascular

Dirección de Correo: sebalfarlobos@gmail.com

Agradecimientos: Agradecimientos al proyecto Fondecyt regular 1170126

Socio Patrocinante: Juan Diego Maya

7. COMPLEJOS DE COBRE-POLIFENOLES POTENCIAN LA MODULACIÓN DE COBRE EN EL RECEPTOR P2X2; IDENTIFICACIÓN DE UN NUEVO MECANISMO DE MODULACIÓN EN RECEPTORES P2X. Copper-polyphenol complexes potentiates the copper modulation in P2X2 receptor; Identification of a novel P2X receptors modulatory mechanism.

Peralta F.A.^{1,4}; Alfaro, A.^{1,4}; Henríquez V.¹; Mascayano, C.²; Aspee A.³; y Huidobro-Toro J.P.^{1,4}

¹Laboratorio de Farmacología, Departamento de Biología, ²Laboratorio de Simulación Molecular y Diseño Racional de Fármacos, Departamentos de Ciencias del Ambiente, ³Laboratorio de Cinética y Fotoquímica, Departamentos de Ciencias del Ambiente de la Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile. ⁴Centro para el Desarrollo de la Nanociencia y la Nanotecnología (CEDENNA).

Polifenoles como quercetina (Q) y análogos glicosilados forman complejos de Cu(II) con diferentes estequiometrías dependientes de la concentración. Considerando que el Cu(II) es un modulador alostérico positivo del receptor P2X2 (P2X2R), investigamos si Q y análogos glicosilados como rutina (R) y hiperósido (H) y además, ácido cafeico (AC), modifican la modulación de Cu(II) en P2X2R y la relación entre las concentraciones de ligandos y las constantes de formación de los complejos correspondientes. Se inyectaron oocitos de *Xenopus laevis* con cDNA para el P2X2R y se registraron corrientes evocadas por ATP en fijación de voltaje con dos electrodos. 10 μM Cu(II) desplazó 5 veces a la izquierda la curva concentración-respuesta de ATP, disminuyendo la EC50 de 66,4 a 12,8 μM (P<0,05). Complejos de Q con 10 μM Cu(II) formados en el medio de mantención de oocitos muestran una curva bifásica con un incremento máximo a 3 μM de Q de 46 veces la corriente evocada por 10 μM ATP. R y H mostraron una curva bifásica con un aumento máximo de 34 y 25 veces respectivamente (P<0,05), las corrientes 10 μM ATP. En contraste, AC mostró una curva monofásica con un incremento máximo de 68 veces a 100 μM AC (P<0,01). A 10 nM, los polifenoles aumentaron per-se las corrientes evocadas por 10 μM ATP, con el siguiente orden de potencia: R>AC>H>Q, evidenciando un sitio alostérico "P". Estos resultados, unidos a los cálculos de las constantes de formación de los complejos polifenoles-Cu(II), permiten proponer que los complejos con estequiometrías 1:1 aumentan las respuestas de ATP, no así los complejos 2:1 que las inhiben. La naturaleza del sitio P y la geometría de los complejos se estudia con métodos bioinformáticos.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: francisco.andres.peralta@gmail.com

Agradecimientos: Beca CONICYT 21140407, Proyecto FONDECYT 117-0842, Fondo basal 0807.

Socio Patrocinante: Juan Pablo Huidobro-Toro

8. EFECTO DE ATORVASTATINA SOBRE LA ACTIVACIÓN DE LA VÍA RHO-QUINASA (ROCK) Y LA POLARIZACIÓN DE MACRÓFAGOS HUMANOS INFECTADOS CON *Trypanosoma cruzi*. Effect of atorvastatin on the activation of the Rho-kinase (ROCK) pathway and the polarization of human *Trypanosoma cruzi*-infected macrophages.

González-Herrera, F.¹; Guzmán-Rivera, D.¹; Alfaro-Lobos, S.¹; Vivar, R.¹; Maya-Arango, J.D.¹

¹Programa de Farmacología Clínica y Molecular, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La cardiomiopatía chagásica crónica (CCC) es la forma más grave de la enfermedad de Chagas (EC), producida por el protozoo *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). El tratamiento actual de la CD (benznidazol) no es eficaz contra la CCC. Por lo tanto, es necesario desarrollar nuevas estrategias farmacológicas. Los pacientes con CCC presentan gran infiltración de macrófagos M1 (proinflamatorios) en tejido cardíaco, mientras que los pacientes asintomáticos tienen prevalencia de citoquinas tipo (inmunorreguladores). Por lo tanto, cambiar el fenotipo de los macrófagos de M1 a M2 podría ser un nuevo objetivo farmacológico para CCC. Rho quinasa (ROCK) es una serina/treonina quinasa activada por la GTPasa pequeña RhoA que está implicada en la polarización de los macrófagos hacia M1, sin embargo, el efecto de *T. cruzi* sobre esta vía aún se desconoce. La atorvastatina inhibe a la enzima HMG-CoA reductasa y la síntesis de pirofosfato de geranilo (GGPP), necesario para la traslocación al núcleo y activación de RhoA. En consecuencia, en este trabajo se evaluó el efecto de *T. cruzi* y atorvastatina sobre la activación de ROCK y la polarización de macrófagos humanos. Para esto, se infectaron macrófagos humanos con la cepa Dm28 de *T. cruzi* y se trataron con atorvastatina. La activación de ROCK y el fenotipo de los macrófagos se evaluaron mediante Western Blot y RT-qPCR, respectivamente. *T. cruzi* activó a ROCK y aumentó la expresión de marcadores M1, mientras que la atorvastatina inhibió la activación de ROCK, cambiando la polarización hacia el fenotipo M2. En conclusión, la atorvastatina, al cambiar la polarización de los macrófagos mediante la inhibición de la vía RhoA/ROCK podría constituir una nueva terapia para prevenir la inflamación crónica producida en CCC.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: fabiola.gonzalez.herrera@gmail.com

Agradecimientos: FONDECYT Regular N ° 1170126 FONDECYT Iniciación N ° 11160531

Socio Patrocinante: Juan Diego Maya Arango

9. AGENTES MITOCONDRIOTRÓFICOS DERIVADOS DE POLIHIDROXI-BENZOATOS ALTERAN LA EXPRESIÓN DE BIOMARCADORES DE METASTASIS EN CÉLULAS METASTÁSICAS COLORRECTALES HUMANAS IN VITRO. Mitochondriotropic polyhydroxy-benzoates derivatives agents modify the expression of metastatic biomarkers in human colorectal metastatic cells in vitro.

Palominos, C.¹, Ruz, D.¹, Fuentes-Retamal, S.¹, Jara, J.A.², Castro-Castillo, V.³, Vivar, R.¹, Ferreira, J.¹, Catalán, M.¹

¹Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. ²Programa de Farmacología y Farmacogenética, Instituto de Investigación de Ciencias Odontológicas (ICOD), Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile. ³Departamento de Fisicoquímica y Química, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

El cáncer colorrectal se encuentra dentro de los tres cánceres con mayor incidencia a nivel mundial y es una de las causas de mortalidad por cáncer más frecuentes en Chile. Estas patologías se producen debido a la proliferación descontrolada de células anormales o mutadas, que se caracterizan por poseer mayor potencial de transmembrana mitocondrial que células normales. Con esto, la mitocondria se ha transformado en un blanco farmacológico de gran relevancia en la búsqueda de nuevas moléculas con actividad antitumoral selectiva. Recientemente nuestro laboratorio demostró que cationes lipofílicos derivados de polihidroxi-benzoatos (GA-TPP+ C10 y TPP+C10) ejercen un efecto desacoplante de la cadena transportadora de electrones, desencadenando muerte celular por apoptosis e inhibiendo la migración celular en células de cáncer de mama. En este estudio se utilizaron GA-TPP+ C10 y TPP+C10 para determinar si son capaces de alterar la expresión de una serie de biomarcadores celulares, que se encuentran activados normalmente en células metastásicas y que son fundamentales para la supervivencia, migración, invasión y otras características que confieren malignidad tumoral. Se evaluó en líneas celulares metastásicas colorrectales SW620 y COLO205 a través de western blot la actividad de ERK, AKT, NFκB, P38, JNK, observando la fosforilación de estas proteínas. Además, se evaluaron los niveles de expresión de VEGF, MMP2, MMP9 y TIMP-1, mediante las técnicas Western Blot y PCR. Los resultados mostraron disminuyeron la fosforilación de los biomarcadores metastásicos. Además, se evidenció que los compuestos influyeron en la expresión de VEGF, MMP2, MMP9 y TIMP-1. Los resultados sugieren que estos compuestos mitocondriales disminuirían la agresividad de células metastásicas, disminuyendo la actividad y expresión de proteínas involucradas en la metástasis.

Área de la Farmacología: Otros (Others)

Dirección de Correo: mabelcatalan@med.uchile.cl

Agradecimientos: FONDECYT de Iniciación 11160281 (Mabel Catalán Díaz)

Socio Patrocinante: Mabel Catalán Díaz

10. SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ACTIVIDAD CITOTÓXICA IN VITRO DE NUEVOS DERIVADOS DEL BENZOFURANO TIOSEMICARBAZONA FRENTE A DIFERENTES LÍNEAS DE CÉLULAS TUMORALES DE HUMANO. Synthesis, characterization and in vitro cytotoxic activity of novel benzofuran thiosemicarbazone derivatives against different human tumor cell lines.

Hernández, W.¹; Carrasco, F.¹; Vaisberg, A.²; Manzur, J.³; Spodine, E.⁴; Sieler, J.⁵; Hennig, L.⁵; Beyer, L.⁵

¹Facultad de Ingeniería Industrial, Universidad de Lima, Av. Javier Prado Este Cuadra 46, Urbanización Monterrico, Lima 33, Perú.

²Laboratorio de Investigación y Desarrollo, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Av. Honorio Delgado 430, Urb. Ingeniería-San Martín de Porras, Lima 31, Perú.

³Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Chile, CEDENNA, Santiago 8370448 Chile. ⁴Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, CEDENNA, Olivos 1007, Casilla 233, Independencia, 8330492 Santiago, Chile. ⁵Fakultät für Chemie und Mineralogie, Universität Leipzig, Johannisallee 29, D-04103 Leipzig, Germany.

Los compuestos orgánicos tiosemicarbazonas (R1-CH=N-NHC(=S)-NHR2) juegan un rol importante en la Química Medicinal debido a sus propiedades farmacológicas en sistemas vivientes 1,2. Se ha demostrado que algunos derivados de la piridina 2-carbaldehído tiosemicarbazona actúan como agentes antitumorales debido a su gran habilidad para inhibir la actividad de la enzima ribonucleótido reductasa, que es la encargada de la síntesis del ADN 3. El presente trabajo describe la preparación y caracterización de nuevos derivados del benzofurano tiosemicarbazona. Los compuestos orgánicos fueron preparados mediante la reacción entre el derivado benzofurano 2/3-carbaldehído o el derivado benzofurano 2-acetilo y la respectiva tiosemicarbazida. Los compuestos sintetizados fueron caracterizados por análisis elemental, masas y técnicas espectroscópicas de Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear (1H, 13C). Los datos analíticos y espectroscópicos confirman las fórmulas estructurales propuestas para los derivados orgánicos sintetizados. La actividad biológica de los compuestos orgánicos fue evaluada in vitro frente a diferentes líneas de células tumorales de humano (H460, HUTU80, DU145, MCF7, M14 y HT29) empleando el método de la Sulforrodamina B (SRB). Los resultados de la actividad citotóxica de los compuestos preparados indican que el compuesto 5-bromo-benzofurano-2-acetil tiosemicarbazona (CI50=< 6.25 µM) presenta mayor citotoxicidad que los demás compuestos orgánicos preparados (CI50 =14.92 - 505.40 µM) frente a todas las líneas de células tumorales de humano estudiadas. Referencias [1] Xie, W., Xie, S., Zhou, Y., Tang, X. Liu, J., Yang, W., Qiu, M. European Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 81, 22-27. [2] Hernández, W., Paz, J., Vaisberg, A., Spodine, E., Richter, R., Beyer, L. Bioinorganic Chemistry and Applications, 2013, Article ID 524701, 12 pages. [3] Finch, R., Liu, M., Grill, S., Rose, W., Loomis, R., Vásquez, K., Cheng, Y., Sartorelli, A. Biochem. Pharmacol., 2000, 59, 983 – 991.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular (Molecular Pharmacology)

Dirección de Correo: whernandez79@yahoo.es

Agradecimientos: Wilfredo Hernández agradece al Instituto de Investigación Científica de la Universidad de Lima por el apoyo económico al trabajo de investigación. También, los autores desean agradecer al Laboratorio de Investigación y Desarrollo de

la Facultad de Ciencias y Filosofía de la Universidad Peruana Cayetano Heredia por los ensayos biológicos realizados para los compuestos preparados. Evgenia Spodine y Jorge Manzur agradecen al Programa de Financiamiento Basal, FB0807 Project (CEDENNA).

11. CANCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO: EL EFECTO ANTIPROLIFERATIVO Y ANTIMIGRATORIO DE LOS NO-AINES ES INDEPENDIENTE A SU CAPACIDAD DE LIBERAR OXIDO NÍTRICO. Non-small cell lung cancer: the antiproliferative and antimigratory effect of the NO-NSAIDs is independent of their ability to release nitric oxide

Martin, A.¹, López-Contreras, F.¹; Muñoz, M.¹; Pérez, J.¹; Rivera A.¹, Peña-Espinoza E.¹, López-Muñoz R.¹

¹Instituto de Farmacología y Morfofisiología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile.

El cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) es la forma más letal y prevalente de cáncer de pulmón. La terapia actual sólo aumenta la supervivencia en un 15% a los 5 años, por lo que es necesario la búsqueda de nuevos enfoques quimioterapéuticos. Los analgésicos no esteroideos dadores de óxido nítrico (NO-AINES), han demostrado previamente tener un efecto más potente que los AINES convencionales en disminuir la proliferación de células de NSCLC. Clásicamente, los efectos aumentados de los NO-AINES se han asociado a su capacidad de producir óxido nítrico dentro (NO•) de la célula. El objetivo de este trabajo es estudiar la relación entre la liberación de óxido nítrico y la capacidad antiproliferativa y antimigratoria de dos NO-AINES derivados del ácido acetilsalicílico (NCX-4040 y NCX-4016) y uno derivado de indometacina (NSX-2121) sobre células de NSCLC. Encontramos que todos los derivados NO-AINES son al menos 10 veces más potentes que sus contrapartes convencionales (aspirina e indometacina) en reducir la viabilidad (medida por reducción de MTT) y la migración celular (medida por migración en transwell). Por otra parte, los derivados NO-AINES más potentes producen más liberación de NO• (medido por fluorescencia de DAF-2). Sin embargo, ninguno de los efectos fue revertido significativamente por Carboxy-PTIO, un atrapador de NO•, indicando que la liberación de NO• no es parte del mecanismo de acción de los NO-AINES. Finalmente, estudiamos la liberación de especies reactivas del oxígeno (por fluorescencia de DCF-DA), encontrando que aquellos compuestos que liberan más NO• también inducen mayor cantidad de ROS. Sin embargo, la adición de N-Acetylcisteína, un captador de ROS, no pudo revertir el efecto antiproliferativo ni antimigratorio.

Área de la Farmacología: Otros (Others)

Dirección de Correo: antoniamartinm94@gmail.com

Agradecimientos: Financiado por Proyecto Fondecyt #1160807

Socio Patrocinante: López-Muñoz R.

12. EFECTOS SINÁPTICOS DEL PÉPTIDO BETA-AMILOIDE SON REVERTIDOS POR UNA POTENCIAL DROGA DE REPOSICIONAMIENTO FARMACOLÓGICO. Synaptic effects of amyloid beta peptide are reverted by a potential repurposed drug

Riffo-Lepe, N.O.¹, Fernández-Pérez, E.J.¹, González-Sanmiguel, J.¹, Aguayo, L.G.¹

¹Laboratorio de Neurofisiología, Departamento de Fisiología, Universidad de Concepción

Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by cognitive alterations and memory loss. One of the main pathological hallmarks of the disease is the amyloid-beta peptide (A β), which has been demonstrated to form extracellular and intracellular toxic aggregates inducing synaptic and neuronal toxicity. Currently used therapies for AD show very low efficiency and do not significantly improve the symptoms generating the urgent need to find new therapeutic strategies or molecules that show neuroprotective effects. Thus, we examined a centrally acting drug (referred to as molN) and found that it has several anti-toxic properties against A β suggesting a fast transition into the clinical setting. Results: Using electrophysiology, we characterized the acute effects of extracellular and intracellular A β on hippocampal neuronal neurotransmission and found a rapid and large increase in the burst of total synaptic activity when A β was applied intracellularly. Extracellular A β , on the other hand, showed a smaller effect on synaptic parameters. Denatured and reverse A β showed little or no effect on the neurotransmission when acutely applied. Further, we analyzed miniature post-synaptic currents after blocking sodium currents with TTX and still observed an increase in the frequency of post-synaptic events with intracellular A β . However, no significant effects were detected when extracellular A β was applied. Interestingly, when molN was applied extracellularly, it reverted the intracellular A β -induced neurotoxicity. Additionally, the chronic effect of extracellular A β in the presence of molN showed that the neurotoxic effect was also inhibited. Conclusions: The data supports the idea that extracellular and intracellular A β presents different effects on neurotransmission during acute and chronic time periods. Also, molN showed a potential neuroprotective action reverting A β neurotoxic effects.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: riffo@udec.cl

Agradecimientos: This work was supported by Fondecyt 1180752 (L.G.A).

Socio Patrocinante: Luis G. Aguayo

13. EFECTO DE UNA DIETA ALTA EN GRASAS EN LOS NEUROPEPTIDOS SOMATOSTATINA Y SUSTANCIA P EN PLEXO SUBMUCOSO DE COLON DE RATA. Effect of a high-fat diet on the neuropeptides Somatostatin and Substance P in submucosal plexus of rat colon.

Villalobos-Manríquez F.¹, Zamorano-Cataldo C.¹, Escobar-Luna J.¹, Julio-Pieper M.¹, Bravo J.A.¹

¹Grupo de NeuroGastroBioquímica, Instituto de Química, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

La obesidad es una condición que se define como una acumulación excesiva de grasa, que supone un riesgo para la salud, siendo un problema actual tanto en Chile como en el mundo. Así, el estudio de la obesidad en roedores es de gran utilidad para la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos. Uno de los focos de estas investigaciones es lo que sucede a nivel gastrointestinal, específicamente en el sistema nervioso entérico y en los neuropeptidos que señalizan en ese sistema, como por ejemplo somatostatina (SOM) y sustancia P (SP). En este trabajo se evaluaron los efectos de una dieta alta en grasa (HF) sobre la expresión de SOM y SP en el plexo submucoso, los cuales se han visto alterados en un estado proinflamatorio. Para esto se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho de 30 días de edad. A partir de ese punto un grupo de animales se alimentó con dieta HF por 15 y 30 días y se comparó con ratas de las mismas edades que recibieron dieta control. No se encontró diferencia entre los pesos corporales de las ratas alimentadas con HF y controles, pero la grasa perigonadal aumentó significativamente en las ratas alimentadas con una dieta HF. Finalmente, se encontró diferencia en la densidad neuronal que abarca a ganglios y neuronas submucosas por área pero no se encontró cambios significativos en las neuronas positivas a SOM y SP. Estos resultados sugieren que, en esta escala de tiempos, la dieta HF solo indujo un estado de pre-obesidad, el cual es acompañado de cambios en la plasticidad neuronal, pero no así con los neuropeptidos relacionados con el estado inflamatorio observado en obesidad.

Área de la Farmacología: Farmacología gastrointestinal

Dirección de Correo: villalobosm.fran@gmail.com

Agradecimientos: Fondecyt 1181019 Instituto de Química, PUCV

Socio Patrocinante: Javier A. Bravo

14. EFECTOS DE UNA DIETA ALTA EN GRASA SOBRE LAS NEURONAS VIPÉRGICAS Y NPYÉRGICAS DEL PLEXO SUBMUCOSO EN COLON DE RATAS. Effects of a high-fat diet on VIPergic and NPYergic neurons of the submucosal plexus in rat colon.

Zamorano-Cataldo, M.¹; Villalobos-Manríquez, F.¹; Escobar-Luna, J.¹; Bravo, J.A.¹; Julio-Pieper, M.¹

¹Grupo de NeuroGastroBioquímica, Instituto de Química, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

La obesidad es una enfermedad que ha ido en aumento en Chile y el mundo, por lo que su estudio y los avances en esta área son relevantes. Una de las formas de estudiar esta enfermedad y sus posibles tratamientos es el uso de dietas altas en grasa (HF) en roedores. En este trabajo se propuso estudiar el efecto de una dieta HF sobre las neuronas VIPérgicas y NPYérgicas del plexo submucoso de colon de ratas, neuronas que pertenecen al sistema nervioso entérico (SNE), una red neuronal que forma parte del sistema nervioso periférico a nivel gastrointestinal. Para esto, se utilizaron ratas machos Sprague-Dawley, las cuales se trataron por 15 y por 30 días con dieta HF a partir del día 30 posnatal, comparándose con animales que recibieron una dieta control. Finalizado los tratamientos, el plexo submucoso fue extraído y mediante inmunohistoquímica se evaluaron los efectos de la dieta. Las ratas con dieta HF no ganaron más peso que las controles, sin embargo, la grasa perigonadal de las ratas HF fue mayor que las controles. Finalmente, no se encontraron cambios significativos en las neuronas positivas a VIP y NPY, ni en los ganglios submucosos y sus neuronas. En conjunto estos resultados sugieren que el consumo de una dieta alta en grasa por cortos periodos de tiempo solo genera un estado de pre-obesidad, y que de encontrarse cambios en neuronas positivas a VIP y NPY en el SNE, estas debieran manifestarse en tiempos de tratamiento más prolongados.

Área de la Farmacología: Farmacología gastrointestinal

Dirección de Correo: zamorano.c.marta@gmail.com

Agradecimientos: Fondecyt 1181019 Instituto de Química, PUCV

Socio Patrocinante: Javier A. Bravo

15. REPOSICIONAMIENTO FARMACOLÓGICO DE UNA MOLÉCULA POTENCIALMENTE NEUROPROTECTORA FRENTE A LA TOXICIDAD INDUCIDA POR EL PÉPTIDO BETA-AMILOIDE. Drug repositioning of a potentially neuroprotective active molecule against amyloid beta-induced toxicity.

González-Sanmiguel, J.¹; Bascuñan, D.¹; Riffo-Lepe, N.¹; Fernández-Pérez, E.J.¹; Burgos, C.F.¹; Aguilar, L.F.²; Aguayo, L.G.¹

¹Laboratory of Neurophysiology. Department of Physiology. Universidad de Concepción, Concepción, Chile. ²Laboratory of Photophysics and Molecular Spectroscopy. Chemistry Institute. Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

Introduction: The pharmaceutical industry has focused its attention on drug repositioning attempts, an effort that redirects existing drugs to different targets and pathologies and that diminishes costs and time for active molecule designing. Drug repositioning appears to be an alternative strategy to treat Alzheimer's disease (AD) that currently has no efficacious treatment to ameliorate symptoms and pathology progression. Amyloid-beta (AB) peptide is considered the main and more toxic cause of AD and current treatments do not appropriately target it. Here, we studied a neuroprotective potential for a pharmacologically active entity that we named molN against AB toxicity. Materials and Methods: In silico approaches were used to study the interaction between AB and molN. The effect of molN on AB aggregation, structure and toxicity were evaluated spectrophotometrically, through circular dichroism and viability assays. Calcium transients were recorded with fluorescence techniques. Immunocytochemistry evaluated amyloid-beta membrane association and SV2 levels. Results: The data show that molN interacts with AB at residues F20, F21 and E23, which are relevant for beta sheet formation, and the C-terminal region which is involved in pore formation. Furthermore, molN reduces the beta-sheet structure. These findings agree with data demonstrating a decrease in AB oligomerization and membrane association in the presence of molN and the increase in cell viability. Moreover, molN increases SV2 levels that are reduced with chronic AB treatment. Furthermore, the increase in Ca²⁺ transients induced by chronic AB was reverted in the presence of molN. Discussion: The results indicate that repositioning of molN as a neuroprotective drug against amyloid-beta toxicity possibly represents an alternative treatment for AD. However, it is necessary to further elucidate the mechanism of action of molN on pathological markers associated with AD.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: jgonzalezsa@udec.cl

Agradecimientos: Acknowledgment: This work was supported by Fondecyt 1180752 (L.G.A).

Socio Patrocinante: Luis Gerardo Aguayo Hernández

16. EVALUACIÓN “IN VITRO” DE LA ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE CASTANEDIA SANTAMARTENSIS (ASTERACEAE) FRENTE A STAPHYLOCOCCUS AUREUS Y ESCHERICHIA COLI. “In vitro” evaluation of the antibacterial activity of *Castanedia santamartensis* (Asteraceae) against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*.

Quintero, H.¹; Olmo, E. del.²; San Feliciano, A.²; Carbonó, E.³; Dib, J.⁴; Torres, O.⁵; Campanini, J.⁶; Vásquez, D.⁷; Álvarez, S.⁸; Delporte, C.¹

¹Laboratorio de Productos Naturales, Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. ²CIETUS-IBSAL, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca. ³Herbario UTMC, Universidad del Magdalena. ⁴Grupo de investigación en Biotecnología, Departamento de Medicina, Universidad del Norte. ⁵IDEFARMA, Programa de Regencia en Farmacia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Córdoba, Colombia. ⁶Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián Puerto Montt. ⁷Laboratorio de Desarrollo de Fármacos, Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. ⁸Laboratorio de Microbiología, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

El uso indiscriminado de antibióticos ha generado un desafío sin precedentes debido al desarrollo de la resistencia bacteriana. Por ello, se necesitan moléculas antimicrobianas novedosas que tengan un amplio espectro de acción. Afortunadamente, la diversidad de metabolitos secundarios presentes en las plantas ofrece un enorme potencial para el descubrimiento de nuevas sustancias con ese propósito. *Castanedia santamartensis* R. M. King & H. Rob, pertenece a la familia Asteraceae cuyas especies son bien conocidas por sus propiedades terapéuticas. El objetivo de este estudio fue evaluar la actividad antibacteriana de un extracto metanólico (EEM) de *C. santamartensis* y de sus fracciones. Para ello, se obtuvo el EEM por maceración en frío a partir de las hojas de la planta, y se concentró por evaporación bajo presión reducida. El fraccionamiento se realizó mediante una separación líquido-líquido con solventes de diferentes polaridades. Posteriormente se determinó la actividad antibacteriana “in vitro” del EEM y de las fracciones obtenidas, sobre cepas prototipo de *Staphylococcus aureus* susceptible a metilina ATCC® 29213TM y *Escherichia coli* ATCC®25922™. Se usaron controles positivos como vancomicina y gentamicina y se determinó la susceptibilidad mediante la determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) expresada en microgramos/mL. Contra *S. aureus*, las fracciones CS-5120 y CS-5110 de *C. santamartensis* presentaron actividad antibacteriana con valores de CIM de 128 y 256 respectivamente, para el EEM y el resto de las fracciones los valores de CIM fueron superiores a 512. Frente a *E. coli*, se observaron valores de CIM superiores a 512 tanto para el EEM como para las fracciones. Para vancomicina y gentamicina los valores de CIM correspondieron a 0,5 y 0,25 respectivamente. Los resultados indican que *C. santamartensis* contiene metabolitos secundarios con actividad antibacteriana contra *S. aureus*.

Área de la Farmacología: Farmacología de Productos Naturales
Dirección de Correo: mirlath19@gmail.com

Agradecimientos: A CONICYT por su beca para Doctorado Nacional 2017 N° 21170968, en el marco del cual se realizó el estudio.

17. EVALUACION FARMACOLÓGICA DE LA ADMINISTRACIÓN DE DERIVADOS ANFETAMÍNICOS 4-TIO-SUSTITUIDOS IN VIVO SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR. Pharmacological evaluation of the effects of 4-thio-substituted amphetamine derivatives on the cardiovascular system.

Raby-Ibacache, D.¹; Reyes-Parada, M.²; Sotomayor-Zárate, R.¹

¹Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso. ²Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago, Chile.

Fármacos derivados de anfetamina han sido utilizados para el tratamiento de patologías como la narcolepsia, el déficit atencional con hiperactividad y la obesidad. Estos fármacos han demostrado ser muy efectivos. Sin embargo, los efectos adversos que producen, especialmente a nivel cardiovascular, hacen que se descontinúe su uso. Actualmente no se han desarrollado nuevos fármacos derivados anfetamínicos para las patologías antes mencionadas con un mejor perfil de seguridad, lo que plantea para la química médica un desafío farmacológico y terapéutico muy interesante. En este contexto, nuestro grupo de investigación se ha propuesto evaluar la actividad cardiovascular in vivo de una serie de derivados anfetamínicos 4-tio sustituidos (MTA, ETA y PTA) y de un derivado 4-metilto sustituido en la cadena alquílica (Mt-But), utilizando un tensiómetro no invasivo CODA™ para el registro de parámetros cardiovasculares. Nuestros resultados demostraron que la administración intraperitoneal de los derivados 4-tio sustituidos producen una activación cardíaca, evidenciada como un aumento en frecuencia cardíaca y presión arterial. Sin embargo, estos aumentos fueron significativamente menores a los observados con la administración de anfetamina y fármacos adrenérgicos como adrenalina e isoprenalina. Cabe señalar, que MT-But no afectó los parámetros cardiovasculares antes señalados. Nuestros resultados demuestran que derivados anfetamínicos pueden ser diseñados con un mejor perfil de seguridad cardiovascular. Sin embargo, estudios posteriores deben ser realizados para demostrar su eficacia a nivel del Sistema Nervioso Central, especialmente para evaluar si las sustituciones afectan la liberación de neurotransmisores dependiente de transportadores de monoaminas o a través de la inhibición de rutas metabólicas de neurotransmisores monoaminérgicos.

Área de la Farmacología: Farmacología cardiovascular

Dirección de Correo: ramon.sotomayor@uv.cl

Agradecimientos: Proyectos FONDECYT Regular N° 116-0398 (R.S-Z) y N° 117-0662 (M.R-P)

Socio Patrocinante: Dr. Ramón Sotomayor-Zárate - Dr. Miguel Reyes-Parada

18. PERFIL DE EXPRESIÓN DE ADENILIL CICLASAS ESPINALES EN ESTADOS DE DOLOR CRÓNICO. Expression profile of spinal adenylyl cyclases in chronic pain states.

Sazo, A.E.¹, Mueña, C.¹, Benítez, C.¹, Lara, C.O.¹, Marileo, A.M.¹, San Martín, V.¹, Aguayo L.G.¹, Moraga-Cid, G.², Yévenes, G.E.¹

¹Laboratorio de Neurofarmacología, ²Laboratorio de Neurofarmacología Estructural Departamento de Fisiología, Universidad de Concepción, Concepción.

La señalización asociada a la activación de las isoformas de adenilil ciclasa (AC) del tipo 1 y 8 ha sido involucrada en procesos de dolor crónico. Además, estudios recientes han demostrado que la inhibición farmacológica de la AC1 genera efectos analgésicos en animales de experimentación. Sin embargo, y pesar de que se han descrito 10 isoformas diferentes de AC, el perfil de expresión de las isoformas de AC en el sistema nervioso de mamíferos aún no ha sido determinado. Este trabajo pretende iniciar la caracterización de la expresión de diferentes isoformas de AC en la médula espinal de ratón a través de PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR) en modelos de dolor crónico inflamatorio (CFA) y neuropático (CCI). Nuestros resultados muestran que la AC1, AC5, AC8 y AC9 son las isoformas de mayor expresión en la médula espinal de ratones C57/BLJ6 en condiciones control (Vehículo/Sham). Mediciones utilizando filamentos Von Frey mostraron que tanto la inyección subcutánea de CFA como la constricción crónica del nervio ciático (CCI) disminuyeron significativamente los umbrales mecánicos de retirada. Bajo estas condiciones, el perfil de expresión de las isoformas de AC no fue significativamente modificado por la inflamación crónica asociada a la inyección de CFA. Sin embargo, se observó una disminución significativa en la expresión de AC8 en ratones sometidos a CCI. Estos resultados sugieren que la expresión de algunas isoformas de AC es modificada por condiciones específicas de dolor crónico. Futuros estudios utilizando inmunocitoquímica ayudaran a determinar el perfil de expresión de las isoformas de AC en poblaciones neuronales específicas de la médula espinal.

Área de la Farmacología: Farmacología del dolor

Dirección de Correo: asazo@udec.cl

Agradecimientos: FONDECYT 1170252.

Socio Patrocinante: Gonzalo Yévenes C.

19. INTERLEUQUINA RECOMBINANTE PORCINA COMO COADYUVANTE PARA UNA VACUNA CONTRA LAWSONIA INTRACELULARIS EN CERDOS. Recombinant porcine interleukin as adjuvant for a vaccine against *Lawsonia intracellularis* in pigs.

Hidalgo, A.¹, Gutiérrez, N.¹, Espinoza, F.¹, Lamazares, E.¹, Montesino, R.¹, Ruiz, A.¹, Toledo, J. R.¹

¹Laboratorio de Biotecnología y Biofármacos, Departamento de Fisiopatología, Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad de Concepción, Chile.

La industria porcina chilena es la tercera en consumo per cápita en el país y la sexta en el ranking internacional de exportaciones, sin embargo, esta producción ha disminuido en los últimos años asociados a pérdidas en el peso de faena relacionado, principalmente, a enfermedades por microorganismos. Destaca entre ellos, *Lawsonia intracellularis*, una bacteria intracelular obligada que causa enteropatía proliferativa en cerdos, generando un engrosamiento de la mucosa del intestino delgado y en algunos casos del intestino grueso. La enfermedad se establece en los primeros días de vida de los lechones y puede ser transmitida de la madre a los cerdos recién nacidos por vía oro-fecal o entre cerdos por transmisión horizontal a partir de las heces de animales infectados. Actualmente, existe sólo una vacuna para esta enfermedad, que consiste en la bacteria viva atenuada, administrada de forma oral. La desventaja de esta vacuna es que impide la administración de antibióticos a los animales durante el período de vacunación, manteniéndolos desprotegidos frente a la exposición a otras bacterias infecciosas concomitantes. En nuestro laboratorio se ha desarrollado una vacuna recombinante multi-antigénica contra *L. intracellularis* que estimula la producción de anticuerpos en cerdos, protegiéndolos del patógeno, sin embargo, esta respuesta recién es detectada a la tercera semana a partir de la inyección. Por esto, hemos combinado los antígenos vacunales contra *L. intracellularis* con una interleuquina porcina recombinante, con el fin de disminuir la ventana terapéutica. Nuestros resultados mostraron que la interleuquina recombinante usada como coadyuvante vacunal, adelanta la producción de anticuerpos contra *L. intracellularis* al día 10, mejorando la protección del cerdo contra el patógeno.

Área de la Farmacología: Otros

Dirección de Correo: angehidalgo@udec.cl

Agradecimientos: INN BIO, CORFO, CONICYT, BIOVACUVET

Socio Patrocinante: Jorge Roberto Toledo Alonso.

20. OBTENCIÓN DE INTERLEUQUINA 18 HUMANA RECOMBINANTE BIOLÓGICAMENTE ACTIVA UTILIZANDO UN SISTEMA DE EXPRESIÓN DE PICHIA PASTORIS. Obtaining a biologically active human recombinant interleukin 18 using a *Pichia pastoris* expression system.

Escobar, F.¹, Hidalgo, A.¹, Toledo, J.R.¹

¹Laboratorio de Biotecnología y Biofármacos, Departamento de Fisiopatología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción.

Las citoquinas son una familia de moléculas que modulan el sistema inmune en mamíferos, destacándose los interferones y las interleuquinas por la importancia de sus funciones reguladoras. Una de ellas, la interleuquina 18 humana, es una proteína del sistema inmune que influye tanto en la respuesta inmune innata como en la adaptativa, mediando la activación de linfocitos T. Sus principales efectos son modular la actividad de células T CD4+: Th1 y Th2, linfocitos B, células natural killer, macrófagos y células dendríticas. Además, promueven la expresión de interferón gamma, del factor de necrosis tumoral alfa y del factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos. Debido a sus variadas funciones y en especial a su capacidad de estimular la producción de interferón gamma, es que está siendo ampliamente estudiada para posibles tratamientos de enfermedades infecciosas, en inmunoterapia como estimulador de la repuesta inmune o como adyuvante para vacunas contra el cáncer. Por lo anterior expuesto, nos planteamos como objetivo de este trabajo: el diseño, clonamiento y expresión de la interleuquina 18 humana recombinante utilizando como sistema de expresión la levadura *Pichia pastoris* para posteriormente analizar su efecto biológico in vitro. Se logró la inserción del material genético que codifica para la Interleuquina 18 madura en el ADN de las levaduras, obteniéndose clones estables de *Pichia pastoris* genéticamente transformados. La interleuquina 18 humana recombinante se expresó y se secretó al medio de cultivo, lo que se confirmó por ensayos de inmunoblot. Además, se demostró la actividad biológica de la molécula mediante ensayos de proliferación de linfocitos humanos y estimulación de la expresión de interferón gamma analizado mediante RT-PCR.

Área de la Farmacología: Otros

Dirección de Correo: ferescobar@udec.cl

Agradecimientos: Proyecto CORFO: Apoyo a la realización de tesis o trabajo profesional de educación superior de pregrado, cod.: 17CTEBI-83442.

Socio Patrocinante: Jorge Roberto Toledo Alonso

21. EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN INTRANASAL DE OXITOCINA SOBRE LA LIBERACIÓN DE DOPAMINA Y GLUTAMATO EN NÚCLEO ACCUMBENS. Effects of oxytocin intranasal administration on dopamine and glutamate release in the nucleus accumbens.

Caroca, J.¹, Gárate, M.¹, Sanhueza, C.¹, Sotomayor-Zárate, R.², Renard, G.M.¹

¹Centro de Investigación Biomédica y Aplicada (CIBAP), Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile. ²Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso.

La oxitocina (OXT) es un nonapéptido sintetizado en el hipotálamo. La OXT actúa a través de un receptor de membrana acoplado a proteína G q/11 el cual se encuentra en diversas áreas cerebrales incluido el circuito de la recompensa, donde regularía respuestas placenteras ante recompensas naturales y drogas de abuso. Se ha observado que la administración sistémica de OXT mejora distintas conductas sociales, además estudios en roedores mostraron que la administración central de OXT disminuye conductas tipo adictivas. Sin embargo, se desconoce si la administración intranasal de OXT modula los niveles de DA y GLU en el circuito de la recompensa. Por lo tanto, se evaluó el efecto de la administración intranasal de OXT (60 µg/kg) sobre los niveles de DA y GLU en el NAcc en ratas macho Sprague Dawley adultas y mediante microdialisis cerebral in-vivo. Para evaluar si los efectos observados corresponden a la acción de OXT en NAcc, se infundió OXT intra- NAcc (1 µg/ml) por microdialisis reversa in vivo. Se observó que a los 45 minutos de la administración intranasal de OXT disminuyó en un 50% la liberación de DA en NAcc. La infusión de OXT intra-NAcc, produjo un aumento en la liberación de GLU y GABA, luego del cual produjo una disminución en el porcentaje de liberación de DA. En conclusión, ambas vías de administración de OXT producen una disminución en la liberación de DA en NAcc. Sin embargo, el sitio de acción de OXT podría ser diferente según la vía de administración, ya que por la vía intranasal no se observaron cambios en los niveles de GLU.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: jenni.caroca.flores@gmail.com

Agradecimientos: FONDECYT Grant N° 111-40065 to GMR.

Socio Patrocinante: Georgina Renard

22. DEPENDENCIA DE MYD88 EN LA ACTIVACIÓN DE TLR5M Y TLR5S EN SALMO SALAR. Dependence of MyD88 on TLR5M and TLR5S activation in *Salmo salar*.

Muñoz, C.A.¹, Astuya, A.², Romero, A.³, Toledo, J.R.¹

¹Laboratorio de Biotecnología y Biofármacos, Departamento de Fisiopatología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción. ²Laboratorio de Genómica Marina y Cultivo Celular, Unidad de Biotecnología Marina, Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas y Centro de Investigación Oceanográfica COPAS Sur-Austral, Universidad de Concepción. ³Centro FONDAP Interdisciplinary Center for Aquaculture Research (INCAR), Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile. Instituto de Patología Animal, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

La respuesta inmune innata en teleosteos demuestra ser esencial en la defensa contra patógenos debida a las limitaciones de la respuesta inmune adaptativa. Además, los mecanismos efectores de la respuesta inmune innata (RII) se activan por el reconocimiento de estructuras conservadas entre los patógenos, a través de Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRRs), como los Receptores Tipo Toll (TLRs). Específicamente, los Receptores Tipo Toll 5 de membrana (TLR5M) y soluble (TLR5S) de teleosteos reconocen la flagelina bacteriana al igual que el ortólogo en mamíferos. Sin embargo, no se ha demostrado si la vía de señalización inducida por estos receptores depende de la Proteína 88 de Diferenciación Mieloide (MyD88) para generar una respuesta pro-inflamatoria en *Salmo salar*. Por lo tanto, en este trabajo se estudió la respuesta de componentes claves de la vía de señalización TLR5 frente a la estimulación con flagelina, así como la participación funcional de MyD88. Se realizaron cinéticas de tratamiento con inmuno-estimulantes y pre-tratamientos con un inhibidor de MyD88 en un modelo celular de cultivo primario: Leucocitos de Riñón Cefálico (HKLs) provenientes de *S. salar*; y se analizó la expresión de los componentes de la vía mediante RT-PCR. Los resultados mostraron una cinética de expresión relativa de genes concordante con un mecanismo de retroalimentación positiva entre TLR5M, MyD88 y TLR5S. Además, se demostró que la inhibición de MyD88 disminuyó significativamente la expresión relativa de genes pro-inflamatorios corriente abajo de la vía de señalización TLR5M/TLR5S. Finalmente, los resultados permitieron plantear un mecanismo secuencial de activación, amplificación y atenuación de la vía de señalización flagelina/TLR5/MyD88 para esta especie.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular
Dirección de Correo: carolinaamunoz@udec.cl
Agradecimientos: COPAS Sur-Austral CONICYT PIA PFB31, FONDAP 15110027 (INCAR) y Beca CONICYT de Doctorado Nacional 21150186
Socio Patrocinante: Jorge R. Toledo

23. INCREMENTO EN LA ACTIVIDAD DE LA VÍA DE AMPK HEPÁTICA EN RELACION A LA RESPUESTA ENERGÉTICA EN EL PREACONDICIONAMIENTO CON T3. Upregulation of liver AMPK signaling and energetic response in relation to T3 preconditioning.

Vargas, R.¹, Fernández, V.¹, Cornejo, P.², Pérez, I.F.¹, Fernández, J.¹, Videla, L.A.¹

¹Programa de Farmacología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, ²Facultad de Salud y Odontología, Universidad Diego Portales.

El preacondicionamiento hepático por T3 (PHT) frente la isquemia-reperusión (IR) aumenta la expresión del receptor activado por proliferadores peroxisomales (PPAR)-alfa y la del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)-21, aumentando la actividad de la vía de señalización gatillada por FGF-21, lo que sustentaría la demanda energética requerida en el PHT. Este estudio evalúa el efecto de T3 sobre la vía de señalización de FGF21-AMP quinasa (AMPK) en relación a cambios en la expresión de la proteína 1alfa coactivadora del receptor-gama activado por el proliferador de peroxisomas (PGC)-1alfa, vía activación por AMP de AMPK, incrementando la oxidación mitocondrial de ácidos grasos y respuesta cetogénica. En muestras hepáticas de ratas tratadas con dosis única de T3 (0,1 mg/kg), se evaluó (1) niveles de mRNA (qPCR) de AMPK, en relación a los de PGC-1alfa y del factor de respiración nuclear (NRF-2alfa, proteína regulada), y componentes de la vía gatillada por AMPK (subunidad IV de citocromo-c oxidasa y beta-ATP sintasa); (2) la acetilación de histona 3 y niveles séricos de T3 y beta-hidroxiacetato (ELISA). Los mRNAs hepáticos de AMPK, PGC-1alfa, NRF-2, COXIV y beta-ATP sintasa aumentaron significativamente, junto a mayores niveles proteicos de COX-IV y NRF-2, relación NAD⁺/NADH, beta-hidroxiacetato sérico y menor acetilación de histona 3. Se concluye que la señalización gatillada vía PPAR-alfa-FGF21-AMPK, activando PGC-1alfa vía fosforilación y desacetilación, determina aumento en la oxidación de ácidos grasos y respuesta cetogénica, sustentado la energética requerida en el PHT frente a la IR. Área: Aspectos Regulatorios lvidela@med.uchile.cl Financiado por FONDECYT 1150104

Área de la Farmacología: Aspectos regulatorios
Dirección de Correo: lvidela@med.uchile.cl
Agradecimientos: Financiado por FONDECYT 1150104
Socio Patrocinante: Luis A. Videla

24. USO DE LA NANOTECNOLOGÍA EN LA BÚSQUEDA DE NUEVOS FÁRMACOS. Applications of Nanotechnology in the search for new drugs.

Pedroso-Santana, S.¹, Fleitas-Salazar, N.¹, Sarabia-Sainz, A.², Silva-Campa, E.², Angulo-Molina, A.², Lamazares, E.¹, Pedroza-Montero, M.², Riera, R.², Toledo, J.R.¹

¹Laboratorio de Biotecnología y Biofármacos, Departamento de Fisiopatología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Chile. ²Departamento de Investigación en Física, Facultad de Ciencias Naturales, Universidad de Sonora, México

La aplicación de la Nanotecnología en el campo de la Biomedicina ha posibilitado el uso de nanopartículas en proyectos que buscan el mejoramiento y/o el desarrollo de terapias, métodos de diagnóstico y técnicas imagenológicas. La obtención de nanoestructuras multifuncionales, con capacidad para ser detectadas en su interacción con la célula, realizar la liberación de moléculas con actividad biológica en sitios de interés y de manera prolongada, además de proteger a estas moléculas de una inactivación temprana, podría permitir el uso de nuevas formulaciones de fármacos, con mayor efectividad y utilizando menores dosis. En este trabajo se hace especial énfasis en la obtención de nanoestructuras de diamante, diamante-oro, y nano/micropartículas poliméricas, obtenidas por nuestros grupos de investigación, que permitirán el desarrollo de nuevas formulaciones de fármacos y su aplicación en terapias. Se muestran resultados de su caracterización y ensayos de interacción con células realizados in vitro. El elevado potencial de la Nanotecnología en sus aplicaciones biológicas debe ser aprovechado y explotado, en la búsqueda de mejores estrategias farmacológicas.

Área de la Farmacología: Tecnología farmacológica

Dirección de Correo: spedroso@udec.cl

Agradecimientos: Los autores desean agradecer el financiamiento otorgado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACYT) y por la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica de Chile (CONICYT), que permitió la realización de diferentes proyectos involucrados en este trabajo.

25. MICROENCAPSULACIÓN DE EXTRACTOS DE SARMIENTO COMO ESTRATEGIA PARA AUMENTAR LA ESTABILIDAD Y SOLUBILIDAD DE LAS MOLÉCULAS BIOACTIVAS. Microencapsulation of grape cane extract as a strategy to increase the stability and solubility of bioactive molecules.

Gómez, C.¹, Avendaño, J.¹, Ortega, E.¹, Vergara, C.², Luengo, J.¹, von Baer, D.², Riquelme, S.^{2,3}, Escobar, D.³, Sáez, V.², Mardones, C.²

¹Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción. ²Departamento de Análisis Instrumental, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción. ³Unidad de Desarrollo Tecnológico, Área Bioproductos.

Se estima que por cada hectárea de *Vitis vinifera*, al año se producen 1,2 toneladas de residuos de poda. Estudios recientes demostraron que estos residuos son ricos en estilbenos y procianidinas. Adicionalmente, el contenido de estilbenos, esencialmente resveratrol, aumenta significativamente en el sarmiento post-poda si es sometido a condiciones y tiempo de almacenamiento adecuadas. Pese a que diversos estudios avalan sus propiedades benéficas para la salud, la utilización de estilbenos en formulaciones comerciales se ve limitada debido a su inestabilidad frente a la luz UV y pobre solubilidad, dificultando una biodisponibilidad oral. El objetivo de este trabajo fue aumentar la solubilidad y estabilidad frente a la luz UV de estilbenos contenidos en extractos de sarmientos mediante la microencapsulación. Las micropartículas fueron preparadas por secado por atomización utilizando ciclodextrinas y maltodextrina como componentes de matriz. Las micropartículas obtenidas tuvieron un diámetro medio inferior a los 10 micrómetros y una morfología esférica. La utilización de ambos excipientes permite proteger los compuestos de interés, principalmente estilbenos y flavan-3-oles, con alto rendimiento de recuperación y una eficiencia de encapsulación entre 60 – 98%, dependiendo de la naturaleza del extracto (crudo o purificado). Además, la solubilidad en agua de los estilbenos aumentó entre 2 y 10 veces, respecto a los estilbenos no microencapsulados. Por su parte, los compuestos microencapsulados expuestos a la luz UV (60 minutos) mantuvieron sobre el 80% su integridad, a diferencia de los compuestos no microencapsulados (25 %). Adicionalmente, la presencia de ciclodextrinas aumentó significativamente su solubilidad en agua, así como también su disolución tanto a pH gástrico como intestinal. En conclusión, la microencapsulación otorga reales beneficios a las moléculas bioactivas de los extractos de sarmientos evaluados.

Área de la Farmacología: Tecnología farmacológica **Dirección de Correo:** cargomez@udec.cl

Agradecimientos: Proyecto CORFO 14IDL2-30156 y CONICYT PIA/APOYO CCTE AFB170007.

Socio Patrocinante: Carolina Gómez Gaete

26. FITOFÁRMACOS Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN MEDICINA VETERINARIA. Phytopharmaceuticals and antimicrobial resistance in veterinary medicine.

Müller-Sepúlveda, A.¹

¹Instituto de Ciencias Agronómicas y Veterinarias. Universidad de O'Higgins.

La resistencia a los antibióticos es una amenaza mundial que causa no solo riesgos para la salud humana, sino también para la salud animal. Actualmente, la OMS, la FAO y la OIE están desarrollando estrategias conjuntas para abordar este importante tema (OMS 2016), ya que, si clases enteras de antibióticos están reservadas exclusivamente para uso humano, ciertas infecciones tratables ya no serían curables en el sector veterinario. Además, un uso más restrictivo de antibióticos también requiere una discusión franca sobre estándares de bienestar animal en la producción de alimentos, por lo que es necesario maximizar la producción sin comprometer el bienestar animal. Diversos estudios describen el uso de extractos herbales en el tratamiento de enfermedades en animales, pero existen limitados datos de eficacia para respaldar el uso de estos tratamientos. Considerando a los antibióticos como un recurso no renovable que actualmente se está agotando a un ritmo preocupante, es necesario mayor investigación del efecto farmacológico de los fitofármacos para evaluar los resultados en tasas de curación clínica y bacteriológica y producción animal. Si la utilización de fitofármacos por sí solos o en conjunto con antibióticos usados rutinariamente en el tratamiento de infecciones bacterianas genera una disminución en la resistencia antibacteriana, esto ayudará a controlar y realizar mejores diagnósticos y tratamientos al ganado que padece enfermedades bacterianas. Igualmente entregará herramientas para combatir las bacterias resistentes a los antibióticos tanto en animales como en humanos, ya que los antibióticos actuales cada vez son menos efectivos en eliminar a las nuevas bacterias multirresistentes que aparecen cada vez con mayor frecuencia.

Área de la Farmacología: Farmacología de Productos Naturales
Dirección de Correo: andrea.muller@uoh.cl
Agradecimientos: Fondo de movilidad Postdoctoral Universidad de O'Higgins.

27. RELACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO A1450G EN EL GEN BLMH Y LA TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA CON BLEOMICINA INCLUIDA EN EL ESQUEMA PEB, EN PACIENTES CON CÁNCER TESTICULAR. Relationship between the polymorphism A1450G in the BLMH gene and the toxicity of chemotherapy with bleomycin included in the PEB scheme, in patients with testicular cancer.

Sandoval C.¹, Cayun J.P.¹, Cerpa L.¹, García E.², Agúndez J.A.², Cerda B.³, Peña K.⁴, Acevedo C.¹, Cáceres D.⁵, Quiñones L.¹, Varela N.M.¹

¹Laboratorio Carcinogénesis Química y Farmacogenética, Departamento de Oncología Básico Clínico (DBOC), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ²Laboratorio Farmacogenética, Universidad de Extremadura, España. ³Instituto Nacional del Cáncer (INC), Chile. ⁴Hospital San Juan de Dios, Chile. ⁵Instituto de Salud Poblacional, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El principal esquema quimioterapéutico utilizado en cáncer testicular (CT) es el esquema PEB (Cisplatino-Etopósido-Bleomicina), tratamiento altamente eficaz, no obstante, se asocia a la aparición de diversas respuestas adversas (RAM) debido a la elevada toxicidad que presentan estos fármacos y a la incapacidad para diferenciar las células tumorales de las células sanas. Bleomicina es metabolizado por la enzima Bleomicina Hidrolasa, a la cual se le ha encontrado un SNP (rs1050565) que se ha asociado directamente con la actividad de la enzima y a la toxicidad del fármaco. En este trabajo investigamos la asociación entre la aparición de RAMs y el SNP en pacientes con esquema quimioterapéutico PEB. Metodología: Se genotipificó el rs1050565 de BLMH en 255 pacientes con CT, mediante RT-PCR asociado a sondas TaqMan. Mediante fichas clínicas se comparó la presencia de los distintos genotipos con el desarrollo de reacciones adversas al tratamiento. Resultados: La presencia del SNP se asoció con la aparición de RAM, para herencia Dominante: Dolor (OR=2,52; p=0,052; IC=0,99-6,4). Codominante: Vómitos (OR=3,09; p=0,056; IC=0,97-9,85), Neutropenia (OR=2,77; p=0,055; IC=0,98-7,84), Dolor (OR=2,54; p=0,060; IC=0,96-6,71), Hipotensión (OR=6,64; p=0,023; IC=1,30-33,88). Recesiva: Dolor (OR=14,77; p=0,018; IC=1,14-32,92). Mediante análisis multivariado incluyendo las variables de número de ciclos y dosis acumulada obtenemos que la RAM neutropenia paso a ser significativa (OR=7,08; p=0,001; IC=2,24-22,33). A su vez, neutropenia febril (OR=2,76; p=0,036; IC=1,09-8,89); en cambio la RAM dolor no muestra un cambio significativo luego del análisis multivariado. Conclusión: La presencia de al menos un alelo G del SNP de BLMH rs1050565 está asociado con la aparición de RAM en el tratamiento quimioterapéutico con bleomicina y dolor resulta ser la RAM más consistente y frecuente en la mayoría de los casos.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular
Dirección de Correo: chris.sandovalp@gmail.com
Agradecimientos: Trabajo financiado a través del proyecto Fondecyt regular N° 1140434
Socio Patrocinante: Nelson Varela.

28. ASOCIACION DE LAS VARIANTES GENÉTICAS (TYMS, GSTP1 Y DPYD) RELACIONADAS AL ESQUEMA FOLFOX Y LA INFILTRACION TUMORAL DE LINFOCITOS (TILs) CON LA EFICACIA TERAPEUTICA EN CANCER COLORRECTAL METASTASICO. Association of the genetic variants (TYMS, GSTP1 and DPYD) related to the FOLFOX scheme and the tumor infiltration of lymphocytes (TILs) with the therapeutic efficacy in metastatic colorectal cancer.

Cerpa, L.¹, Cayún, J.P.¹, Varela, N.M.¹, Donoso, G.³, Colombo, A.³, Leal, J.², Quiñones, L.¹.

¹Laboratorio Carcinogénesis Química y Farmacogenética (CQF), Departamento de Oncología Básico Clínico (DOBC), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ²Instituto Nacional del Cáncer (INC), Chile. ³Biobanco de Fluidos y Tejidos (BTUCH), Servicio de Anatomía-Patológica, Universidad de Chile.

Introducción: Estudios han demostrado que variantes genéticas en enzimas metabolizadoras de fármacos antineoplásicos, afectan tanto la respuesta al tratamiento como la sobrevida. Por otro lado, la presencia de ciertas subpoblaciones del sistema inmune, se han relacionado con una mejor o peor sobrevida. No obstante, en cáncer colorrectal (CCR) no se ha determinado una correlación entre ambos factores. En este trabajo, analizamos la presencia de variantes genéticas implicadas en el metabolismo y respuesta al esquema FOLFOX (TYMS-GSTP1-DPYD), en conjunto con la infiltración tumoral de linfocitos (TILs), y su asociación con la sobrevida de pacientes de cáncer colorrectal metastásico (mCCR). Metodología: Se realizó una estandarización y validación de técnicas. Se extrajo ADN desde biopsias fijadas en formalina y parafina (FFPE) de pacientes mCCR y se realizaron controles de calidad correspondientes. Se determinaron los SNPs GSTP1c.313A>G, DPYD*2, DPYD c.2846A>T, DPYD c.85T>C (DPYD*9) y TYMS 3'UTR 6bp ins-del, mediante RT-PCR asociado a sondas TaqMan. Mediante inmunohistoquímica se analizó la presencia de distintas subpoblaciones de TILs en las muestras. Los datos de sobrevida y tratamiento se obtuvieron mediante fichas clínicas. Resultados: Se han incluido 60 pacientes, de los cuales 23 han sido analizados genéticamente, obteniendo las frecuencias: GSTP1c.313A>G 16,7%G/G y 25%A/G; DPYD*2 100%C/C; DPYD c.2846A>T 91,7%T/T, 8,3%A/A; DPYD c.85T>C 50%C/C, 41,7%T/C. 73,3% son mujeres con edad promedio de 64,8±13,1. Las principales metástasis que presentan son hepáticas (53,3%) y pulmonares (20%). Estos representan datos del estudio piloto. Conclusión: Hasta el momento no se logró establecer una relación entre las variables estudiadas, por la baja cantidad de muestras, pero no se puede descartar una relación futura. Como proyección se pretende aumentar la cantidad de muestras y establecer una relación entre estas variantes.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: leslie.cerpa@gmail.com

Agradecimientos: Trabajo financiado mediante fondos privados del laboratorio CQF y en colaboración del Biobanco de Fluidos y Tejidos (BTUCH), y el Instituto Nacional del Cáncer (INC).

Socio Patrocinante: Luis A. Quiñones.

29. EFECTO DE LA DISBIOSIS MATERNA EN LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE DOPAMINA EN EL NÚCLEO ACCUMBENS DE RATAS MACHO JUVENILES. Effect of maternal dysbiosis dopamine receptor expression in the nucleus accumbens of young male rats.

Urrutia-Piñones, J.¹, Zamorano-Cataldo, M.¹, Illanes-González, J.¹, Zanelli-Massai, F.¹, Escobar-Luna, J.¹, Rossi-Vargas, G.¹, Gotteland, M.², Julio-Pieper, M.¹, Bravo, J.A.¹

¹Grupo de NeuroGastroBioquímica, Instituto de Química, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso. Valparaíso, Chile. ²Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

El establecimiento del eje microbiota-intestino-cerebro comienza desde el nacimiento y es importante para el neurodesarrollo y comportamiento en la vida adulta. Por ejemplo, roedores que nacen y crecen en condiciones axénicas (sin microorganismos) muestran una disminución del comportamiento similar a la ansiedad, alteraciones en la expresión génica del sistema nervioso central (SNC), incluyendo genes dopaminérgicos, y una liberación exagerada de corticosterona (CORT) ante un estímulo estresante; esto en comparación con animales que sí tienen bacterias intestinales. En nuestro grupo de investigación hemos observado cambios en la conducta, en la expresión de los receptores de dopamina en áreas del circuito dopaminérgico y en la expresión de la enzima tirosina hidroxilasa de crías de rata Sprague-Dawley cuyas madres han recibido por gavage oral un cóctel de antibióticos de amplio espectro no absorbibles (neomicina 100mg/kg, bacitracina 100mg/kg, vancomicina 50mg/kg y pimarcina 5µg/kg) desde tres días antes del parto, hasta los 7 días postnatales (P7); generando una disbiosis maternal (DM). El objetivo de este estudio fue verificar los efectos de la DM en la expresión del receptor de dopamina D1 y D2 en áreas dopaminérgicas involucradas con el circuito de la recompensa, núcleo accumbens (NAcc) y en corteza prefrontal (PFC) de las crías macho juveniles (P35). Al comparar ratas expuestas a DM con crías de madres sin tratamiento, se observó una disminución de D1 en Nacc, pero no se observaron cambios en la expresión de D2 en PFC. Estos datos, en conjunto con los obtenidos anteriormente por nuestro grupo, sugieren que la adquisición de una microbiota alterada durante la infancia afecta la expresión de receptores a dopamina en regiones del cerebro involucradas al fenómeno de adicción.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: jocelyn.urrutia.94@gmail.com

Agradecimientos: Fondecyt 1140776

Socio Patrocinante: Javier A. Bravo

30. PAPEL DE AMINOCROMO EN LA EXPRESIÓN DE ENZIMAS DEACETILASAS DE HISTONAS Y SU ASOCIACIÓN CON LOS MECANISMOS DE ACETILACIÓN DE MICROTÚBULOS. Aminochrome role in the expression of histone deacetylase enzymes and its association with mechanisms of microtubule acetylation.

Núñez-Pizarro, C.^{1,2}; Pavéz, M.^{1,2}; Rivas, M.^{1,2}; Muñoz, M.^{1,2}; Cuevas, P.²; Paris-Pizarro, I.¹

¹Laboratorio de Epigenética Celular y Molecular, Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias, Universidad Santo Tomás, Viña del Mar, Chile. ²Escuela de Tecnología Médica, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Viña del Mar, Chile.

El código de tubulina junto con el código epigenético puede jugar un papel clave en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson. Enzimas que modifican el código de tubulina también pueden modificar el código epigenético. Un ejemplo de ello son las enzimas deacetilasa de histona 6 (HDAC6) y sirtuin 2 (SIRT2), las cuales no solo deacetilan tubulina, sino que también modifican la acetilación de histonas. Así, estas enzimas podrían afectar la estabilidad de microtúbulos, favorecer la eliminación de agregados proteicos e inducir cambios epigenéticos. El aminocromo se ha relacionado con la degeneración de neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson, desestabilizando la red de microtúbulos e induciendo la formación de agregados proteicos. La hipótesis de este trabajo fue que aminocromo incrementa la expresión de enzimas deacetilasa de histonas, HDAC6 y SIRT2, disminuyendo la acetilación de microtúbulos. Para demostrar la validez de esta hipótesis se utilizó como modelo celular la línea celular SH-SY5Y. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de aminocromo en la expresión de las enzimas HDAC6/ SIRT2 y el papel que cumplen estas enzimas en la acetilación de tubulina. Los primeros resultados mostraron que: i) el aminocromo aumenta la expresión de HDAC6; el aminocromo disminuye la acetilación de tubulina; e inhibidores específicos de HDAC6 y SIRT2 protegen contra la toxicidad inducida por aminocromo en células SH-SY5Y. En consecuencia, estos resultados sugieren que HDAC6 y SIRT2 cumplen un papel importante en el mecanismo de muerte inducido por aminocromo modificando el código de tubulina, donde mecanismos epigenéticos también podrían estar participando.

Área de la Farmacología: Toxicología (Toxicology)

Dirección de Correo: ciprianong@gmail.com

Agradecimientos: Financiado por Proyecto Universidad Santo Tomás N° 0000022543 y O000034304.

Socio Patrocinante: Gabriela Díaz Véliz

31. EFECTOS DE AMINOCROMO EN LA ACTIVIDAD Y EXPRESIÓN DE ENZIMAS ADN METILTRANSFERASAS. Aminochrome effects on the activity and expression of DNA methyltransferase enzymes.

Acevedo, R.^{1,2}, Caro, K.^{1,2}, Núñez-Pizarro, C.^{1,2}, Cuevas, P.², Paris-Pizarro, I.¹

¹Laboratorio de Epigenética Celular y Molecular, Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias, Universidad Santo Tomás, Viña del Mar, Chile. ²Escuela de Tecnología Médica, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Viña del Mar, Chile.

La enfermedad de Parkinson es un desorden neurológico caracterizado por el deterioro de la vía dopaminérgica nigroestriatal. Varios estudios describen la hipometilación de genes específicos en estos pacientes. Las enzimas ADN metiltransferasas (DNMTs) son responsables de la metilación del ADN de novo y mantenimiento. Algunos estudios muestran que específicamente las enzimas DNMT3a, DNMT3b y DNMT1 podrían estar participando en el mecanismo de degeneración neuronal. La disminución en su actividad sería responsable de la hipometilación del ADN y, en consecuencia, la expresión de genes. El aminocromo se postula como una neurotoxina endógena involucrada en la etiopatogenia de la enfermedad de Parkinson. Resultados previos mostraron que aminocromo induce aumento en la expresión de algunos genes los cuales podrían representar estados de hipometilación del ADN. La hipótesis de este trabajo fue que aminocromo disminuye la expresión/actividad de enzimas ADN metiltransferasas conduciendo a hipometilación del ADN. Para demostrar la validez de esta hipótesis se utilizó como modelo celular la línea celular SH-SY5Y. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de aminocromo en la expresión/actividad de las enzimas ADN metiltransferasas y la metilación del ADN. Los primeros resultados mostraron que: i) el aminocromo disminuye la expresión y actividad de DNMTs; el aminocromo disminuye el marcaje de 5-OH Metilcitosina; e inhibidores DNMTs potencian la muerte celular inducida por aminocromo en células SH-SY5Y. En consecuencia, estos resultados sugieren que enzimas DNMTs cumplen un papel importante en el mecanismo de muerte inducido por aminocromo favoreciendo cambios epigenéticos que podrían ser responsables tempranamente de los cambios en la expresión génica.

Área de la Farmacología: Toxicología (Toxicology)

Dirección de Correo: ramiroalex.acevedo@gmail.com

Agradecimientos: Financiado por Proyecto Universidad Santo Tomás N° 0000022543 y O000034304.

Socio Patrocinante: Gabriela Díaz Véliz

32. EFECTOS DE AMINOCROMO EN LA ACTIVIDAD DE ENZIMAS DEACETILASAS DE HISTONAS. Aminochrome effects on the activity of histone deacetylase enzymes.

Caro, K.^{1, 2}, Acevedo, R.^{1,2}, Núñez-Pizarro, C.^{1,2}, Salazar, R.^{1,2}, Cuevas, P.², Paris-Pizarro, I.¹

¹Laboratorio de Epigenética Celular y Molecular, Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias, Universidad Santo Tomás, Viña del Mar, Chile. ²Escuela de Tecnología Médica, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Viña del Mar, Chile.

Algunas modificaciones epigenéticas como la acetilación de histonas han sido descritas cumplir un papel clave en el progreso de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson. El grado de acetilación/deacetilación de histonas depende del equilibrio entre la actividad deacetasas/acetiltransferasas de histonas (HDACs/HATs). Específicamente, las enzimas HDACs son una familia de enzimas responsables de la deacetilación de histonas favoreciendo el silenciamiento de genes. Algunos estudios muestran efectos beneficiosos de inhibidores de las enzimas HDACs en pacientes con la enfermedad de Parkinson. El aminocromo es descrito como una neurotoxina endógena implicada en la etiopatogenia de la enfermedad de Parkinson. Resultados previos mostraron que aminocromo induce aumento en la expresión de algunos genes los cuales podrían asociarse a la hipometilación del ADN y la acetilación de histonas. En consecuencia, la hipótesis de este trabajo fue que aminocromo induce la muerte neuronal a través de mecanismos que involucran disminución en la actividad de enzimas HDACs. Para demostrar la validez de esta hipótesis se utilizó como modelo celular la línea celular SH-SY5Y. El objetivo de este estudio fue evaluar si la toxicidad de aminocromo es mediada por cambios en la actividad de enzimas deacetasas de histonas (HDACs). Los primeros resultados mostraron que aminocromo disminuye la actividad de HDACs. No obstante, inhibidores no selectivos de HDACs protegen contra la muerte celular inducida por aminocromo. En consecuencia, estos resultados sugieren que diferentes enzimas HDACs podrían cumplir un papel diferencial en el mecanismo de muerte inducido por aminocromo.

Área de la Farmacología: Toxicología (Toxicology)

Dirección de Correo: kevincarosk8@gmail.com

Agradecimientos: Financiado por Proyecto Universidad Santo Tomás N° 0000022543 y 0000034304.

Socio Patrocinante: Gabriela Díaz Véliz

33. FENOFIBRATO Y REDUCCIÓN DEL CONSUMO DE ALCOHOL: GENERACIÓN DE VECTORES ADENOVIRALES CODIFICANTES DE CATALASA. Fenofibrate and reduction of ethanol consumption: generation of catalase-coding adenoviral vectors.

Rojas, B.¹, Rivera-Meza, M.¹

¹Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

El etanol se metaboliza en el hígado por la deshidrogenasa alcohólica (ADH) a acetaldehído, el cual es transformado a acetato por la deshidrogenasa aldehídica 2 (ALDH2). La catalasa hepática también metaboliza el etanol a acetaldehído, pero en menor proporción. La acumulación de acetaldehído en sangre genera efectos aversivos que inducen una disminución del consumo de alcohol. El fenofibrato, fármaco hipocolesterolemico que activa el factor de transcripción PPAR-alfa, induce la expresión de enzimas del metabolismo lipídico, entre ellas catalasa. También se han descrito acciones antiinflamatorias a nivel del SNC. Experimentos en ratas bebedoras UChB mostraron que la administración de fenofibrato resulta en: (i) un aumento de 3 veces en la actividad catalasa hepática, (ii) un aumento de 10 veces en la acetaldemia post-consumo de etanol y (iii) una reducción de 90% en la ingesta voluntaria de alcohol. Sin embargo, se desconoce si estos efectos del fenofibrato son resultado de sus efectos a nivel hepático o a nivel del SNC. Con el objetivo de poder disociar los efectos de fenofibrato, en este trabajo se desarrollaron vectores adenovirales que permitan la sobreexpresión catalasa exclusivamente en hígado. Para ello se clonó el cDNA de catalasa en el plásmido transportador pAdTrack-CMV. La transfección de células HEK-293 con pAdTrack-CMV-catalasa, aumento en 232% la actividad de catalasa. Este plásmido se utilizó para generar vectores adenovirales mediante el sistema Ad-Easy. También se generó un vector adenoviral control que no expresa catalasa. Como conclusión podemos indicar que se generaron con éxito vectores adenovirales codificantes de catalasa. Próximos experimentos estarán enfocados en mejorar los rendimientos en los títulos virales para su uso en animales.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: braulio.rojas@ug.uchile.cl

Agradecimientos: FONDECYT 1150850

Socio Patrocinante: Mario Rivera

34. CARACTERIZACIÓN QUÍMICA Y FUNCIONAL DE UN EXTRACTO DE AJO NEGRO CHILOTE EN NEURONAS DE HIPOCAMPO.

Chemical and functional characterization of a chilote black garlic extract on hippocampal neurons.

Muñoz-Molina, N.¹, Gavilán, J.I., Mennickent, D.¹, Ramírez, O.G.¹, Godoy, P.A.¹, Silva-Grecchi, T.¹, Panes-Fernández J.¹, Fuentealba, J.¹, Yévenes, G.E.¹

¹Laboratorio de Screening de Compuestos Neuroactivos, Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción.

El estrés oxidativo es un proceso importante en la generación de diversas enfermedades neurodegenerativas. En las últimas décadas, el ajo negro, obtenido por un proceso de añejado del *Allium sativum*, ha sido ampliamente estudiado, y se ha encontrado que presenta múltiples beneficios para la salud, debido a que se encuentra enriquecido en compuestos organosulfurados estables, los cuales poseen efectos anti-oxidantes, anti-inflamatorios y anti-apoptóticos. Por otra parte, en Chile se comenzó a producir ajo negro derivado del ajo chilote (*Allium ampeloprasum*), cuyos beneficios para la salud aún no han sido investigados. En este contexto, este trabajo propone iniciar la caracterización de un extracto de ajo negro chilote (BGE), a través de la determinación de su composición química y de sus potenciales capacidades anti-oxidantes y neuroprotectoras. Mediante UHPLC-ESI-DAD-QTOF determinamos que la composición del BGE es diferente a la del ajo blanco (WGE). Ensayos de actividad anti-oxidante mostraron que BGE capta al radical DPPH con un EC50 de 13,166 (µg/ml), el cual es un valor similar al EC50 del estándar usado. Estudios de viabilidad celular de neuronas hipocámpales indicaron que BGE (0,1-1000 µg/ml) no presentó efectos tóxicos significativos. Finalmente, estudios inmunocitoquímicos utilizando anticuerpos contra la proteína sináptica SV2 determinaron que la morfología neuronal y la maquinaria pre-sináptica no fue alterada por tratamientos crónicos de BGE (24 hrs, 10 µg/ml). En conjunto, estos resultados sugieren que el BGE posee una alta capacidad anti-oxidante in vitro y que aparentemente no posee efectos tóxicos para las neuronas. Estos atributos permiten sugerir que el BGE puede ser de utilidad en la prevención de enfermedades neurodegenerativas

Área de la Farmacología: Fisiología (Physiology)

Dirección de Correo: nicolasalmunoz@udec.cl

Agradecimientos: Proyecto FONDECYT 1170252 (G.E.Y.)

Socio Patrocinante: Gonzalo Yévenes

35. SUBCLONAMIENTO, EXPRESIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE UN RECEPTOR FLAG-P2X2 COMO HERRAMIENTA PARA ESTUDIAR SU ROL EN UN MODELO CELULAR DE NEURODEGENERACIÓN.

Subcloning, expression and characterization of a FLAG-P2X2 receptor as a tool to study its role in a neurodegeneration cell model.

Godoy P.A.¹, Ramírez O.G.¹, Mennickent D.F.¹, Silva-Grecchi T.B.¹, Panes-Fernández J.¹, Castro A.F.², Fuentealba J.¹

¹Laboratorio de Screening de Compuestos Neuroactivos, Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción. ²Laboratorio de transducción de señales y cáncer, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción.

Los receptores purinérgicos P2X (P2XR), son canales iónicos homo o heterotrímicos activados por ATP. En mamíferos se han descrito 7 subunidades distintas, cada una de ellas está formada por un loop extracelular, dos dominios transmembrana y los extremos N y C terminal intracelulares. Una vez activados, estos receptores permiten el paso de cationes, con una alta permeabilidad a Ca²⁺, lo que permite la modulación de procesos intracelulares, como la función mitocondrial y vías de señalización asociadas a estructura y función sináptica. Se ha descrito que existen distintas isoformas de P2X2, las más ampliamente estudiadas son la isoforma 2a y 2b. Esta última no contiene 69 aminoácidos en el extremo C terminal que se postula podrían ser importantes para interacciones proteína-proteína de este receptor, como lo es la interacción descrita con la proteína adaptadora Fe65. En nuestro laboratorio hemos podido describir un aumento, de alrededor de 50%, en los niveles de P2X2 en cultivo celular de hipocampo, luego de tratamientos con el péptido beta-amiloide, un modelo celular de la Enfermedad de Alzheimer. Por este motivo, y mediante el uso de técnicas de biología molecular, se obtuvo un plásmido con la secuencia codificante de P2X2 con el tag FLAG, en el extremo N terminal. Posteriormente, se realizó la exitosa expresión de este receptor, se evaluó su funcionalidad y se utilizó en estudios de co-inmunoprecipitación. De esta manera, el constructo FLAG-P2X2 se expresa y localiza en la membrana plasmática, y mantiene su función en presencia de ATP. Además, esta herramienta nos permitió realizar estudios de co-inmunoprecipitación, con los que hemos podido demostrar que este receptor mantiene su interacción con la proteína Fe65.

Área de la Farmacología: Otros (Others)

Dirección de Correo: pamegodoyr@gmail.com

Agradecimientos: Fondecyt 1161078 Beca Conicyt 21160392

Socio Patrocinante: Jorge Fuentealba Arcos

36. LA POTENTE RESPUESTA VASCULAR DE LAS ANTOCIANINAS GLICOSILADAS DE BAYAS DE CALAFATE NO SE RELACIONA CON SU POTENCIAL ANTIOXIDANTE EN CÉLULAS ENDOTELIALES.

Potent vascular response of calafate berry glycosylated anthocyanins is not related with antioxidant potential in endothelial cells.

Calfío, C.¹, Huidobro-Toro, J.P.¹

¹Laboratorio de Farmacología, Departamento de Biología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile, Santiago, Chile.

El calafate es una planta nativa de la Patagonia y posee el mayor perfil antioxidante entre las frutas endémicas y comerciales de Chile. Las bayas de calafate se caracterizan por la presencia de antocianinas glicosiladas, derivados conjugados que han sido escasamente caracterizados por su acción vascular y a los cuales se les ha atribuido propiedades antioxidantes de los frutos de calafate. De acuerdo con lo anterior, se propuso que la respuesta vasodilatadora evocada por las antocianinas glicosiladas es mediada por el endotelio y se relaciona con su potencial antioxidante en células endoteliales. Con este propósito se analizó la respuesta dilatadora inducida por antocianinas en forma de aglicona y conjugadas a mono o disacáridos en preparaciones de mesenterios intactos pre-contráidos con NA, se determinó la dependencia del endotelio y la producción de NO para finalmente evaluar su actividad antioxidante en el mismo tipo celular. Tanto agliconas como sus respectivos glucósidos causaron respuestas dilatadoras concentración-dependiente tan potente como la del control acetilcolinaefecto vascular que depende completamente del endotelio y de la actividad de eNOS (97-98%, $p < 0.001$). Los compuestos conjugados con monosacáridos mejoran la potencia dilatadora de sus agliconas sin cambios importantes en la eficacia, mientras que disacáridos como rutinosa la reducen significativamente (15%, $p < 0.05$). La liberación de NO al perfusado del lecho vascular aumentó de similar magnitud tras la aplicación de 10-100 nM de antocianinas o acetilcolina. La secreción de NO disminuyó significativamente un 78-84.8% ($p < 0.01$), luego de la inhibición de eNOS con L-NNA. A estas concentraciones las antocianinas no tienen un efecto antioxidante en células endoteliales por lo que la respuesta dilatadora endotelio-dependiente no se relaciona con su potencial antioxidante en estas células.

Área de la Farmacología: Farmacología de Productos Naturales

Dirección de Correo: cdp.calfio@gmail.com

Agradecimientos: Financiado por beca doctoral Conicyt 21141226 y el proyecto Fondecyt 117-0842.

Socio Patrocinante: Juan Pablo Huidobro-Toro

37. FARMACOLOGÍA DEL TRANSPORTADOR VESICULAR DE NUCLEÓTIDOS (VNUT): ESTUDIOS IN SILICO Y EN TERMINALES NERVIOSOS PERIVASCULARES.

Pharmacological aspects of vesicular nucleotide transporter, (VNUT): in silico studies and biological studies in sympathetic nerve terminals.

Hernández, F.^{1,3}, Donoso, M.V.¹, Barra, R.¹, Mascayano, C.², Huidobro-Toro, J.P.^{1,3}

¹Laboratorio de Farmacología, Departamento de Biología y

²Laboratorio de Simulación Molecular y Diseño Racional de Fármacos, Departamento de Ciencias del Ambiente, de la Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago y ³Centro de Desarrollo de NanoCiencia y Nanotecnología, Universidad de Santiago de Chile.

Los transportadores reciclan y regulan la secreción de neurotransmisores sinápticos. Consistente con la hipótesis que ATP es un co-transmisor simpático, ATP secretado por las neuronas simpáticas se recicla supuestamente por VNUT, transportador vesicular de nucleótidos. Existe casi perfecta superposición estructural y molecular entre ATP y azul de Evans (aE), lo que motivó investigar la secreción de los terminales simpáticos de la red arterial mesentérica de la rata en presencia y ausencia (control) de aE y análogos como el azul de Tripán y otros. Se aisló y perfundió la red arterial mesentérica de ratas Sprague Dawley machos (280-350 g); mediante electrodos platino se estimuló los terminales nerviosos perivasculares simpáticos para estudiar la secreción de ATP y noradrenalina. Se colectó el perfusado de la red y con cloroacetaldehído se derivatizan nucleótidos para formar eteno derivados que se separan por HPLC y se cuantifican por fluorescencia. Perfusión con 1-1000 nM aE inhibió de manera concentración-dependiente la secreción de ATP; la EC50 fue 10.3 ± 0.07 nM. En contraste, la EC50 de aE para inhibir secreción NA es 197 nM. Docking molecular reveló un posible sitio de unión de aE y análogos con VNUT. La energía de unión de aE y análogos a los posibles sitios de unión a VNUT para co-relacionar valores de energía de unión con la potencia de éstos para inhibir secreción de ATP. Se concluye que aE y análogos interactúan con VNUT tanto in silico como en el estudio funcional. Estudios recientes con 1 μ M clodronato, análogo clorado de pirofosfato con afinidad in silico y funcional con VNUT aumentó 8 veces ($P < 0.05$) la secreción de ATP; se discuten las implicancias de este hallazgo.

Área de la Farmacología: Farmacología cardiovascular

Dirección de Correo: felipe.hernandezv@usach.cl

Agradecimientos: FONDECYT 117-0842 y FB 0807 y CEDENNA FB 0708.

Socio Patrocinante: Juan Pablo Huidobro-Toro y M. Verónica Donoso

38. MODULACION DEL RECEPTOR DE GLICINA ALFA 3 POR TROPEINAS. Modulation of the glycine receptor alpha 3 subunit by tropeines

San Martín, V.¹, Burgos, C.F.², Marileo, A.M.¹, Lara, C.O.¹, Sazo, A.E.¹, Aguayo L.G.², Fuentealba J.¹, Guzmán, L.¹, Moraga-Cid G.¹, Yévenes G.E.¹.

¹Laboratorio de Neurofarmacología, Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas Universidad de Concepción, Chile, ²Laboratorio de Neurofarmacología Estructural Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas Universidad de Concepción, Chile.

Los receptores de glicina (R-Gli) son canales iónicos inhibitorios esenciales en procesos fisiológicos y patológicos. La pérdida de función de R-Gli compuestos por la subunidad alfa-3 (α3-R-Gli) se ha asociado específicamente a la generación de estados de dolor crónico. En este contexto, estudios recientes han demostrado que moduladores alostéricos positivos de α3-R-Gli ejercen efectos beneficiosos en modelos animales de dolor. Por otra parte, estudios electrofisiológicos previos han demostrado que las tropeínas, una familia de antagonistas sintéticos de los receptores de serotonina tipo 3, potencian la actividad de algunas isoformas de R-Gli en rango nanomolar-micromolar. Sin embargo, a pesar de su importancia como blanco farmacológico, actualmente se desconoce si la función de α3-R-Gli es modulada por tropeínas. Usando técnicas electrofisiológicas y bioinformáticas, el presente trabajo pretende iniciar la caracterización de la potencial modulación de α3-R-Gli por tropeínas. Nuestros estudios electrofisiológicos indican que tropisetron, un tropeína ampliamente utilizada como anti-emético, no mostró efectos potenciadores en α3-R-Gli en todo el rango de concentraciones estudiadas. Sin embargo, tropisetron ejerció efectos inhibitorios significativos a partir de concentraciones nanomolares. Utilizando la estructura cristalina de α3-R-Gli como templado, nuestros estudios bioinformáticos sugieren que tropisetron se une preferentemente a un bolsillo cercano al sitio ortostérico, el cual se encuentra altamente conservado entre las isoformas del R-Gli. Análisis adicionales determinaron que tropisetron se uniría preferentemente a α3-R-Gli en un estado cerrado del canal iónico, en ausencia de un agonista unido al sitio ortostérico. En conjunto, estos resultados contribuyen a caracterizar la modulación farmacológica de las tropeínas sobre α3-R-Gli, lo que pudiera contribuir en el futuro al desarrollo de tropeínas modificadas con selectividad hacia distintas isoformas de R-Gli.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular (Molecular Pharmacology)
Dirección de Correo: victoriasanmart@udec.cl
Agradecimientos: Financiado por: FONDECYT 1170252 (G.Y)
Socio Patrocinante: Gonzalo Yévenes Crisóstomo

39. EFECTOS DE LA SOBREENPRESIÓN DEL P2X2R EN LINEAS CELULARES Y SU IMPACTO EN VÍAS DE SEÑALIZACIÓN ASOCIADAS A AMPK/CAMKII. Effects of P2X2R overexpression in cell lines and its impact in signaling pathways associated to AMPK/CAMKII.

Ramírez, O.G.¹, Godoy, P.A.¹, Silva-Grecchi, T.¹, Mennickent, D.¹, Gavilán J.¹, Panes-Fernández, J.¹, Muñoz-Molina, N.¹, Cuevas, M.E.¹, Fuentealba, J.¹

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

Los receptores purinérgicos P2X (P2XR) son receptores ionotrópicos activados por la unión de ATP a su dominio extracelular. Su activación incrementa el flujo de cationes, siendo altamente permeable a Ca²⁺, el cual, al ingresar puede modular vías de señalización o despolarizar la membrana plasmática. En el SNC, los P2X2R regulan la liberación de neurotransmisores, por tanto, el tono sináptico y la integración con la red de células gliales. Además, se ha descrito que los P2XR podrían estar involucrados en patologías como la enfermedad de Alzheimer (EA). En nuestro laboratorio se ha demostrado la sobreexpresión del receptor P2X2 (P2X2R) luego de tratamientos con el péptido beta-amiloide (Aβ), lo que se ve asociado a una mayor amplitud de la corriente evocada por ATP 1mM (C: 100%, Aβ: 231%) y un aumento del influjo de Ca²⁺ (C: 100%, Aβ: 194%). Por este motivo, en este trabajo se sobre-expresó P2X2R en las líneas celulares HEK-293 y PC12, con el fin de estudiar la correlación entre la sobreexpresión y activación de este receptor, con los eventos celulares y moleculares observados en modelos de la EA. Se evaluó la funcionalidad de este receptor mediante mediciones de Ca²⁺ intracelular y ensayos de electrofisiología en modalidad célula completa, donde se observó que en las células que sobre-expresaban P2X2R, ATP (200 μM, 5 seg) indujo un potente incremento en la amplitud de las corrientes, cercano a 10 veces del control. Así mismo, el influjo de calcio mostró un potente incremento en sus señales, 3 veces comparados con el control. Adicionalmente, se evaluó la actividad de las quinasas AMPK y CAMKII, claves en la función neuronal, en estos modelos de sobreexpresión y activación de P2X2.

Área de la Farmacología: Fisiología (Physiology)
Dirección de Correo: oramirez@udec.cl
Agradecimientos: Fondecyt 1161078
Socio Patrocinante: Jorge Fuentealba Arcos

40. DISEÑO DE LIGANDOS PEPTÍDICOS PARA EL DIRECCIONAMIENTO ESPECÍFICO DE NANOTRANSPORTADORES DE DROGAS A LA SINAPSIS. Design of peptidic ligands for synapse-targeting drug nanocarriers.

Vásquez, P.¹, Vidal, F.¹, Jiménez, V.², Guzmán, L.¹

¹Laboratorio de Neurobiología Molecular, Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción. ²Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Andrés Bello.

Uno de los principales problemas de la neurofarmacología es la inespecificidad y dificultad de llegada de fármacos a sus blancos moleculares, lo que ha impulsado el estudio de nuevas soluciones como el uso de nanotransportadores funcionalizados con ligandos que permitan su direccionamiento específico. Considerando que el sitio de acción de una gran variedad de neurofármacos es la sinapsis, el objetivo de este trabajo fue realizar un diseño racional de ligandos peptídicos con afinidad a la proteína post-sináptica neuroigina-1. Se determinaron in silico dos potenciales bolsillos de interacción, y se construyeron 22 péptidos con afinidad por neuroigina-1 in silico en base a éstos para realizar docking y dinámicas moleculares que permitieran el cálculo de energía libre de interacción por MM-GBSA. El análisis de puentes salinos y de hidrógeno formados en las dinámicas muestra que los residuos proteicos que más contribuyen en la interacción son los residuos ARG125, ARG371 y GLN368 de la cadena A de neuroigina-1. Posteriormente, se realizaron estudios de colocalización entre los cinco mejores péptidos (con energías libres de interacción desde -59,5 a -37,3 kcal/mol) y la proteína blanco, tras incubaciones de 15 minutos, 1 y 4 horas en cultivo primario de neuronas hipocámpales de ratón, donde se obtuvieron coeficientes de Manders que indican una baja colocalización, lo que evidencia que aún no hay una suficiente afinidad in vitro para el objetivo planteado.

Área de la Farmacología: Tecnología farmacológica (Pharmaceutical Technology)

Dirección de Correo: pilar.vasquez.h@gmail.com

Agradecimientos: Este trabajo fue financiado por el Proyecto Regular FONDECYT 1170853.

Socio Patrocinante: José Leonardo Guzmán González

41. EL EJERCICIO VOLUNTARIO INDUCE EFECTOS ANSIOLÍTICOS EN RATAS CON RESTRICCIÓN ALIMENTARIA. Voluntary exercise induces anxiolytic effects in rats with food restriction.

Barra, R.¹, Villa, C.², Morgan, C.¹, Hernández, A.³, Sáez-Briones, P.¹

¹Laboratorio de Neurofarmacología y Comportamiento, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile. ²Unidad de Nutrición y Regulación Metabólica, INTA, Universidad de Chile; ³Laboratorio de Neurobiología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile.

La restricción alimentaria (RA) prolonga la vida, mejora las funciones cognitivas y reduce el riesgo a enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. No obstante, RA es ansiogénica, causa estrés y un aumento de los niveles de corticosterona plasmática inducido por la hipoglicemia, producto de un incremento de la actividad serotoninérgica central, que generaría hipofunción de los receptores 5-HT1A. Por otro lado, se ha propuesto que el ejercicio voluntario puede prevenir la ocurrencia de desórdenes del ánimo asociados al estrés, tales como la depresión y la ansiedad. A pesar de que el mecanismo correspondiente es desconocido, estaría relacionado con un aumento de la expresión de receptores 5-HT1A en el núcleo dorsal del rafe (NDR). En este trabajo, se evaluó los efectos de la RA crónica sobre la ansiedad, así como los niveles plasmáticos de corticosterona y la expresión de receptores 5-HT1A ex vivo en ratas. Se sometió separadamente a crías sedentarias (sin acceso a rueda giratoria libre) y no sedentarias (con acceso a rueda giratoria libre) de 22 días de edad a un régimen alimentario restringido o normal a partir del día 29. El día 78, cada animal fue evaluado en un laberinto en cruz elevado y el día 80 se midió los niveles de corticosterona plasmática por ELISA. El día 82, se cuantificó el nivel de expresión de los receptores 5-HT1A en NDR por Western blot. Los resultados indican que sólo en ratas no sedentarias con RA disminuye la ansiedad, no hay incremento de corticosterona plasmática ni tampoco disminución de la expresión de receptores 5-HT1A. Estos datos apoyan la idea que los efectos deletéreos sobre el ánimo inducidos por el estrés podrían ser compensados por el ejercicio voluntario.

Área de la Farmacología: Fisiología (Physiology)

Dirección de Correo: rafael.barra@usach.cl

Agradecimientos: Proyectos DICYT-USACH 021701-SB y 021643-HK.

42. EL DERIVADO BROMADO EN C(2) DEL ENTACTÓGENO “ÉXTASIS” INHIBE LA LIBERACIÓN DE ATP EN PLAQUETAS HUMANAS. The C(2)-brominated derivative of the entactogen “ecstasy” inhibits ATP release in human platelets.

Sáez-Briones, P.¹, Rocha, G.², Valladares, L.², Castro-Castillo, V.³, Hernández, A.⁴, Barra, R.¹, Morgan, C.¹, Cassels, B.K.⁵

¹Laboratorio de Neurofarmacología y Comportamiento, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile.

²Laboratorio de Hormonas y Receptores, INTA, Universidad de Chile. ³Departamento de Química Orgánica y Físicoquímica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. ⁴Laboratorio de Neurobiología, Departamento de Biología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile.

⁵Laboratorio de Química Biodinámica, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile.

Los efectos psicotrópicos del entactógeno MDMA (3,4-metilendioxitmetanfetamina, “Éxtasis”) resultan de su capacidad para actuar como sustrato del transportador de serotonina (SERT), mientras que los inhibidores de SERT, tales como los antidepresivos, carecen de efectos entactogénicos. Si bien la modulación de los efectos centrales de MDMA se relaciona con su farmacodinamia en SERT, el conocimiento acerca de los puntos de regulación funcional del templado MDMA que determinan su condición de sustrato es limitado. No obstante, se sabe que la bromación en C(2) (2Br-MDMA) suprime los efectos psicomotores y entactogénicos de MDMA en ratas sin afectar su capacidad de unión a SERT. Se ha descrito además que el antidepresivo citalopram induce, entre otros efectos, una inhibición completa de la liberación de ATP asociada a la secreción de gránulos densos durante la agregación de las plaquetas, las cuales contienen alta densidad de SERT y se consideran un buen modelo periférico para la evaluación de la disponibilidad de serotonina a nivel central. En este trabajo, se comparó los efectos de MDMA, 2Br-MDMA y el inhibidor de SERT citalopram sobre la liberación de ATP asociada a la agregación plaquetaria humana inducida por colágeno (1 μ g/ml), utilizando el sistema luciferina-luciferasa y un lumímetro de 2 canales. Se observó que, de manera similar al inhibidor citalopram, 2Br-MDMA bloqueó completamente la liberación de ATP, a diferencia del sustrato MDMA que es completamente inactivo a la misma concentración (50 μ M). Los resultados sugieren que 2Br-MDMA poseería propiedades farmacológicas diferentes del sustrato MDMA, induciendo efectos funcionales similares a los propios de un inhibidor, los cuales son consistentes con el perfil farmacológico previamente reportado para este derivado.

Área de la Farmacología: Aspectos regulatorios

Dirección de Correo: patricio.saez@usach.cl

Agradecimientos: Proyecto DICYT-USACH 021701SB.

43. PROBENECID AYUDA A LA BAJA DE PESO EN HEMBRAS OBESAS ADULTAS BALB/C ALIMENTADAS CON DIETA NORMOCALÓRICA. Probenecid accelerates body weight loss in adult obese Balb/C female mice shifted to regular diet

Hernández, A.¹, Morgan, C.², Barra, R.², Venegas, A.², González, C.², Villalobos-Cid, M.³, Constandil, L.¹, Sáez-Briones, P.²

¹Laboratorio de Neurobiología, Departamento de Biología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile.

²Laboratorio de Neurofarmacología y Comportamiento, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile.

³Departamento de Ingeniería Informática, Facultad de Ingeniería, Universidad de Santiago de Chile.

La ingesta preferente de dieta alta en grasa conduce a obesidad en el ratón y suprime la plasticidad sináptica en la vía córtico-accumbens, como las drogas de abuso. Ya que panexina-1 es requerida para la mantención de LTP en hipocampo y médula espinal, investigamos el efecto de su antagonista, probenecid, sobre la preferencia dietaria por dieta alta en grasa (DAG) y el control del peso corporal de animales obesos. Para ello alimentamos hembras adultas Balb/C con DAG durante 42 días y, a continuación, administramos probenecid i.p. 40 mg/kg/día durante 8 días y, entonces se continuó la alimentación con dieta normocalórica (DR: dieta regular) para promover la baja de peso. El tratamiento con probenecid recuperó el peso corporal del animal delgado tras 40 días post-tratamiento, mientras que animales alimentados con DAG a las que se reemplazó la DAG por DR sin administrar probenecid, recuperaron el peso corporal del animal delgado después de 81 días en DR. Las hembras Balb/C adultas mostraron una alta preferencia por DAG, independientemente de la dieta con que fueron alimentadas (DAG o DR), la que no fue modificada por probenecid. Sin embargo, probenecid, favoreció los siguientes cambios de largo plazo en el animal obeso: 1. Un aumento significativo en la actividad locomotora total y durante la fase de actividad, junto con una menor actividad en la fase de reposo; 2. Una reducción significativa del consumo de alimento, tanto de DAG como de DR; 3. Una reducción significativa del peso corporal. Los resultados sugieren que el efecto de probenecid en la reducción de peso corporal no está relacionada con el circuito de la recompensa sino más bien, en el control del balance energético.

Área de la Farmacología: Aspectos regulatorios

Dirección de Correo: alejandro.hernandez@usach.cl

Agradecimientos: Proyectos DICYT-USACH #021701-SB y #021643-HK.

44. EL ALCALOIDE GELSEMINA MODULA NEGATIVAMENTE LA ACTIVIDAD SINÁPTICA ESPONTANEA DE NEURONAS CORTICALES.

The alkaloid gelsemine negatively modulates the spontaneous synaptic activity of cortical neurons.

Marileo, A.M.¹, Sazo, A.¹, Gavilán, J.¹, Lara C.O.¹, San Martín V.¹, Aguayo L.G.¹, Fuentealba J.¹, Moraga-Cid G.¹, Yévenes G.E.¹

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Chile

Diversos estudios de comportamiento han determinado que el alcaloide gelsemina ejerce acciones ansiolíticas y analgésicas. Sin embargo, a la fecha existe escasa información sobre los mecanismos neurofisiológicos involucrados en estos efectos. Ensayos electrofisiológicos realizados en nuestro laboratorio determinaron que gelsemina modula la función de receptores de GABAA y de Glicina recombinantes, lo que pudiera estar relacionado a sus acciones biológicas. Sin embargo, las acciones de gelsemina en el funcionamiento sináptico aún no han sido estudiadas. En este trabajo exploramos los potenciales efectos sinápticos de gelsemina sobre la actividad sináptica espontánea GABAérgica (GABA-mIPSCs) y glutamatérgica (Glu-mIPSCs) en cultivos de neuronas corticales de ratón. Nuestros estudios mostraron que la aplicación de gelsemina (50 μ M) generó una disminución significativa en la frecuencia de GABA-mIPSCs (Control= 0.91 ± 0.22 Hz, Gelsemina= 0.42 ± 0.16 Hz). De manera similar, se observó una disminución significativa de la frecuencia de Glu-mEPSCs (Control= 0.5 ± 0.16 Hz, Gelsemina= 0.28 ± 0.09 Hz). En ambos casos la amplitud de los eventos espontáneos no fue modificada en presencia del alcaloide. De modo interesante, estudios preliminares determinaron que gelsemina disminuye significativamente la frecuencia de transitorias de calcio, lo que sugiere posibles efectos presinápticos del alcaloide. En conjunto, estas evidencias muestran que gelsemina es capaz de modular la actividad de sistemas de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios esenciales del SNC. Además, nuestras observaciones hacen posible sugerir que gelsemina interactúe con otros elementos presinápticos, tales como receptores metabotrópicos o canales de calcio.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: anamarileo@udec.cl

Agradecimientos: Financiado por FONDECYT 1170252

Socio Patrocinante: Gonzalo Yévenes Crisóstomo

45. LA ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR 4 DE MELANOCORTINA POR UN PEPTIDO AGONISTA SINTETICO INHIBE LA NEUROINFLAMACION INDUCIDA POR EL ETANOL EN RATAS.

Activation of melanocortin-4 receptor by a synthetic agonist inhibits ethanol-induced neuroinflammation in rats.

Karahanian E.^{1,2}, Flores-Bastías O.^{1,2}, Gómez G.I.^{1,2}, Orellana J.A.^{2,3}

¹Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Santiago, Chile. ²Centro de Investigación para el Estudio de la Conducta del Consumo de Alcohol en Adolescentes; Santiago, Chile. ³Laboratorio de Neurociencias, Departamento de Neurología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

El consumo elevado de etanol induce una respuesta neuroinflamatoria en el cerebro, la cual ha sido implicada con la subsecuente mantención del consumo crónico de alcohol. El sistema de melanocortinas juega un papel importante en la modulación del consumo de alcohol. Interesantemente, la activación del receptor 4 de melanocortina (MC4R) en el cerebro, ya sea por su ligando natural (alfa-MSH) o por agonistas sintéticos, disminuye la respuesta neuroinflamatoria en modelos de daño cerebral distintos al consumo elevado de etanol, tales como neuroinflamación inducida por LPS, isquemia y daño excitotóxico por exceso de glutamato. En este trabajo, quisimos estudiar si la activación de MC4R por un péptido agonista sintético inhibe la neuroinflamación inducida por el etanol, y si el consumo de etanol produce cambios en la expresión de MC4R en hipocampo e hipotálamo. A ratas que bebían alcohol durante 4 semanas mediante un protocolo de acceso intermitente se les administró i.p. en los últimos 2 días del protocolo un péptido agonista sintético de MC4R, y luego se cuantificó la expresión de las citoquinas proinflamatorias interleuquina-6, interleuquina-1beta, y TNF-alfa en hipocampo, hipotálamo y corteza prefrontal. También se evaluó si el consumo de etanol producía alteraciones en la expresión de MC4R en hipocampo e hipotálamo. El consumo de alcohol aumentó la expresión de MC4R en hipocampo e hipotálamo. La administración del agonista de MC4R redujo los niveles de las tres citoquinas en hipocampo, hipotálamo y corteza prefrontal, a niveles similares observados en animales control que no bebieron etanol. Estos resultados podrían explicar el efecto de alfa-MSH y otros agonistas sintéticos de MC4R en la disminución de la ingesta de alcohol, a través de la inhibición de la respuesta inflamatoria inducida por el etanol en el cerebro.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: eduardo.karahanian@uautonoma.cl

Agradecimientos: Trabajo financiado por proyecto Conicyt Anillo ACT1411

46. ANÁLISIS PROTEÓMICO DEL EFECTO DEL LISADO DE LACTOBACILLUS FERMENTUM UCO-979C SOBRE EL CRECIMIENTO DE CÉLULAS DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO HUMANAS AGS. Proteomic analysis of *Lactobacillus fermentum* UCO-979C lysate on human gastric adenocarcinoma cells.

Alarcón-Zapata, P.¹, Alarcón-Zapata, B.¹, Parra, C.², Ormazabal, V.³, García, A.², Zúñiga, F.A.¹

¹Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción. ²Laboratorio de Patogenicidad Bacteriana, Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción. ³Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción.

Actualmente se ha descrito que los probióticos son capaces de reducir el riesgo de aparición de distintos tipos de cáncer. En la búsqueda de mecanismos antitumorales, se ha demostrado que productos secretados y extractos intracelulares de *Lactobacillus* spp. presentan un importante potencial citotóxico sobre células tumorales. Objetivo: Analizar la actividad citotóxica de extractos intracelulares obtenidos desde la cepa probiótica *L. fermentum* UCO_979C sobre células de adenocarcinoma gástrico humano (AGS). Metodología: El lisado total del probiótico *L. fermentum* UCO-979C fue fraccionado mediante el uso de isoelectroenfoque en medio líquido y cada fracción se analizó mediante electroforesis en gradiente (DGGE). Se evaluó el efecto citotóxico del lisado bacteriano total y las distintas fracciones sobre células AGS utilizando la técnica de Sulforodamina B. Resultados: Se observó que el lisado total muestra un efecto citotóxico en células AGS de aproximadamente un 49% a las 48 horas de exposición. Las fracciones del lisado mostraron una distinta sensibilidad sobre la viabilidad celular, donde en algunas fracciones se observó un aumento de la actividad citotóxica comparado con la fracción total. Conclusión: Existen proteínas de la cepa probiótica *L. fermentum* UCO_979C que presentan un poder citotóxico sobre células de cáncer gástrico con potencial de ser aislados y caracterizados. La cepa probiótica *L. fermentum* UCO-979C y su lisado, podrían utilizarse para futuros ensayos, tanto in vitro, como en modelos in vivo, con el fin de estudiar sus potenciales efectos quimiopreventivos y/o terapéuticos.

Área de la Farmacología: Farmacología gastrointestinal

Dirección de Correo: fzuniga@udec.cl

Agradecimientos: Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia. Departamento de Microbiología. Universidad de Concepción.

Socio Patrocinante: Felipe Zúñiga Arbalti

47. EFECTO DOSIS-RESPUESTA DE ISOPROTERENOL EN LA FRECUENCIA CARDÍACA Y VARIABILIDAD EN RATAS CON SÍNDROME METABÓLICO. The effect of isoproterenol on heart rate and variability in rats with metabolic syndrome.

Arroyo-Carmona, R.E.¹, Torres-Jacome, J.², Albarado-Ibañez, A.³

¹Fisiopatología Cardiovascular, Facultad de Ciencias Químicas-BUAP, ²Fisiopatología Cardiovascular, Instituto de Fisiología-BUAP, ³Fisiopatología Cardiovascular, Centro de Ciencias de la Complejidad-UNAM.

El síndrome metabólico ha cobrado gran importancia a nivel internacional, ya que es un factor de riesgo para padecer diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares. Las enfermedades cardiovasculares conocidas como (ECV) no transmisibles, como cardiopatías, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, son la causa de muerte número 1 en el mundo, estas han incrementado a la par con las enfermedades metabólicas. La primera elección para ECV son la familia de los bloqueadores beta-adrenérgicos y los IECA. El uso de este medicamento es crónico para estos pacientes. Se usó un modelo animal de rata wistar con síndrome metabólico, se anestesió con ketamina-xilacina (0.15ml/0.15 kg/peso), se obtuvo el ECG in vivo, se le hizo una curva dosis-respuesta administro isoproterenol a las siguientes concentraciones (0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 / kg de peso/IM). Se siguió su ritmo respiratorio y ritmo cardíaco. Hubo cambio de variabilidad del ritmo cardíaco, disminuyó en SD1 30%, SD2 20%, a partir de la concentración 0.003 en la rata del modelo síndrome metabólico partir de esa concentración hubo taquicardia en dichos animales, y se presentaron arritmias ventriculares comparada con los animales control, el 20% de animales sufrieron para respiratorio en la dosis 0.001 de isoproterenol. Concluimos que este tipo de fármacos tienen que ser revisados la dosis en pacientes con obesidad y síndrome metabólico, ya que presentan cambios mortales en el modelo animal.

Área de la Farmacología: Farmacología cardiovascular

Dirección de Correo: a100102@hotmail.com

Agradecimientos: Este proyecto fue parcialmente financiado por CONACYT, VIEP 100059822 para JTJ, 100500599-VIEP para REAC y IVI00116 PAPIITUNAM.

48. ALTERACIÓN DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE INSULINA EN TEJIDO MUSCULAR EN EMBARAZADAS CON DIABETES GESTACIONAL. Alterations in the insulin-signaling pathway in muscle tissue of pregnant women with gestational diabetes.

Ramírez, M.¹, Zúñiga, F.A.¹, Alarcón-Zapata, B.¹, Lappas, M.², Ormazabal, V.³, Salomón, C.^{1,4}.

¹Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

²Obstetrics, Nutrition and Endocrinology Group, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Melbourne, Victoria, Australia and Mercy Perinatal Research Centre, Mercy Hospital for Women, Heidelberg, Victoria, Australia. ³Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Concepción, Chile. ⁴Exosome Biology Laboratory, Centre for Clinical Diagnostics University of Queensland Centre for Clinical Research, Royal Brisbane and Women's Hospital, The University of Queensland Brisbane, Australia.

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) es la alteración metabólica más frecuente del embarazo. Cursa con un estado de intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, siendo considerada un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2. Existe evidencia que sugiere que en el tejido muscular de pacientes con DMG se inducen cambios en la expresión de proteínas de la vía de señalización de insulina, en comparación con mujeres con un embarazo fisiológico. Hipótesis: En tejido muscular de pacientes con DMG, se producen alteraciones en la expresión de proteínas de la vía de señalización de insulina involucradas en la adquisición de glucosa. Objetivo: Determinar los cambios en las proteínas involucradas en la vía de señalización de insulina, en tejido muscular de pacientes con DMG y con embarazo fisiológico. Metodología: Se obtuvieron muestras de tejido muscular post parto por cesárea previo consentimiento informado. El tejido muscular fue disgregado y lisado utilizando el equipo Precellys, para posteriormente realizar un análisis semicuantitativo de la expresión de proteínas por Western Blot. Resultados: Los análisis muestran alteración en la expresión de las proteínas involucradas en la señalización de insulina y en la adquisición de glucosa en el tejido muscular de pacientes con DMG en comparación con un embarazo normal. Conclusión: La Alteración en la señalización de insulina en músculo puede ser un factor que contribuye a la alteración metabólica que posteriormente llevará a la resistencia a la insulina en pacientes que tuvieron DMG. El conocimiento del mecanismo de resistencia e intolerancia a la glucosa en DMG y sus consecuencias metabólicas puede contribuir a la generación de herramientas terapéuticas de prevención en diabetes tipo 2.

Área de la Farmacología: Farmacología endocrina-reproductiva

Dirección de Correo: macarramirez@udec.cl

Agradecimientos: Proyecto FONDECYT 1170809. Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología. Departamento de Microbiología.

Socio Patrocinante: Valeska Ormazabal Valladares.

49. PROPIEDADES AERODINÁMICAS DE UNA FORMULACIÓN ANTIMICROBIANA EN POLVO SECO PARA TRATAR INFECCIONES RESPIRATORIAS POR BIOPELÍCULAS DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA. Aerodynamic properties of an antimicrobial dry powder formulation to treat Pseudomonas aeruginosa biofilm lung infections.

Bahamondez-Cañas, T.F.¹, Ferrati, S.¹, Moraga-Espinoza, D.F.^{1,2,3}, Smyth, H.D.C.¹

¹Division of Molecular Pharmaceutics and Drug Delivery, College of Pharmacy, The University of Texas at Austin, Austin, TX, USA.

²Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile ³Centro de Investigación Farmacopea Chilena, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

Los pacientes afectados por fibrosis quística (FQ) presentan frecuentes infecciones respiratorias, ocasionadas principalmente por Pseudomonas aeruginosa creciendo en forma de biopelículas entre la capa mucosa de las vías respiratorias. Estas infecciones son responsables de la alta morbilidad y mortalidad de la FQ. La administración de tobramicina (Tob) por la vía inhalatoria ha mostrado mejorar la función respiratoria en estos pacientes, sin embargo, el tratamiento prolongado con altas dosis de Tob se asocia a importantes efectos adversos. Estudios previos han demostrado que ciertos excipientes pueden mejorar la actividad in vitro de Tob contra biopelículas de P. aeruginosa. El propósito de este estudio fue diseñar y caracterizar las propiedades aerodinámicas de formulaciones en polvo seco de Tob co-entregada con excipientes seleccionados y evaluar sus propiedades antibiofilm in vitro. Tres formulaciones (F1, F2 y F3), compuestas de Tob y excipientes (L-alanina, L-prolina y ácido succínico) fueron desarrolladas por secado por esprayado. Los polvos obtenidos se caracterizaron por microscopía, densidad, contenido de agua y distribuciones de tamaño de partícula geométrica y aerodinámica. F1 (Tob + L-alanina + L-prolina) presentó las mejores propiedades aerodinámicas, de acuerdo con la fracción de partículas finas. F3 (Tob + L-alanina + ácido succínico) mostró buena dispersabilidad, siendo una formulación con potencial de optimización de su tamaño de partícula.

Área de la Farmacología: Tecnología farmacológica

Dirección de Correo: tania.bahamondez@utexas.edu

Agradecimientos: A CONICYT-Becas Chile por el financiamiento de los estudios doctorales de T.B-C. y D.M-E.

50. DIFERENCIAS EN EL FENOTIPO DE CULTIVOS PRIMARIOS DERIVADOS DE BIOPSIAS CANCER GASTRICO ASOCIADO CON RECEPTORES PURINÉRGICOS P2Y Y P2X. Differences in the phenotype of primary cultures derived from gastric cancer biopsies associated with the expression of purinergic P2X and P2Y receptors.

Hevia, M. J.^{1,2}, Castro, P.A.^{1,3}, de la Fuente, E.¹, Pinto K.¹, Gutiérrez F.⁴, Rodríguez, C.⁵, Ezquer, M.⁵, Madariaga J.A.⁴ y Coddou, C.^{1,2}

¹Laboratorio de Señalización Purinérgica, Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile; ²Programa de Doctorado en Biología y Ecología Aplicada, Universidad de La Serena y Universidad Católica del Norte; ³Laboratorio de Fisiología del Desarrollo, Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Concepción, Chile; ⁴Unidad de Anatomía Patológica, Hospital San Pablo de Coquimbo; ⁵Centro de Medicina Regenerativa, Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana, Santiago, Chile

El cáncer gástrico (CG) es la principal causa de muerte en Chile asociada a neoplasias malignas siendo prioridad de salud pública. En estudios anteriores realizados en líneas celulares de cáncer gástrico (AGS, MKN-45 y MKN-74) hemos concluido que existe un perfil específico y diferencial de receptores purinérgicos en comparación a la línea celular epitelial gástrica normal (GES-1), lo que incide en una mayor proliferación inducida por agonistas purinérgicos en las células tumorales. Además, estudios preliminares indican que la señalización purinérgica también participa en la migración celular, ya que suramina es capaz de retrasar ensayos de cierre de herida. Particularmente, nos propusimos evaluar la presencia y la contribución de las vías de señalización purinérgicas metabotrópicas (P2Ys) e iónicas (P2Xs) en cultivos primarios derivados de tumores de cáncer gástrico y tejido sano adyacente, ambos provenientes de pacientes del Hospital San Pablo de Coquimbo. Nuestros resultados iniciales de RT-qPCR sugieren que existe una expresión diferencial de los receptores purinérgicos P2Y2 y P2X4 entre las distintas biopsias, tanto de tejido tumoral como sano. Funcionalmente en cultivos primarios se evidencia, al igual que en líneas celulares, que existe un perfil determinado de estos receptores, en donde al estimularlos con los agonistas ATP y UTP se produce un aumento de la proliferación celular posiblemente gatillada por el receptor P2Y2. Adicionalmente mediante el registro de transientes de calcio intracelular ([Ca²⁺]_i) a través de microscopia confocal hemos obtenidos respuestas farmacológicas al estimular los cultivos primarios derivados de CG con ATP. Todos los resultados obtenidos, nos permiten concluir que la señalización purinérgica juega un rol de importancia en la pato-fisiología del CG, constituyendo un potencial blanco terapéutico y un posible biomarcador de esta patología.

Área de la Farmacología: Farmacología gastrointestinal (Gastrointestinal Pharmacology)
Dirección de Correo: maria.hevia@ucn.cl
Agradecimientos: FONDECYT 1161490; FONDEQUIP EQM 140100; Beca CONICYT de Doctorado #21181885
Socio Patrocinante: Claudio Coddou

51. EVALUACIÓN DEL POTENCIAL ANTICANCERÍGENO DE PRODUCTOS NATURALES DE LA REGIÓN DE COQUIMBO. Evaluation of the anticancer potential from natural product of the Coquimbo Region.

Ortega, L.^{1,3}, Hevia, M.J.^{1,2}, Pinto, K.¹, Abdala, R.⁴, Rodríguez-Tirado, C.¹, Schnaiderman, C.³, Lobos, L.⁵, Coddou, C.^{1,2}

¹Laboratorio de Señalización Purinérgica, Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile; ²Programa de Doctorado en Biología y Ecología Aplicada, Universidad Católica del Norte y Universidad de La Serena; ³Schnaiderman Abraham y Cía. Ltda; ⁴Departamento de Ecología, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga, España; ⁵Centro de Medicina Regenerativa, Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana, Santiago, Chile.

En los últimos años ha ido en aumento el interés por el estudio de las potenciales propiedades beneficiosas de compuestos derivados de productos naturales, los que además de tener un impacto evidente sobre la calidad de vida de las personas pueden además impulsar la economía regional dándole un valor agregado a estos productos. Es así como en nuestro laboratorio estamos estudiando los potenciales efectos anticancerígenos de: 1) el ácido graso omega-3 DHA, el que es abundante en productos marinos; 2) el polisacárido sulfatado fucoidan, presente en algas pardas; y 3) la fracción proteica P1G10, proveniente de la papaya. Los principales resultados obtenidos hasta ahora nos indican que: 1) DHA es capaz que disminuir la viabilidad celular en células AGS (derivadas de cáncer gástrico) y su efecto es significativamente mayor al observado en células GES-1 (derivadas de mucosa gástrica normal). Además DHA promueve la apoptosis de células AGS (Hoechst/Anexina V/IP y caspasa 3), y es capaz que disminuir el volumen tumoral en ratones BALB/c NOD/Scid xenotransplantados con células AGS. 2) Fucoidan de *Macrocystis pyrifera* disminuye la viabilidad celular en células MKN-74 y MKN-45, ambas derivadas de cáncer gástrico. 3) La fracción P1G10 tiene un efecto anti-proliferativo y anti-invasivo en la línea celular derivada de cáncer mamario MDA-MB-231. Es así como en futuros estudios queremos estudiar el potencial efecto sinérgico de la administración de dos o más de estos productos naturales para aumentar sus efectos anticancerígenos y disminuir la posibilidad de efectos secundarios adversos al usar concentraciones más bajas de cada uno de estos.

Área de la Farmacología: Farmacología de Productos Naturales
Dirección de Correo: lorena.ortega@ucn.cl
Agradecimientos: PROYECTO FONDECYT #1161490, PROYECTO PAI de Tesis Doctoral en el Sector Productivo #7815110007, PROYECTO PAI de Inserción en el sector productivo #17818010005, Beca CONICYT de Doctorado #21181885
Socio Patrocinante: Claudio Coddou

52. OBTENCIÓN DE BDNF RECOMBINANTE HUMANO Y ELABORACIÓN DE NANOPARTÍCULAS PARA TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS. Obtaining human recombinant BDNF and elaborating nanoparticles for treatment of neurodegenerative disorders.

Zamponi, P.^{1,2}, Gómez, C.², Sánchez, O.¹, Rojas, R.¹

¹Laboratorio de Biofármacos Recombinantes, Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción. ²Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción.

El Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) modula procesos de plasticidad sináptica y neurogénesis. Su deficiencia, influye en el desarrollo de varias enfermedades neurodegenerativas, convirtiéndolo en una molécula con gran potencial terapéutico. Sin embargo, tiene una baja biodisponibilidad y difícil acceso al SNC. El objetivo de este trabajo, es establecer un proceso de obtención de BDNF recombinante para posteriormente encapsularlo en nanopartículas (NPs) de quitosano (CS), y así otorgar protección de la degradación enzimática, aumentar la estabilidad físicoquímica de la proteína y favorecer la llegada al SNC. Para la obtención de BDNF se utilizó el plásmido pET-22b(+), al cual se insertó el gen BDNF humano, más un tag de Histidinas. Luego de transformar las bacterias *E. coli* BL21 y cultivarlas en medio Luria-Bertani, se indujo la expresión de BDNF con isopropil-β-D-1-tiogalactopiranosido (IPTG) 0,4 mM. Un SDS-PAGE 15% y Western blot muestran que el BDNF se expresa como cuerpo de inclusión, mostrando bandas reforzadas a 14 kDa (tamaño BDNF del monómero). Los cuerpos de inclusión se solubilizaron con Urea 8M más betamercaptoetanol 10 mM y se purificó la muestra mediante IMAC (Immobilized metal affinity chromatography) usando concentraciones crecientes de imidazol (5-450 mM). Para el repliegamiento del BDNF, se eliminó gradualmente la urea mediante una diálisis en condiciones controladas. Actualmente, se está analizando la viabilidad celular del BDNF obtenido en células PC12. Paralelamente, se optimiza el proceso de obtención de NPs CS por gelificación iónica con tripolifosfato de sodio (TPP), para las cuales ya se han obtenido tamaños inferiores a 200 nm con potenciales zeta positivos (+20 mV aprox). Se espera obtener un % de encapsulación de BDNF que permita utilizar este preparado como un futuro biofármaco.

Área de la Farmacología: Tecnología farmacológica

Dirección de Correo: piaazamponi@udec.cl

Agradecimientos: Centro de Biotecnología y Biomedicina Spa. PROYECTO CORFO DE 17CTEBI-83567 "Producción y purificación de Factor Neurotrófico de Derivado del Cerebro."

Socio Patrocinante: Romina Rojas

53. CLONAMIENTO, EXPRESIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LA ENZIMA ANHIDRASA CARBÓNICA DE HELICOBACTER PYLORI ATCC 43504. Cloning, expression and characterization of Carbonic Anhydrase enzyme from *Helicobacter pylori* ATCC 43504.

Carvajal, R.C.^{1,2,3}, Pastene, E.², García, A.¹, Ormazábal, V.⁴, Zúñiga, F.A.³

¹Laboratorio de Patogenicidad Bacteriana, Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción. ²Laboratorio de Farmacognosia, Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción. ³Departamento de Biología Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción. ⁴Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción.

Helicobacter pylori (Hp), es un patógeno Gram negativo que afecta al 50% de la población mundial, responsable de las distintas patologías gástricas, que incluyen úlceras pépticas, adenocarcinoma gástrico y linfoma MALT. Debido a que existe una falla en el tratamiento de erradicación de Hp, es que se necesita identificar nuevos blancos farmacológicos que puedan afectar su colonización y viabilidad. En particular, la anhidrasa carbónica (AC, EC 4.2.1.1) es una enzima que juega un rol importante en la colonización de Hp en el ambiente ácido del estómago humano. Objetivo: Clonar y caracterizar la AC proveniente de la cepa de Hp altamente virulenta (ATCC 43504). Metodología: La secuencia de AC se amplificó por PCR y su secuencia nucleotídica se corroboró por secuenciación. La AC clonada se transfectó en la línea celular HEK 293, se purificó por columna de exclusión y se caracterizó su actividad específica, mediante actividad esterasa y protonografía. Resultados: Se clonó la AC Hp43504 de 684 pb corroborando por medio de secuenciación su identidad. También el análisis de su alineamiento mostró que es idéntica en un 97.8% con la AC reportada (4XFW: G27) presentando cinco aminoácidos distintos, cuatro conservados y uno no conservado. La proteína recombinante forma un dímero en solución y se determinó su actividad esterasa, complementándose con protonografía. La caracterización de esta AC altamente agresiva, permitirá avanzar en el estudio de la búsqueda de moléculas inhibitorias específicas, por lo que la hace un potencial objetivo farmacológico para el tratamiento de las enfermedades asociadas a Hp.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: rominacarvajal@udec.cl

Agradecimientos: Proyecto FONDECYT 1150948

Socio Patrocinante: Felipe Zúñiga Arbaltri

54. INDUCCIÓN DE LA ACTIVIDAD B-GALACTOSIDASA ASOCIADA CON LA SENESCENCIA EN FIBROBLASTOS CARDÍACOS DE RATÓN ADULTO. Induction of senescence-associated β -galactosidase activity in adult mouse cardiac fibroblasts.

Espitia-Corredor, J.A.^{1,2}, Peiró-Vallejo, C.², Díaz-Araya, G.¹

¹Laboratorio de Farmacología Molecular, Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. ²Laboratorio L-5, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

Introducción: El envejecimiento se caracteriza por la pérdida progresiva de la integridad fisiológica que conduce al deterioro funcional del organismo. La senescencia celular (una característica principal del envejecimiento), está relacionada con un incremento de la actividad beta-galactosidasa asociada con la senescencia (SABG). Evidencias recientes sugieren que la angiotensina II (Ang II) y doxorubicina (Dox) contribuyen al envejecimiento cardíaco promoviendo la senescencia celular mediante un proceso inflamatorio. Los fibroblastos cardíacos (FC) uno de los principales tipos celulares no musculares en el corazón, mantienen la homeostasis de la matriz extracelular, responden y participan activamente en el proceso inflamatorio asociado a daño y la cicatrización. Escasos estudios han evaluado el incremento de SABG en FC frente a moléculas proinflamatorias y potenciales inductores de daño cardiovascular como Ang II y Dox. **Objetivo:** Evaluar en FC de ratón adulto el efecto de Ang II y Dox sobre la actividad SABG como biomarcador de la senescencia celular. **Metodología:** FC de ratones C57BL/6 adultos (8-10 semanas), fueron privados de suero por 24 horas. Luego fueron estimulados con Ang II (1 μ M) y Dox (100 nM) a 24, 48 y 72 horas. Se midió la SABG por microscopia utilizando el kit comercial de Cell Signaling TECHNOLOGY®; para facilitar el conteo celular se utilizó contratinción de los núcleos con DAPI (1 μ g/mL). **Resultados:** Los estímulos de Ang II y Dox indujeron el incremento en el porcentaje de células beta-galactosidasa positivas. Adicionalmente este aumento de SABG demostró una tendencia relacionada con el tiempo de duración del estímulo. **Conclusiones:** La Ang II y Dox mostraron un efecto inductor de la SABG, potencialmente relacionado con un efecto sobre la senescencia celular.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: jenaroantonio0126@gmail.com

Agradecimientos: CONICYT-PFCHA / Doctorado Nacional y Gastos Operacionales / 2017-21170233 de Doctorado Nacional 21151215, FONDECYT REGULAR 1170425.

Socio Patrocinante: Guillermo Díaz-Araya

55. EFECTO DE LA ACTIVACIÓN DE RECEPTORES DE OXITOCINA EN LA VÍA NIGRO -ESTRIATAL EN LA ELECCIÓN IMPULSIVA Y DOPAMINA ESTRIATAL. Effect of oxytocin receptor activation in nigro-striatal pathways impulsive choice and striatal dopamine release

Moreno, M.^{1,2}; van Holstein, M.³; Renard, G.M.²; Floresco, S.B.³; Fuentealba, J.A.¹

¹Laboratory of Neurochemistry, Department of Pharmacy, Centro interdisciplinario de Neurociencias, Pontificia Universidad Católica de Chile; ²Applied Biomedical Research Center, School of Medicine Universidad de Santiago de Chile; ³Neural Circuits and Cognition Laboratory, Department of Psychology, University of British Columbia, Canada.

A key measure of impulsive choice involves assessment of preference for smaller reinforcement but delivered immediately versus larger rewards associated with delay. This type of behavior has been used as a predictor of several neuropsychiatric disorders, including: personality disorders, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and addiction. All these pathologies are linked to a dysfunction in dopaminergic transmission. It has been described that changes in cortico-striatal connections by bottom-up regulation are closely related to this type of behavior, and that changes in patterns of functionality linked to a decreased in dopaminergic system activity, contribute to the induction of high levels of impulsive choice. In addition, the findings of more recent research suggest that oxytocin (OXT) may modulate several behaviors linked to the dopaminergic system and that bidirectional modulation between these systems may occur. There is evidence that, oxytocinergic system can activate mesocorticolimbic pathway, for example, it has been suggested that OXT perfusion in the midbrain dopamine cell body regions induces an increase in extracellular dopamine (DA) levels in striatal nuclei. On the other hand, it has been shown that an increase in the dopaminergic activity in amygdala induces a rise in OXT extracellular levels. Notably, these systems also mediate impulsive choice. Given these findings, our objective was to study the role of oxytocinergic system in the modulation of nigro-striatal dopaminergic transmission and its modulation of impulsive choice. Adult male Long-Evans rats were well-trained on a delay discounting task, where they chose between a smaller (1 pellet) reward delivered immediately, or a larger 4-pellet reward delivered after a delay (0-45 s). On separate test days, they received infusions of the OXT-R agonist (WAY267464 dihydrochloride, at a dose of 3 μ g/0.5 μ l) in the substantia nigra pars compacta (SNpc). These treatments decreased impulsive choice, in that rats displayed a greater preference for larger, delayed rewards. Complementary studies using in vivo microdialysis in adult male Sprague Dawley rats revealed that perfusion of same agonist in SNpc, induces an increase in extracellular DA level in dorsolateral striatum (DLS). These results encourage further investigation of the neurobiological mechanisms that underlie the type of modulation exerted by oxytocinergic system and its possible modulatory role in impulsive choice behavior associated with pathologies that present a dysfunction of the dopaminergic and oxytocinergic system in the nigro-striatal pathway.

Área de la Farmacología: Neurofarmacología

Dirección de Correo: mgmoreno1@uc.cl

Agradecimientos: Supported by Fondecyt Grant 1141088; CONICYT Scholarship Grant 21150508.

Socio Patrocinante: Georgina M. Renard

56. SO-A β INDUCE UN CAMBIO EN LA DISTRIBUCION INTRACELULAR DE SIRT1 FOSFORILADA QUE ALTERA EL FUNCIONAMIENTO DE PGC-1ALPHA EN NEURONAS HIPOCAMPALES. SO-A β induces a change in intracellular distribution of phosphorylated SIRT1 that alters the PGC-1alpha function on hippocampal neurons.

Panes-Fernández, J.¹, Godoy, PA¹, Ramírez, OG¹, Silva-Grecchi, T¹, Mennickent, D.¹, Gavilán, J.¹, Muñoz-Molina, N.¹, Muñoz-Montecino, C.¹, Fuentealba, J.¹

¹Department of Physiology, Faculty of Biological Sciences, University of Concepción, Concepción, Chile

Alzheimer disease (AD) is a neurodegenerative disorder, characterized by memory loss. The amyloid beta peptide (A β) plays a key role on AD, particularly soluble oligomers (SO-A β), due to its capacity to induce mitochondrial dysfunction and cell death. It has been described that the cellular response to stress regulates the balance between cell survival and death, but it is unclear how the regulation of metabolism is a feature of cellular survival. In this context, mitochondria are the key organelle in energetic metabolism. Growing evidence suggest that elevated amyloid- β (A β) levels contribute to the mitochondrial abnormalities and although the mechanism is not clearly established. One of them that are tightly involved on correct mitochondrial function (biogenesis), is the regulation made by the deacetylase SIRT1, which modifies PGC-1 post-translationally and generates its activation and translocation to the nucleus in response to energy demand and oxidative stress. In our laboratory, we found that chronic SO-A β treatment caused the reversion of PGC-1 α nucleus/cytoplasm ratio (three times). However, we did not find changes in subcellular distribution of SIRT1. In this work, we investigated if phosphorylation of SIRT1 participates in this PGC-1 response. We found that this phosphorylation changes the SIRT1 in nucleus/cytoplasm ratio (three times), which is correlated with the previously observation for PGC-1. These observations were corroborated by Co-IP, where the increase on CO-IP is about two times. under chronic treatment with SO-A β . These mechanisms provide a key predictor to determine the impact of SO-A β on mitochondrial function and could represent an early marker to detect the mitochondrial dysfunction and AD and the signal to start the pharmacological treatments.

Área de la Farmacología: Fisiología (Physiology)

Dirección de Correo: jpanes@udec.cl

Agradecimientos: Fondecyt 1161078

Socio Patrocinante: Dr. Jorge Fuentealba Arcos

57. LA ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR NMDA (NMDAR) INDUCE LA APERTURA DEL CANAL DE PANEXINA 1 (PANX1) VÍA FAMILIA TIROSIN QUINASA SRC EN LA MÉDULA ESPINAL DE RATAS NEUROPÁTICAS. Activation of NMDA receptors (NMDAR) induce the opening of Pannexin 1 channels (Panx1) via Src family kinase in the spinal cord of neuropathic rats.

Zepeda, K.¹, Bravo, D.¹, Hernández, A.¹, Pelissier, T.², Constandil, L.¹

¹Laboratorio de Neurobiología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile. ²Programa Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La activación del receptor NMDA (NMDAR) en la médula espinal es esencial en la transmisión del dolor crónico. Asimismo, estudios recientes de nuestro grupo demostraron que la inhibición del canal Panx1 con 10Panx inhibe el dolor crónico en ratas neuropáticas, sugiriendo que tanto NMDAR como Panx1 cumplen un rol crucial en la transmisión del dolor. Nuestra investigación se centra en determinar si el procesamiento nociceptivo en la médula espinal de ratas neuropáticas depende de las interacciones funcionales entre NMDAR y Panx1, así como el rol de la familia tirosin quinasa Src (SFK) en dicha interacción. Se realizaron experimentos algésimétricos (prueba de presión de pata), electromiográficos (reflejoC, wind-up) y mediciones de Panx1 fosforilada (pPanx1) por Western Blotting en ratas neuropáticas inducido por la sección del nervio sural. El NMDAR se activó administrando el agonista NMDA (0.6 mM, 10ul, i.t.) y la interacción con Panx1 se probó por la inyección de 10panx (300uM, 10ul i.t.), mientras la participación de SFK, se evaluó administrando PP2 un inhibidor de SFK (3mM, 10ul, i.t.), ambos administrados independientemente, 1 hora antes de inyectar NMDA. La inyección de NMDA aumentó la hiperalgesia mecánica y electromiográfica en ratas neuropáticas. Mientras que estos efectos fueron revertidos al administrar 10panx ó PP2. Asimismo, ratas tratadas con 10panx-NMDA o PP2-NMDA disminuyeron la expresión de pPanx1 en el asta dorsal de la médula espinal. La inhibición tanto de Panx1 o SFK previene la señalización nociceptiva inducida por la activación de NMDAR en ratas neuropáticas, indicando que los efectos pronociceptivos de la activación farmacológica de NMDAR induce la apertura del canal Panx1 probablemente mediada por familia tirosin quinasa Src.

Área de la Farmacología: Farmacología del dolor

Dirección de Correo: kd.zepeda@gmail.com

Agradecimientos: FONDECYT REGULAR 1181622, CONICYT Doctorado Nacional 21150898 BASAL Grant FB0807

Socio Patrocinante: Teresa Pelissier

58. UN BENZOFURANO NATURAL AISLADO DEL HONGO PATAGÓNICO *Aleurodiscus vitellinus* POSEE PROPIEDADES NEUROPROTECTORAS EN UN MODELO DE TOXICIDAD CELULAR INDUCIDO POR EL PÉPTIDO β -AMILÓIDE. A natural benzofuran isolated from the Patagonian fungus *Aleurodiscus vitellinus* has neuroprotective properties on a model of cellular toxicity induced by amyloid- β peptide.

Gavilán, J.¹, González-Ramírez, M.², Silva-Grecchi, T.¹, Cajas-Madriaga, D.², Triviño, S.², Becerra, J.², Pérez, C.², Fuentealba, J.¹

¹Laboratorio de Screening de Compuestos Neuroactivos/ Departamento de Fisiología/ Facultad de Ciencias Biológicas/ Universidad de Concepción. ²Laboratorio de Química de Productos Naturales/ Departamento de Botánica/ Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas/ Universidad de Concepción.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) se ha asociado fundamentalmente a la agregación del péptido β -amiloide (β A). Compuestos que disminuyen la agregación de este péptido son una nueva estrategia para tratamientos de la EA. Ejemplo de ello son las moléculas que contienen un anillo benzofurano; sin embargo, solo benzofuranos sintéticos han sido probados hasta la fecha. En este estudio se evaluaron las propiedades neuroprotectoras de Fomannoxin (Fx), un benzofurano aislado de cultivos del hongo *Aleurodiscus vitellinus*, y sus efectos sobre el péptido β A. Se observó que Fx (10⁻¹¹ -10⁻⁴ M) no alteraba la viabilidad celular de células PC-12, y ejercía un efecto protector sobre la toxicidad inducida por β A. En neuronas de hipocampo de rata, Fx (10⁻⁷ M) incrementó la frecuencia de las transitorias de calcio citosólico en aplicaciones agudas (326 \pm 11%), y en incubaciones crónicas de 24 h (147 \pm 4%; 10⁻⁶ M). Además, evitó la disminución de las transitorias de Ca²⁺ intracelular inducida por β A en un 44 \pm 2% a una concentración de 10⁻⁶ M. En el mismo modelo celular, Fx preservó la estructura sináptica observada con el inmunomarcaje de SV2, e interfirió con la unión del péptido β A a la membrana plasmática. Nuestros resultados sugieren un significativo efecto neuroprotector de este benzofurano natural contra la toxicidad del péptido β A, el cual podría estar asociado al bloqueo en la unión de los agregados a la membrana plasmática; sin embargo, no podemos descartar un efecto celular, asociado a una estructura de membrana celular (receptor) o intracelular (mitocondrial), lo que debe ser estudiado en las siguientes investigaciones proyectadas para este compuesto, ya que Fx podría ser una nueva entidad química para desarrollar herramientas farmacológicas contra la neurotoxicidad del péptido β A.

Área de la Farmacología: Farmacología de Productos Naturales (Natural Products Pharmacology)

Dirección de Correo: javieragavilan@udec.cl

Agradecimientos: PROYECTO FONDECYT 1161078 (JF)

Socio Patrocinante: Jorge Fuentealba

59. RESCATE FARMACOLÓGICO DE UN MODELO DE LA ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK DE TIPO C EN DROSOPHILA MELANOGASTER. Pharmacological rescue of a *Drosophila melanogaster* Niemann-Pick type C model.

Urbina, J.^{1,2}, Arriaza, C.², Milla, L.A.²

¹Centro de Investigaciones Biomédicas y Aplicadas (CIBAP), ²Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago

La enfermedad de Niemann Pick Tipo C (NPC) es un trastorno de almacenamiento lisosomal neurodegenerativo causado por mutaciones en los genes NPC1 y NPC2, que se hereda de forma autosómica recesiva. Los genes afectados codifican dos tipos de proteínas con dominios de unión a esteroides. NPC1 codifica una proteína transmembrana que se encuentra en endosomas tardíos y lisosomas, esencial para el transporte de colesterol y otros lípidos de los lisosomas. NPC2 codifica una proteína soluble de los compartimientos ácidos vinculada al transporte y exportación de colesterol de los lisosomas. Una mutación que afecte a una de estas proteínas desencadena la acumulación de sustratos no metabolizados tales como colesterol y esfingolípidos, causando un deterioro de la homeostasis de lípidos, transporte alterado de metabolitos y entrega defectuosa de sustratos a los lisosomas. En el laboratorio contamos con un modelo de *Drosophila melanogaster* en el que se replica el fenotipo de NPC con (1) una pérdida de función en el gen *npc1a*, que afecta la biosíntesis de ecdisona, hormona que desencadena el proceso de muda y (2) mediante la utilización de U18666A, un aminoesteroide que se une directamente a *Npc1*. Se ha estudiado que el óxido nítrico, además de la hipoxia y la oxidación son críticos para la secreción de la ecdisona, por lo que este trabajo pretende relacionar estos procesos con el fenotipo de arresto en el desarrollo de NPC en *Drosophila*.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: luis.milla@usach.cl

Agradecimientos: Dirección de Investigación Científica y Tecnológica (DICYT), Universidad de Santiago

Socio Patrocinante: Georgina M. Renard

60. TRANSMISIÓN GLICINÉRGICA Y ALCOHOLISMO: DESARROLLO DE UN VECTOR ADENOASOCIADO CODIFICANTE DE UNA VERSIÓN MUTADA (KK385/386AA) DE LA SUBUNIDAD ALFA 1 DEL RECEPTOR DE GLICINA. Glicineric transmission and alcoholism: development of an adeno associated vector encoding a mutated version (KK385 / 386AA) of glycine receptor alpha 1 subunit.

Maldonado, A.¹; Araya, A.²; Rivera-Meza, M.¹; Aguayo, L.G.²

¹Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

²Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción.

El consumo de alcohol genera efectos adictivos al activar el sistema mesolímbico dopaminérgico, aumentando la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (nAc). La activación de este circuito se debería en parte a la acción potenciadora del etanol sobre receptores de glicina (GlyR) inhibitorios presentes en las neuronas GABAérgicas del nAc, que regulan la transmisión dopaminérgica desde el VTA. Se ha propuesto, que el alcohol potencia la función de GlyR, mediante un aumento de la interacción de la subunidad $\alpha 1$ de proteína G (G α) con dominios intracelulares (IL) de la subunidad alfa 1 de GlyR (alfa1 GlyR). Estudios recientes, han mostrado que ratones transgénicos globales con las mutaciones KK385/386AA ubicadas en el dominio IL de alfa1 GlyR, son viables y que muestran un mayor consumo de alcohol y una mayor preferencia de lugar inducida por alcohol. Sin embargo, no se conoce con certeza los circuitos neuronales que están asociados a estos efectos. Para determinar si los efectos de la mutación KK385/386AA de alfa1 GlyR sobre el consumo de alcohol se deben a cambios en la transmisión glicinérgica del nAc, se dispone de ratones que expresan de forma exclusiva la recombinasa Cre en neuronas GABAérgicas D1 del nAc. En este trabajo, se generarán vectores virales adenoasociados (AAV) codificantes de la subunidad alfa1 mutada (KK385/386AA) de GlyR, con expresión dependiente de la recombinasa Cre (sistema Cre/loxP). Hasta el momento, se ha podido demostrar in vitro mediante microscopía de fluorescencia, que un plásmido portador de alfa1 GlyR flanqueado por sitios loxP, se expresa eficazmente en células PC-12 que expresan Cre transientemente, y, mediante electrofisiología, que la secuencia codificante de alfa1 GlyR, genera un receptor funcional.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: adolfo.maldonado@ug.uchile.cl

Agradecimientos: NIH 1R01AA025718-01 (LGA), CONICYT-PFCHA/MagísterNacional/2018 – 22181214 (AM)

Socio Patrocinante: Mario Rivera

61. CARACTERIZACION DE ENANTIOMEROS DE UNA MOLÉCULA QUE INTERFIERE CON LA UNIÓN DE LA SUBUNIDAD Gbg DE LA PROTEÍNA G HETEROTRIMERICAS AL LOOP INTRACELULAR DEL RECEPTOR DE GLICINA. Characterization of molecule enantiomers that interferes with Gbg binding to the intracellular loop of glycine receptor.

Cayumán, F.R.¹, Vidal, F.¹, Vásquez, P.¹, Argel Y.¹, Jiménez V.², Chunyang J.³ y Guzmán L.¹

¹Laboratorio de Neurofisiología Molecular, Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción. ²Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Andrés Bello, Concepción. ³Center for Drug Discovery, Research Triangle Institute, Research Triangle Park, North Carolina.

El consumo de etanol produce modificaciones en la función motora, sensorial y cognitiva, se ha reportado que el etanol modifica la excitabilidad celular a través de distintos efectores, uno de los más estudiados es el receptor de glicina (RGli) que se expresa en medula espinal, tronco encefálico, núcleo accumbens, hipocampo y otros centros neuronales, siendo el neurotransmisor inhibitorio principal en medula espinal y tronco encefálico de mamíferos. La unión del neurotransmisor al receptor produce un aumento en la conductancia a cloruro el que ingresa a la célula produciendo hiperpolarización de la membrana celular. Se ha demostrado que el etanol potencia la actividad del RGli aumentando la amplitud de la corriente de cloruro mediante la subunidad Gbg de la proteína G heterotrimérica por interacción directa entre Gbg y los residuos aminoácidos 316-320 y 385,386 presentes en el loop intracelular del receptor. Previamente en el laboratorio se identificó una molécula denominada M554 que interfiere en esta interacción, ésta molécula presenta dos carbonos que actúan como centros quirales los que dan origen a 4 enantiomeros, el objetivo de este trabajo es analizar el efecto de dos de estos enantiomeros en la potenciación de etanol sobre el receptor. Para llevar a cabo estos objetivos se utilizaron técnicas de bioinformática, electrofisiología en células HEK 293 que sobreexpresaban el receptor y estudios de comportamiento animal en ratones C57BL/6J. Utilizando ensayos electrofisiológicos encontramos que M554 R,R inhibe la potenciación de etanol de forma concentración dependiente no así M554 S,S in vitro y experimentos de comportamiento en ratones (rotarod) muestran que estos enantiomeros aumentan el tiempo de latencia en ratones intoxicados con etanol y presentan efectos distintos en función del tiempo de recuperación.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: fcayuman@udec.cl

Agradecimientos: FONDECYT 1170853

Socio Patrocinante: José Leonardo Guzmán

62. EFECTO DE INDOMETACINA SOBRE EL METABOLISMO DE POLIAMINAS EN CÉLULAS DE CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO (NSCLC). Effect of indomethacin on polyamines metabolism in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC).

López-Contreras, F.¹; Muñoz, M.¹, Martín, A.¹, Pérez, J.¹, Rivera, A.¹, Burgos, R.², Alarcón, P.², López-Muñoz, R.¹.

¹Laboratorio de Farmacología y Fisiopatología pulmonar, Instituto de Farmacología y Morfofisiología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile.

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte en Chile y el mundo. Entre ellos, el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) representa más del 75% de todos los casos. Se ha descrito tanto en células normales como en células tumorales, que las poliaminas (putrescina, espermidina y espermina) son fundamentales en los procesos de crecimiento y desarrollo celular. Los niveles de poliaminas son regulados por la actividad de ornitina descarboxilasa (ODC) y adenosilmetionina descarboxilasa (AMD1), enzimas limitantes en el metabolismo de poliaminas, y por la actividad catabólica de espermidina/espermina acetiltransferasa (SSAT). Se ha descrito en algunos modelos celulares de cáncer que SSAT es inducida por ciertos analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), mediante un mecanismo independiente de COX, es por ello que proponemos evaluar el efecto de indometacina sobre los niveles de SSAT, y su efecto sobre la proliferación en la línea celular H1299 (metástasis proximal) de NSCLC. La viabilidad celular se determinó mediante el ensayo MTT. Los niveles de SSAT se evaluaron mediante Western Blot. Los cambios metabólicos se midieron por Cromatografía de Gases/Espectrometría de Masas (GC/MS). El ensayo de MTT demostró que indometacina afecta la viabilidad de las células H1299 de una manera dosis dependiente. Los resultados del Western Blot demostraron que indometacina aumentó significativamente los niveles de SSAT. Finalmente, el análisis metabólico demostró que indometacina induce el aumento de los niveles de acetil alanina y lisina, así como la disminución de ornitina y aspartato, afectando el metabolismo y sobrevivencia de las células tumorales. Por lo tanto, proponemos el uso de indometacina como una estrategia terapéutica para estudios in vivo en modelos de NSCLC.

Área de la Farmacología: Otros (Others)

Dirección de Correo: freddy.lopez@postgrado.uach.cl

Agradecimientos: Proyecto FONDECYT Regular # 1160807.

Socio Patrocinante: Rodrigo López Muñoz

63. CAPACIDAD ANTIOXIDANTE Y EFECTO EN CONDUCTA EXPLORATORIA DE SCHOENOPECTUS CALIFORNICUS EN RATONES. Antioxidant capacity and effect on exploratory behavior of Schoenoplectus californicus in mice.

Galliani-Huamanchumo, I.¹, Asunción-Álvarez, D.¹, Mantilla-Rodríguez, E.¹, Yáñez-Julca, R.¹, Quispe-Díaz, I.¹, Malca-García, G.², **Campos-Florián, J.**^{1*}

¹Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo – Perú, ²Universidad de Chicago, USA.

En la costa norte peruana habita Schoenoplectus californicus (totora), utilizada desde tiempos precolombinos para la fabricación de los “caballitos de totora”, tradicionalmente utilizada en el tratamiento del pie de atleta, fiebre, resfriados y mal de ojo. Existe poca literatura científica sobre estudios farmacológicos de esta planta. El objetivo es evaluar la capacidad antioxidante y el efecto a nivel central. Los rizomas de Schoenoplectus californicus se recolectaron en el distrito de Huanchaco, Provincia de Trujillo, Departamento de La Libertad. Luego de acondicionar la muestra, se prepararon tres extractos etanólicos (40°, 55° y 70°) y un extracto acuoso, todos al 5% p/v, posteriormente se realizó una marcha fitoquímica, determinación de la capacidad antioxidante (difenilpicrilhidrazilo: DPPH) y compuestos fenólicos (Folin-Ciocalteu). Los extractos resuspendidos se administraron por vía intraperitoneal a los ratones distribuidos en nueve grupos, cada grupo recibió un extracto a dosis de 20 mg/kg, 50 mg/kg o placebo, luego se realizó el ensayo del campo abierto para evaluar la conducta exploratoria. Los extractos dieron positivo para alcaloides y compuestos fenólicos, la capacidad antioxidante más alta obtenida fue para el extracto etanólico de 70° con 420,4 mgET/g ($p < 0.05$), la cantidad de fenoles totales más alta fue para el extracto etanólico de 55° con 199,9 mgEAG/g ($p < 0.05$). Todos los extractos exhibieron una reducción en la conducta exploratoria en los ratones ($p < 0.05$), siendo mayor con la dosis de 50 mg/kg. Estos resultados demuestran que los rizomas de Schoenoplectus californicus presentan una buena capacidad antioxidante y disminuyen la conducta exploratoria en ratones, quedando por esclarecer el efecto depresor central específico.

Área de la Farmacología: Farmacología de Productos Naturales

Dirección de Correo: jcamposf@unitru.edu.pe

64. EXPOSICIÓN A ARSÉNICO (As) Y SU EFECTO SOBRE LA MORFOLOGÍA INTESTINAL Y PERMEABILIDAD DEL COLON DE RATAS JUVENILES SANAS. Exposure to arsenic (As) and its effects on intestinal morphology and colonic permeability in healthy young rats.

Barrera-Bugueño, C.¹, López, S.², Escobar-Luna, J.¹, Eyzaguirre-Velásquez, J.¹, Zamorano-Cataldo, M.¹, Heresmann, I.¹, Quiroz, W.², Julio-Pieper, M.¹, Bravo, J.A.¹

¹Laboratorio de Química Biológica & Bioquímica de Sistemas, Instituto de Química, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Valparaíso, Chile. ²Laboratorio de Química Analítica Ambiental, Instituto de Química, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

La exposición a As en el agua potable es un problema global. Los mecanismos por los que el As produce intoxicación, así como los efectos del metaloide en órganos como el intestino son aún desconocidos. Para dilucidar esto, ratas Sprague-Dawley de 35 días de edad fueron expuestas a 1000 y 10000 ppb de As en el agua de bebida por 24h. Además, se incluyó un grupo tratado con 1000 ppb de As durante 7 días. Cada uno de los grupos tratados se compararon con ratas controles. Luego, se evaluó la permeabilidad, la morfología y la concentración del metaloide en el colon de estos animales. Los animales expuestos a As por 7 días disminuyeron significativamente la ganancia de peso en comparación a animales controles. Además, la permeabilidad del colon en el grupo expuesto a 1000 ppb por 24h, disminuyó significativamente comparado al grupo expuesto a 10000 ppb y controles. Más aun, la permeabilidad en animales expuestos a 1000 ppb de As por 7 días se asemeja al grupo control. El análisis morfológico muestra que la exposición al metaloide cambia la histología de la mucosa, similar a lo observado en enfermedades inflamatorias del intestino. Finalmente, la concentración de As en el colon de todos los grupos analizados es menor al límite de cuantificación.

Área de la Farmacología: Toxicología (Toxicology)

Dirección de Correo: camila.barrera.b@mail.pucv.cl

Agradecimientos: Proyecto financiado por Fondecyt #1140776.

Socio Patrocinante: Javier Andrés Bravo Vivallo

65. INDUCCIÓN DEL CATABOLISMO DE POLIAMINAS COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA CONTRA EL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO (NSCLC). Polyamine catabolism induction as therapeutic strategy against non-small cell lung cancer (NSCLC).

Muñoz, M.¹, Pérez, J.¹, García-Jaramillo, R.¹, Rivera, A.¹, López-Contreras, F.¹, López-Muñoz, R.¹

¹Laboratorio Farmacología y Fisiopatología Pulmonar, Instituto de Farmacología y Morfofisiología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile

Las poliaminas (putrescina, espermidina y espermina) son moléculas policatiónicas pequeñas, fundamentales para la estabilidad de ácidos nucleicos y la replicación celular. En pacientes con cáncer de pulmón los niveles de poliaminas se encuentran aumentados, lo que hace a estas moléculas un interesante blanco farmacológico. La síntesis de poliaminas puede ser inhibida por eflornitina, un inhibidor específico de ODC, enzima marcapaso en la síntesis de poliaminas. Por otra parte, desde el punto de vista catabólico, la espermidina/espermina N1-acetiltransferasa (SAT1), enzima encargada de acetilar poliaminas para que sean expulsadas de la célula, puede ser aumentado por diversos AINEs, entre ellos indometacina. No obstante, estas poliaminas acetiladas pueden ser "rescatas" por la poliamina-oxidasa (PAOX), la cual retroconvierte las poliaminas acetiladas en su precursor río arriba. Lamentablemente, ninguna de estas estrategias es completamente efectiva como monoterapia. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto sinérgico entre indometacina e inhibidores de enzimas críticas del metabolismo de poliaminas (ODC y PAOX), en células de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC). Se evaluó el efecto de indometacina sobre los niveles de mensajero de SAT1 en células H1299 y A549, encontrándose un aumento significativo de los niveles de mRNA. Por otra parte, al combinar indometacina con MDL72527 (un inhibidor específico de PAOX), se encontró un efecto sinérgico. Contrariamente, la combinación de indometacina con eflornitina sólo produjo un efecto aditivo. Estos resultados sugieren que indometacina, al aumentar los niveles de SAT1, podría potenciar la extrusión de poliaminas desde la célula tumoral, en combinación con inhibidores de la PAOX.

Área de la Farmacología: Farmacología respiratoria

Dirección de Correo: matiasmu.ur@gmail.com

Agradecimientos: Financiado por proyecto FONDECYT #1160807

Socio Patrocinante: Rodrigo López Muñoz

66. EFECTOS DEL USO CRÓNICO DE MODAFINILO SOBRE LA CONDUCTA SOCIAL Y TRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICA EN RATAS JUVENILES. Effects of Modafinil administration on social play behaviour and dopamine transmission in juvenile rats.

Cid-Jofré, V.^{1,2}, Gárate, M.¹, Sotomayor-Zárate, R.³, Cruz, G.², Renard, G.M.¹

¹Laboratorio de Conductas Sociales y Adictivas, Escuela de Medicina, Centro de investigaciones Biomédicas y aplicadas, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Chile.

²Laboratorio de Alteraciones Reproductivas y Metabólicas, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso. ³Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso.

Modafinil (MOD) is a stimulant used to enhance wakefulness and vigilance. The mechanism of action of MOD has not been completely elucidated but a blockage of dopamine (DA) and norepinephrine transporters has been observed. Some clinical trials are testing MOD for the treatment of attentional deficit disorder (ADD). In view of a reported over diagnosis of ADD, evaluating the effects of MOD in healthy individuals is important. Herein, we evaluate the effects of MOD on social play behaviour (SPB) and DA extracellular levels in juvenile rats. 35 juvenile male Sprague-Dawley rats were treated from PND25 with MOD (75 mg/kg i.p.) or vehicle for 14 days. Locomotor and social exploration were tested 24 hours after the last injection. Nucleus Accumbens (NAc) and ventral tegmental Area (VTA) were dissected to measure DA content by HPLC coupled to electrochemical detection. We observed a decrease in the "pinning events" (responses to play behaviour) and tendency to decrease in the pouncing latency (the events of solicitation to play) in the MOD group. Also, there was a decrease in DOPAC/DA and DOPAC content in VTA. No differences in social exploration time and DA content were observed. SPB is fundamental to establish social and cognitive development in highly social animals like rats and humans. These preliminary results show that MOD could affect SPB by altering the rewarding effects of socialization. Importantly, DA levels are almost the same in both NAc and VTA, although there is a tendency for lower levels in MOD group. More studies are needed to unravel the effects of stimulants, especially on young population, over important social skills like playing, social interactions and memory.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología **Dirección de Correo:** valeskacid76@gmail.com

Agradecimientos: Financial support CONICYT National Scholarship 21171017 and University of Valparaíso Neuroscience PhD program

Socio Patrocinante: Georgina M. Renard

67. ESTUDIO DE LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE KETAMINA EN RATAS MACHOS ADULTAS SOBRE LA SENSIBILIZACIÓN LOCOMOTORA Y LA LIBERACIÓN DE DOPAMINA ESTRIATAL. Study of chronic administration of ketamine in adult male rats on locomotor sensitization and striatal dopamine release.

Estay, C.^{1,2}, Ceballos, K.^{1,2}, Sotomayor-Zárate, R.¹

¹Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso.

²Programa de Doctorado en Ciencias mención Neurociencia, Universidad de Valparaíso.

Ketamina es un derivado de la fenilciclodina, la cual se usa terapéuticamente como un anestésico disociativo, en el tratamiento del dolor y tratamiento refractario de depresión. Farmacológicamente, la ketamina es considerada un antagonista no-competitivo del receptor ionotrópico activado por ligando NMDA (N-metil-D-aspartato). Investigaciones recientes muestran que ketamina tiene un efecto inhibitorio en canales de Na⁺ y K⁺ regulados por voltaje, receptores de serotonina y también inhibe la recaptación de dopamina (DA), donde el mecanismo de acción de la droga podría estar relacionado con la fosforilación del transportador de DA (DAT), mediada por la interacción de la ketamina con el receptor NMDA. La ketamina ha sido usada como droga de abuso, favoreciendo la liberación estriatal de DA. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la sensibilización locomotora inducida por la administración durante 10 días de ketamina (30 mg/kg, i.p.) versus animales tratados con solución salina fisiológica. Un día después de la última dosis de ketamina (día 11) se realizó experimentos de microdialísis cerebral in vivo en estriado dorsal para medir la liberación de DA basal e inducida por una dosis de ketamina (30 mg/kg, i.p.). Los resultados obtenidos muestran que el uso de ketamina por 10 días aumentó la liberación estriatal de DA versus animales controles, que se asoció a un aumento significativo de la sensibilización locomotora. Estos resultados ayudan a comprender que ketamina tiene un importante potencial de dependencia que en otros modelos ha sido asociado a conductas tipo esquizoides.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: ramon.sotomayor@uv.cl

Agradecimientos: Proyecto FONDECYT Regular N° 116-0398. Financiamiento otorgado por el Programa de Doctorado en Ciencias mención Neurociencia, Universidad de Valparaíso.

Socio Patrocinante: Ramón Sotomayor-Zárate.

68. EVALUACIÓN DE LA NEUROTRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICA EN NÚCLEO ACCUMBENS DE RATAS ADULTAS CON OBESIDAD INDUCIDA POR LA DIETA ALTA EN GRASA. Evaluation of the dopamine neurotransmission in Nucleus Accumbens of obese adult rats induced by the high fat diet.

Ceballos, K.^{1,2,3}, Estay, C.^{1,3}, González, J.^{1,2}, Llanos, T.¹, Vera, G.¹, Martínez-Pinto, J.¹, Cruz, G.², Sotomayor-Zárate, R.¹

¹Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso.

²Laboratorio de Alteraciones Reproductivas y Metabólicas, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso. ³Programa de Doctorado en Ciencias mención Neurociencia, Universidad de Valparaíso.

Una de las líneas de investigación para comprender la alta prevalencia de obesidad y los mecanismos que la subyacen se ha centrado en el rol del sistema nervioso central en el control del apetito y en el valor hedónico de la comida. En este último caso la ingesta de alimentos ricos en grasas y azúcares activan el circuito de la recompensa o mesocorticolímbico favoreciendo la liberación de dopamina (DA) en Núcleo Accumbens (NAcc). Como objetivo de este estudio se propuso identificar si la exposición a dieta alta en grasa (HFD) desde una etapa prepuberal (P21) hasta la adultez temprana (P60) afecta el circuito de la recompensa cerebral. Para esto se utilizaron ratas machos de las cepas Sprague-Dawley expuestas por 39 días a dieta control (dieta chow con 15% de kcal en grasa) o HFD (62% de kcal en grasa), donde se monitorizó el peso corporal diario. A P61 se midió la actividad locomotora basal e inducida por anfetamina (1.5 mg/kg i.p.) y en otro grupo de animales la liberación de DA basal e inducida por anfetamina (1.5 mg/kg i.p.) usando microdialísis cerebral in vivo. Nuestros resultados demostraron que la exposición a HFD produce una menor activación del circuito de la recompensa que animales tratados con dieta control, evidenciado como una menor liberación de DA en NAcc por la administración de anfetamina. En conclusión la exposición a crónica HFD durante la adolescencia disminuye la respuesta de neuronas dopaminérgicas mesolímbicas que puede favorecer un mayor impulso para consumir alimentos gratificantes altos en grasa.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: ramon.sotomayor@uv.cl

Agradecimientos: Proyecto FONDECYT Regular N° 116-0398. Financiamiento otorgado por el Programa de Doctorado en Ciencias mención Neurociencia, Universidad de Valparaíso.

Socio Patrocinante: Ramón Sotomayor-Zárate

69. IDENTIFICACIÓN DE ALELOS DEL LIGANDO MICA PARA PERSONALIZAR LA INMUNOTERAPIA EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA GÁSTRICO. Identification of MICA alleles to personalize the immunotherapy in patients with gastric adenocarcinoma.

Toledo, K.¹, Gutiérrez-González, M.¹, Romero, A.¹, Gárate, V.¹, Marcela, M.¹, Rodríguez, J.¹, Tello, S.¹, Farías, C.¹, Jerez, B.¹, Armisen, R.³, González, P.², Molina, M.C.¹

¹Laboratorio de Anticuerpos Recombinantes e Inmunoterapia. Centro de Inmunobiotecnología, Programa Disciplinario de Inmunología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

²Programa de Genética Humana, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile. ³Centro de Excelencia de Medicina de Precisión, Laboratorio Pfizer, Chile.

El cáncer gástrico (CG) es una de las principales causas de muerte en Chile. Las células Natural Killer juegan un rol clave en la respuesta antitumoral mediada por el receptor NKG2D, uno de cuyos principales ligandos es MICA (MHC class I polypeptide-related sequence A), que si bien se expresan en células de adenocarcinoma gástrico (AG) también se secreta modulando negativamente al receptor. MICA es altamente polimórfico, originando diferentes alelos que codifican variantes proteicas con características estructurales y funcionales diferenciales; el alelo MICA*008 es liberado mediante exosomas y el alelo MICA*002 es susceptible al clivaje proteolítico. MICA es un blanco inmunoterapéutico para diferentes cánceres, y se han desarrollado estrategias como: inhibición de su clivaje mediante un anticuerpo recombinante o bien neutralizando su forma soluble con un anticuerpo anti-MICA. La respuesta a estas terapias dependería del alelo de MICA en cada paciente, siendo importante su previa identificación. Objetivo: Identificar los alelos de MICA en pacientes con AG para personalizar la inmunoterapia con anticuerpo anti-MICA. Metodología: Se analizaron las muestras de tejido tumoral de 38 pacientes mayores de 18 años con AG. El ADN genómico extraído del tumor fue amplificado por PCR y secuenciado automáticamente. La identificación de los alelos de MICA se realizó mediante el método de tipificación basada en la secuencia (SBT). Resultados: En pacientes con AG se identificó una frecuencia relativa del alelo MICA*002, MICA*008, MICA*009, MICA*004 y MICA*001 de 0.407, 0.263, 0.144, 0.078 y 0.039, respectivamente. Conclusión: La identificación de alelos de MICA en pacientes con AG permitiría seleccionar a candidatos para una terapia con un anticuerpo inhibidor del clivaje (pacientes con alelo MICA*002) o con un anticuerpo neutralizante anti-MICA (pacientes con alelo MICA*008).

Area de la Farmacología: Farmacología gastrointestinal

Dirección de Correo: karen.toledo.stuardo@gmail.com

Agradecimientos: Financiamiento: FONDEF ID16i10027, CONICYT, Enlace-Fondecyt 2017 U. de Chile.

70. VARIANTES GENÉTICAS DE ENZIMAS DE BIOSTRANSFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS EN POBLACIÓN MAPUCHE CHILENA. Genetic Variants of Drug Biotransformation Enzymes in Chilean Mapuche Population.

Segur, M.¹, Quiñones, E.², Molina-Mellico, S.², Quintana, N.², Archiles, S.², Quiñones, L.²

¹Liceo Manuel de Salas - Laboratorio CQF, ²Depto. Oncología Básico-Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Los fármacos utilizados para combatir distintas enfermedades son metabolizados principalmente por enzimas de biotransformación de fase I y II; como lo son las Citocromo P450 (CYP) y Glutathión S-transferasa (GST). Estas enzimas son altamente polimórficas, obteniéndose distintos fenotipos a partir de sus variantes. Es por esto que resulta necesario determinar la frecuencia alélica de sus variantes en la población mapuche chilena, y posteriormente observar si se refleja con la deriva génica en América. Se analizaron 57 muestras mediante Real time PCR asociados a sondas TaqMan, dónde las variantes (alelo menos frecuente) de CYP2C9*2 (X²=223,087; P<0,001; X²=320.786,22; P<0,001); CYP2C9*3 (X²=315,756; P<0,001; X²=713,134; P<0,001) y GSTP1 (X²=16,846; P<0,001; X²=51,459; P<0,001) fueron significativamente diferentes a poblaciones europeas y asiáticas, respectivamente. Mientras que la variante de CYP1A2*1F fue semejante a la población europea (X²=5,047; P=0,025) pero no a la población asiática (X²=223,087; P=0,20). El mismo caso de CYP2D6*4 que para la población europea se asemeja (X²=0,786; P=0,375) pero no para la población asiática (X²=242,549; P<0,001). Por otra parte, para la variante de CYP3A4*1B, la frecuencia alélica es semejante a la población europea (X²=0,847; P=0,357); mientras que es significativamente diferente a la población asiática (X²=22,558; P<0,001). Finalmente, la frecuencia alélica de la variante de GSTP1 es significativamente diferente a las poblaciones europea (X²=16,846; P<0,001) y asiática (X²=51,459; P<0,001). En conclusión, las frecuencias alélicas de los polimorfismos de CYP2C9*2; CYP2C9*3; CYP2D6*4; CYP3A4*1B y GSTP1 en la población mapuche chilena presentan perfiles diversos de similitud a diversas poblaciones mundiales, que deben ser analizadas en mayor profundidad desde el punto de vista genético, para establecer variaciones étnicas en el metabolismo de fármacos.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: staroax@gmail.com

Agradecimientos: Se agradece la colaboración y apoyo del Banco de Sangre del Hospital San Juan de Dios, y su Dirección, para la obtención de las muestras de individuos de origen mapuche.

Socio Patrocinante: Luis A. Quiñones.

71. LA DISFUNCIÓN VASCULAR Y DISMINUCIÓN EN LA TASA DE CRECIMIENTO EN COBAYOS ADULTOS QUE CURSARON UNA RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO ES PREVENIDA CON N-ACETILCISTEÍNA. Vascular dysfunction and diminished growth rate in intrauterine growth restricted adult guinea pigs is prevented with N-acetylcysteine treatment.

Candia, A.A.¹, Peñaloza, E.V.P.², Peralta, M.², Herrera, E.A.¹, Krause, B.²

¹Laboratorio de Función y Reactividad Vascular, Programa de Fisiopatología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

²Laboratorio de Programación y Epigenética Perinatal, Departamento de Neonatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: Alteraciones en la perfusión fetoplacentaria pueden producir una restricción de crecimiento intrauterino (RCIU). Esto conlleva un estado hipóxico fetal, aumentando el estrés oxidativo, y programando al sujeto a tener una menor tasa de crecimiento y un mayor riesgo de patologías cardiovasculares durante la adultez. En este trabajo proponemos un tratamiento con N-Acetilcisteína (NAC) durante la gestación para prevenir cambios en la tasa de crecimiento y disfunción vascular en sujetos RCIU. Material y métodos: Veintiséis cobayas adultas fueron preñadas y separadas en control (n=10) o RCIU (n=16). El grupo RCIU fue sometido a cirugía para ocluir progresivamente la arteria uterina. La mitad de este grupo fue tratado con NAC (500 mg/Kg/d) desde la mitad de la gestación. Luego del nacimiento, se midió una vez por semana el peso corporal (PC), diámetro biparietal (DBP), largo del pie (LP) y circunferencia abdominal (CA). A los 8 meses se evaluó la función vasodilatadora mediante miografía de alambre. Resultados: Los animales RCIU presentaron un menor peso al nacer ajustado por el largo de la gestación, asociado a un crecimiento asimétrico. Además, el crecimiento postnatal y peso de adulto fue menor en RCIU comparado con el grupo control. La vasodilatación endotelio dependiente en respuesta a acetilcolina y músculo dependiente en respuesta a nitroprusiato de sodio fue menor en arterias carótidas y femorales en RCIU respecto al grupo control. Todas estas alteraciones del grupo RCIU fueron prevenidas con NAC. Conclusión: Un tratamiento prenatal con NAC revierte la programación fetal sobre la tasa de crecimiento y función vascular en cobayos RCIU por disfunción utero-placentaria.

Área de la Farmacología: Farmacología cardiovascular

Dirección de Correo: bjkrause@gmail.com

Agradecimientos: Fondecyt 1130801, 1181341.

72. EFECTO CITOTÓXICO DE LACTOBACILLUS FERMENTUM UCO-979C SOBRE CÉLULAS TUMORALES HUMANAS. Cytotoxic effect of *Lactobacillus fermentum* UCO-979C on human tumoral cells.

Alarcón-Zapata, B.¹, Alarcón-Zapata, P.¹, Parra, C.², García, A.², Zúñiga, F.A.¹, Ormazabal, V.³

¹Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción. ²Laboratorio de Patogenicidad Bacteriana, Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción. ³Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción.

Los cánceres del tracto gastrointestinal representan el 25% de todas las neoplasias, siendo el cáncer de colon y gástrico las principales causas de muerte por cáncer en todo el mundo. Dentro de nuevas alternativas quimiopreventivas, se ha descrito que la administración de probióticos es capaz de reducir el riesgo de cáncer. La cepa *L. fermentum* UCO-979C ha demostrado cumplir con características probióticas, además, es capaz de inhibir a *Helicobacter pylori*, quien puede causar cáncer gástrico. Objetivo: Determinar el efecto citotóxico de *L. fermentum* UCO-979C sobre células humanas normales y tumorales. Metodología: Células tumorales humanas fueron expuestas a distintas concentraciones de la cepa probiótica *L. fermentum* UCO-979C durante 24, 48 y 72 horas y su efecto citotóxico fue determinado mediante el uso de Sulforodamina B. Las células de cáncer humano utilizadas fueron: adenocarcinoma gástrico (AGS), adenocarcinoma de colon (CACO-2), carcinoma colorrectal (HCT-116), melanoma (SK-MEL), queratinocitos (HaCaT) y cultivo primario de células de cordón umbilical humano (HUVEC). Resultados: *L. fermentum* UCO-979C produce un efecto citotóxico de forma selectiva en células tumorales, donde las líneas tumorales del tracto gastrointestinal fueron más sensibles que el resto de las líneas tumorales ensayadas. De forma importante, no se observó efecto citotóxico sobre cultivo primario de células HUVEC. En conclusión, la cepa probiótica *L. fermentum* UCO-979C presenta actividad citotóxica con mayor sensibilidad en líneas celulares cancerígenas. Se proyecta el uso del probiótico *L. fermentum* UCO-979C para futuros ensayos relacionados en cáncer y en la formulación de nuevas alternativas preventivas y/o terapéuticas.

Área de la Farmacología: Farmacología gastrointestinal

Dirección de Correo: vormazabal@udec.cl

Agradecimientos: Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología. Departamento de Microbiología.

Socio Patrocinante: Valeska Ormazabal

73. POLIMORFISMOS GENÉTICOS COMO MODIFICADORES DE RIESGO DE CARCINOMA ESCAMOSO DE LARINGE. Genetic polymorphisms as risk modifier factors of laryngeal squamous cell carcinoma.

Escalante P.¹, Miranda C.¹, Barría T.², Rahal M.², Quiñones, L.¹

¹Laboratorio Carcinogénesis Química y Farmacogenética, Departamento de Oncología Básico Clínica (DBOC), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile. ²Hospital Barros luco Trudeau, Chile.

El carcinoma escamoso de laringe (CaEL) está fuertemente asociado al consumo de cigarro, sin embargo, un porcentaje menor de fumadores desarrolla esta enfermedad. Factores de riesgo genéticos, como polimorfismos de nucleótido único (SNPs) podrían influenciar el riesgo de CaEL al alterar el funcionamiento de proteínas codificadas por genes involucrados en la respuesta celular a carcinógenos, control del ciclo proliferativo, angiogénesis y migración celular, pero hasta el momento una asociación clara no ha sido determinada. El objetivo de este estudio es determinar asociaciones entre variantes genéticas COX-2, EGF, EGFR, TP53 y el riesgo de CaEL en la población chilena. Metodología. Se realizó un estudio casos y controles, incluyendo 85 pacientes con CaEL y 95 voluntarios sin cáncer. La genotipificación se realizó mediante PCR-RLFP. La asociación entre CaEL y los diferentes factores de riesgo se determinó mediante el cálculo de Odds Ratio (OR), estableciendo un valor $p=0,05$ como criterio de significancia. Resultados: Se observa que estos polimorfismos son capaces de incrementar el OR de CaEL asociado al consumo de tabaco de 5,09 ($p<0,001$), a 9,74 ($p<0,001$) para el SNP COX-2 rs20417; a 17,90 ($p<0,001$) para COX-2 rs689466; a 18,05 ($p<0,001$) para EGFR rs2227983; y a 10,06 ($p<0,001$) para TP53 rs1042522. Conclusión: Estos resultados indican que los polimorfismos COX-2 rs20417, COX-2 rs689466, EGF rs4444903, y TP53 rs1042522 se comportan como modificadores de riesgo de CaEL asociado al consumo de tabaco, lo que sugiere una deficiencia en la respuesta celular a carcinógenos en portadores de los genotipos de riesgo de estos SNP. A través de esta investigación, logramos identificar cuatro SNP que son candidatos a biomarcadores de riesgo de CaEL, en la población chilena.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: pescalante@farmacogenetica.cl

Agradecimientos: Al servicio de Otorrinolaringología del Hospital Barros Luco Trudeau

Socio Patrocinante: Luis A. Quiñones.

74. EVALUACIÓN DE PROTOCOLOS PARA AISLAMIENTO Y CULTIVO DE CÉLULAS SATÉLITES A PARTIR DE MÚSCULO EXTENSOR DIGITORUM LONGUS DE CONEJO. Evaluation of protocols for rabbit extensor digitorum longus muscle satellite cells isolation and culture.

Meneses, C.¹, Bahamondez-Canas, T.F.², **Weinstein-Oppenheimer C.**^{1,3}, Acevedo, C.^{2,4}

¹Escuela de Química y Farmacia, Universidad de Valparaíso, Chile.

²Centro de Biotecnología Dr. Daniel Alkalay Lowitt, Universidad Técnica Federico Santa María. ³Centro de Investigación Farmacopea Chilena, Universidad de Valparaíso, Chile.

⁴Departamento de Física, Universidad Técnica Federico Santa María.

Las células satélites son células progenitoras del músculo esquelético adulto a las que se atribuye un papel fundamental en la regeneración del músculo esquelético. El objetivo de esta investigación es establecer un protocolo que permita recuperar células satélites de conejo para su posterior cultivo en ambiente proliferativo o de diferenciación mioblástica. Se evaluó la digestión del músculo extensor Digitorum longus con colagenasa 2mg/mL a diferentes tiempos (105, 120, 135 y 150 min). Se utilizó incubación vertical u horizontal. Luego del tratamiento enzimático se procedió a la separación mecánica de las fibras musculares o a la trituración mecánica del músculo. Las células fueron cultivadas sobre matrigel™ en condiciones pro proliferativas consistentes en medio DMEM suplementado con penicilina, estreptomina, glutamax™ y 10% de suero bovino fetal o en medio de diferenciación muscular consistente en penicilina, estreptomina, glutamax™, 20% suero fetal bovino y 10% de suero de caballo. El protocolo basado en la trituración de la fibra muscular permitió el aislamiento de células satélites aisladas que crecieron en medio pro proliferativo y el protocolo basado en la digestión enzimática acoplado a la extracción mecánica de las fibras permitió obtener cultivos de células progenitoras que se pudieron cultivar en medio de diferenciación miogénico. En conclusión, se logró adaptar protocolos descritos en la literatura para aislar y cultivar células satélites de conejo con capacidad de mantenerse en estado proliferativo o de diferenciar hacia el linaje mioblástico. Estos resultados contribuirán a la aplicación de estas células tanto en el campo de la ingeniería de tejidos como en el área de producción de alimentos a través de la optimización de protocolos de diferenciación celular.

Área de la Farmacología: Fisiología (Physiology)

Dirección de Correo: caroline.weinstein@uv.cl

Agradecimientos: PROYECTO FONDECYT 1160311

75. LIPOXINA A4 PREVIENE LA DIFERENCIACIÓN DEL FIBROBLASTO CARDIACO INDUCIDA POR HIPERGLICEMIA SIMULADA INHIBIENDO LA SEÑALIZACIÓN AKT-FOXO1. LipoxinA4 prevents the cardiac fibroblast differentiation triggered by simulated hyperglycemia inhibiting AKT-FoxO1 signaling pathway.

Vivar, R.¹, Anfossi, R.¹, Reyes, C.², Cárdenas, S.²

¹Instituto de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile; ²Facultad de Biología, Universidad de las Ciencias de la Educación.

La hiperglicemia crónica promueve el desarrollo de cardiomiopatía diabética, caracterizada por fibrosis tisular. Los fibroblastos cardiacos (FC) son los responsables de la homeostasis de la matriz extracelular (MEC), en condiciones patológicas tales como la diabetes, los FC son activados generando un desbalance hacia la síntesis de MEC, lo cual resulta en fibrosis tisular. FoxO1 es clave en la fisiopatología de la diabetes, participando entre otras en la gluconeogénesis hepática, donde esta proteína es regulada negativamente por AKT. Por otro lado, LipoxinaA4 (LXA4) es un lípido antiinflamatorio con demostradas propiedades antifibróticas en la nefropatía diabética. En este trabajo se intentó demostrar si la hiperglicemia simulada (HS) promueve la diferenciación del FC regulando a AKT y FoxO1, y el efecto antifibrótico de LXA4. Para la HS, los FC obtenidos desde ratas adultas Sprague-Dawley fueron incubados en alta glucosa (30mM) por 48h. La activación del FC fue evaluada por la expresión de α -SMA y colágeno. La regulación de AKT-FoxO1 fue estudiada por la fosforilación de ambas proteínas. AS1842856 (inhibidor de FoxO1) se utilizó a 100nM y LXA4 a 100nM. HS indujo la diferenciación del FC (aumento de α -SMA y colágeno), la inhibición de AKT y la activación de FoxO1. AS1842856 bloqueó la diferenciación del FC inducida por HS. Por otra parte, LXA4 revirtió los efectos de HS sobre los FC, aumentó la actividad de AKT e inhibió a FoxO1, mientras que previno la diferenciación de los FC inducida por HS. HS indujo la diferenciación del FC, mientras que la inhibición de FoxO1 bloqueó los efectos de HS. Por tanto, podemos sugerir que FoxO1 podría ser un nuevo blanco farmacológico en el contexto de la fibrosis cardiaca en diabetes.

Área de la Farmacología: Farmacología cardiovascular

Dirección de Correo: raul.vivar.s@gmail.com

Agradecimientos: Fondecyt Iniciación 11160531 U-Inicia 2016/2018

Socio Patrocinante: Raúl Vivar Sánchez

76. HIPERGLICEMIA SIMULADA REQUIERE FOXO1 PARA DISMINUIR LA EXPRESIÓN DE FOXO3A Y MnSOD PRODUCIENDO ESTRÉS OXIDATIVO EN FIBROBLASTOS CARDIACOS. Simulated hyperglycemia requires FoxO1 to decrease the expression of FoxO3a and MnSOD promoting stress oxidative in cardiac fibroblast.

Cárdenas, S.¹, Anfossi, R.², Vivar, R.²

¹Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación.

²Laboratorio de Farmacología Molecular, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

La diabetes está asociada a fibrosis cardíaca lo que conlleva a un funcionamiento deficiente del miocardio y contribuye al origen de la insuficiencia cardíaca. En condiciones de hiperglicemia hay un aumento en la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) y activación de fibroblastos cardíacos (FC) los que incrementan la síntesis y secreción de componentes de la matriz extracelular promoviendo dicha condición. Las proteínas FoxO participan en respuestas de supervivencia celular. Concretamente se ha descrito que el factor FoxO3a otorga protección celular frente a situaciones de estrés oxidativo y actúa como regulador transcripcional directo de importantes enzimas antioxidantes, tales como MnSOD. Nuestro grupo ha demostrado que FoxO1 es necesario para la disminución de FoxO3a inducido por TGF-β1. Por tanto, este trabajo intenta dilucidar la relación entre FoxO1-FoxO3a y el aumento en los niveles de ROS en condiciones de hiperglicemia simulada (HGS). Los resultados obtenidos muestran que en FC obtenidos de rata adulta Sprague-Dawley, HGS (glucosa 40mM por 48 horas) disminuye la actividad transcripcional de FoxO3a, demostrado por mayor expresión de la forma fosforilada de la proteína, lo que a su vez disminuyó el contenido total de FoxO3a y la expresión de su blanco génico MnSOD (determinado por IWB). Además, la incubación de FC en HGS por 72 horas aumentó los niveles de ROS (medido por DCF/fluorimetría). Por otro lado, la inhibición de FoxO1 con AS1842856 previno los efectos de HGS sobre FoxO3a, MnSOD y ROS en los FC. Estos resultados sugieren que la activación de FoxO1 en HGS podría estar regulando negativamente a FoxO3a impidiendo su actuar como factor transcripcional de MnSOD, contribuyendo a la generación excesiva de ROS, proceso unificador de complicaciones diabéticas.

Área de la Farmacología: Farmacología cardiovascular

Dirección de Correo: simone.cardenas@umce.cl

Agradecimientos: Fondecyt Iniciación 11160531 U-Inicia 2016-2018

Socio Patrocinante: Raúl Vivar Sánchez

77. FOXO1 REGULA LA ADHESIÓN DE LEUCOCITOS SOBRE FIBROBLASTOS CARDIACOS BAJO UNA CONDICIÓN DE GLUCOSA ELEVADA. FoxO1 regulates leukocyte adhesion on cardiac fibroblast under high glucose environment.

Anfossi, R.¹, Cárdenas, S.², Vivar, R.¹

¹Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ²Facultad de Biología, Universidad de Ciencias de la Educación

La principal causa de muerte en pacientes diabéticos es la enfermedad cardiovascular; la cardiomiopatía diabética se caracteriza por alteraciones en la morfología y función cardíaca. Los fibroblastos cardíacos (FC) son reconocidos como responsables del mantenimiento de la homeostasis de la matriz extracelular, pero en los últimos años ha cobrado importante participación en la regulación de la cascada inflamatoria. La respuesta inflamatoria está caracterizada por la activación y reclutamiento de leucocitos a la zona de daño ante un estímulo proinflamatorio como lo es un ambiente alto en glucosa (AAG). Sin embargo, el mecanismo molecular que relaciona la diabetes con la cardiomiopatía no está del todo dilucidado. La familia de factores transcripcionales FoxO está implicada en diversos procesos celulares que incluyen la regulación del tamaño, viabilidad y metabolismo celular, pero no existen antecedentes de su participación en la cascada inflamatoria en FC. Aquí, nos propusimos evaluar el papel de FoxO1 en la regulación de la adhesión de leucocitos mononucleares (LM) sobre FC bajo un AAG. Descubrimos que la activación de FoxO1 modula la adhesión de LM sobre FC bajo una condición alta en glucosa. Para nuestro trabajo se aislaron FC a partir de corazón y LM a partir de bazo de rata Sprague-Dawley adulta. FC fueron tratados bajo una condición normal (5mM) y alta (30mM) en glucosa. Para cada condición se realizó un ensayo de adhesión fluorimétrico utilizando AS1842856, inhibidor de FoxO1, durante los tiempos de tratamiento. Estos datos sugieren que la activación de FoxO1 es un importante mediador de la cardiomiopatía diabética y es un blanco terapéutico prometedor para la enfermedad.

Área de la Farmacología: Farmacología cardiovascular

Dirección de Correo: rena.chs@gmail.com

Agradecimientos: Fondecyt Iniciación 11160531 U-Inicia 2016-2018

Socio Patrocinante: Raúl Vivar Sánchez

78. EVALUACIÓN DEL TONO SIMPÁTICO Y MARCADORES DE HÍGADO GRASO EN LA DESCENDENCIA DE RATAS OBESAS TRATADAS CON METFORMINA DURANTE LA GESTACIÓN. Evaluation of the sympathetic tone and fatty liver markers in offspring of obese rats treated with metformin during pregnancy.

Valero-Jara, V.¹, Ceballos, K.^{1,2,3}, Fernandois, D.¹, Sotomayor-Zárate, R.², Cruz G.¹.

¹Laboratorio de Alteraciones Reproductivas y Metabólicas, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso. ²Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso. ³Programa de Doctorado en Ciencias mención Neurociencia, Universidad de Valparaíso.

Varios estudios han relacionado la obesidad materna durante la gestación con una mayor inflamación hepática en la descendencia, además de una mayor incidencia de esteatosis hepática. Estudios realizados en nuestro laboratorio han confirmado que la descendencia femenina de ratas con obesidad inducida por una dieta alta en grasa (HFD), presentan alteraciones metabólicas asociadas a la Enfermedad del Hígado Graso no Alcohólico (EHGNA). En este trabajo planteamos la posibilidad de prevenir estas alteraciones utilizando el fármaco metformina en las madres obesas durante la gestación. Uno de los mecanismos que estaría llevando a una propensión a la esteatosis es la sobreactivación de fibras nerviosas simpáticas que llegan al hígado. En base a esto se plantea que la administración del metformina en ratas gestantes obesas previene el desarrollo de EHGNA en la descendencia a través de una disminución de la actividad simpática en hígado y la modulación de las enzimas relacionadas con el metabolismo de lípidos y carbohidratos. Se utilizó la descendencia de ratas de la cepa Sprague-Dawley sometidas a dieta control o alta en grasa, con o sin tratamiento con metformina. Analizamos el peso corporal, peso hepático, peso de grasa retroperitoneal y niveles de glucosa; así como también los niveles de NA y sus receptores Beta 1, 2 y 3, los niveles de MHPG, la razón MHPG/NA, y la expresión de las enzimas TH, FAS y ACC de hígado. Se observa un aumento de TH, pero una baja en la razón NA/MHPG; bajo esta premisa, puede esperarse que un tono simpático disminuido disminuyera la expresión de FAS y ACC, contribuyendo a reducir el riesgo de NAFLD en la adultez.

Área de la Farmacología: Farmacología endocrina-reproductiva

Dirección de Correo: viviana_valero@live.cl

Agradecimientos: Fondecyt 11130707 (GC), CNPC.

Socio Patrocinante: Gonzalo Cruz

79. CAMBIOS EN LOS NIVELES EXTRACELULARES DE DOPAMINA EN NÚCLEO ACCUMBENS DE RATAS ADULTAS EXPUESTAS NEONATALMENTE A HORMONAS SEXUALES: ESTUDIOS DE MICRODIÁLISIS CEREBRAL USANDO METILFENIDATO. Changes in the extracellular levels of dopamine in nucleus accumbens of adult rats neonatally exposed to sex hormones: Studies of brain microdialysis using methylphenidate.

Eigueta-Reyes, M.^{1,2}, Renard, G.M.³, Sotomayor-Zárate, R.¹

¹Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso.

²Programa de Magíster en Ciencias Biológicas mención Neurociencia, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso.

³Laboratorio de Neurobiología de Conductas Sociales y Adictivas, Escuela de Medicina, Centro de Investigaciones Biomédicas y Aplicadas, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago, Chile.

Estudios en reprogramación neonatal se enfocan en describir cambios a largo plazo producido por estímulos en etapas sensibles del desarrollo. Dichos cambios afectan diversos órganos o tejidos, como por el ejemplo el cerebro. En este sentido, la administración neonatal de hormonas sexuales ha demostrado tener un efecto a largo plazo, produciendo un aumento en la liberación y contenido de dopamina (DA) en áreas como el sistema mesocorticolímbico, circuito importante en respuestas recompensantes a drogas de abuso. Estudios utilizando este paradigma han demostrado que ratas hembras tratadas con estradiol valerato (EV) y testosterona propionato (TP) presentan un menor aumento en la actividad locomotora inducida por metilfenidato (MPD) que ratas control, asociándose una menor expresión del transportador de dopamina (DAT). En este contexto, nuestro grupo de investigación se ha propuesto determinar los niveles extracelulares DA en Núcleo Accumbens (NAcc) modulados por el transportador de DA, utilizando MPD (5 mg/Kg) en ratas adultas expuestas durante las primeras horas de vida a EV (0.1 mg/50µL s.c.) y TP (1 mg/50µL s.c.). Nuestros resultados muestran un aumento de menor grado en los niveles extracelulares de DA en NAcc inducidos por MPD en ratas EV y TP, respecto a animales control. Estos resultados sugieren que la exposición temprana a hormonas sexuales afecta a largo plazo áreas dopaminérgicas cerebrales involucradas en la respuesta a los psicoestimulantes, lo que podría ser un factor de vulnerabilidad para favorecer la escalada en el consumo de drogas de abuso.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: ramon.sotomayor@uv.cl

Agradecimientos: Proyectos FONDECYT Regular N° 116-0398 (R.S-Z). Financiamiento otorgado por el Programa de Magíster en Ciencias Biológicas mención Neurociencia, Universidad de Valparaíso.

Socio Patrocinante: Ramón Sotomayor-Zárate

80. BASES FARMACOGENÓMICAS PARA EL DISEÑO DE UN ALGORITMO DE DOSIFICACIÓN DE ACENOCUMAROL EN PACIENTES CHILENOS. Pharmacogenomic basis for the design of a dosage algorithm of acenocumarol in Chilean patients.

Suárez, M.¹, Rojo, M.¹, Verón, G.¹, Roco, A.^{1,3}, Nieto, E.², Cruz, D.², Lavanderos, A.¹, Tamayo, F.¹, Gallardo, C.³, Arredondo, A.⁴, Bertoglia, M.⁵, Quiñones, L.¹

¹Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética, Departamento de Oncología Básica Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ²Policlínico Tratamiento Anticoagulante, Hospital San Juan de Dios, Servicio de Salud Metropolitano Occidente. ³Departamento de Coordinación Red Asistencial, Servicio de Salud Metropolitano Occidente. ⁴Instituto de Salud Pública, Universidad Andrés Bello. ⁵Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

Antecedentes: Las cumarinas presentan un estrecho margen terapéutico y una gran variabilidad individual en su respuesta. Estudios farmacogenéticos realizados hasta la fecha indican que los polimorfismos CYP2C9*2, CYP2C9*3 y VKORC1-1639G>A junto a variables demográficas (género, IMC, raza, etc.) explican desde un 45 a un 60% de la variabilidad de la dosis de cumarinas. Objetivo: Establecer las variantes genómicas y no genómicas relevantes para generar un algoritmo de dosificación de acenocumarol en pacientes chilenos sometidos a terapia anticoagulante. Metodología: Se reclutaron 304 pacientes de los Policlínicos de Tratamiento Anticoagulante Oral (TACO) del Servicio de Salud Metropolitano Occidente, con rango terapéutico de INR 2,0-3,0, con tres controles consecutivos dentro del rango con la misma dosis de Acenocumarol. Se realizaron análisis genotípicos para GGCx (rs11676382), FVII (rs6046), CYP4F2 (rs2108622), VKORC1 (rs9923231), CYP2C9*2 (rs1799853), CYP2C9*3(rs1057910) y VKORC1 (rs7294), mediante PCR en tiempo real con sondas TaqMan®. Para establecer asociaciones genotipo – fenotipo se compararon medias de dosis terapéuticas semanales (DTS) entre genotipos, utilizando análisis multivariado y odds ratios (nivel de confianza del 95%). Resultados: Las variantes genéticas de CYP2C9*3 y VKORC1 (rs9923231) se encuentran relacionadas con baja dosis de Acenocumarol, mientras que las variantes genéticas de CYP4F2 y VKORC1 (rs7294) relacionadas con dosis alta. El algoritmo para dosis baja de Acenocumarol explica la variabilidad en un 24,2%, mientras el algoritmo para dosis alta de Acenocumarol explica la variabilidad en un 10,5%. Para los otros genotipos analizados no se encontraron asociaciones significativas. Conclusiones: El algoritmo obtenido para dosis bajas que corresponde a los metabolizadores lentos varía respecto lo descrito para poblaciones caucásicas, españolas y asiáticas. El algoritmo propuesto para dosis alta es primero reportado en el mundo.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular
Dirección de Correo: mar.suarez.ma@gmail.com
Socio Patrocinante: Ángela Roco Arriagada

81. VÍAS DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR ACTIVADAS POR LAS RESOLVINAS D1 Y E1 EN FIBROBLASTOS CARDIACOS. Intracellular signaling pathways activated by Resolvin D1 and E1 in cardiac fibroblast.

Cayupi-Vivanco, J.¹, Parra V.², Salas A.¹, Espinoza C.¹, Parra-Flores, P.I.¹, Díaz-Araya, G.¹

¹Laboratorio de Farmacología Molecular, Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile; Santiago, Chile. ²Laboratorio de Diferenciación Celular y Metabolismo, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile; Santiago, Chile.

Introducción: El fibroblasto cardiaco (FC) participa en la fase inflamatoria de la remodelación cardiaca. Las Resolvinas (Rv) están involucradas en la resolución de la inflamación aguda. El receptor de la RvD1 es el ALX/FPR2 y el de la RvE1 es el ChemR23 respectivamente; y están acoplados a proteínas Gi/0. En el FC no se ha descrito la presencia de esos receptores y las vías de señalización intracelular activadas por estas moléculas. Objetivo: Demostrar en FC, la presencia de los receptores para las RvD1 y RvE1. Estudiar las vías de señalización intracelular (cAMP y Ca²⁺), activadas por las Resolvinas D1 y E1 en presencia/ausencia de Isoproterenol y Angiotensina II. Materiales y métodos: Por inmunowesternblot se determinaron los niveles de expresión de ALX/FPR2 y ChemR23. Los FC fueron privados de suero por 24 horas y estimulados con Ang II o ISO en presencia/ausencia de las Resolvinas. Se midió el efecto de las Resolvinas sobre la liberación de Ca²⁺ intracelular mediante microscopía confocal con la sonda FLUO-4AM y los niveles de cAMP se obtuvieron utilizando un kit ELISA. Resultados: Los FC expresan las proteínas ALX/FPR2 y ChemR23, y sus niveles de expresión no cambian al estimular con AngII, LPS y HS. Las RvD1 y RvE1 por sí mismas, no mostraron liberación de Ca²⁺ intracelular ni disminución de la liberación de Ca²⁺ inducida por Ang II. Por otra parte, las RvD1 y RvE1 por sí mismas disminuyen levemente los niveles intracelulares de cAMP, y previnieron el aumento inducido por ISO. Conclusión: Nuestros resultados sugieren que los FC expresan los receptores y que la vía de señalización intracelular está asociada a la disminución de los niveles de cAMP.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular
Dirección de Correo: jossete.cayupi@ug.uchile.cl
Agradecimientos: FONDECYT 1170425
Socio Patrocinante: Guillermo Díaz Araya

82. RESOLVINA D1 Y E1 DISMINUYEN LA SECRECIÓN DE CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS INDUCIDAS POR LPS EN FIBROBLASTOS CARDÍACOS DE RATA NEONATA. Resolvin D1 and E1 decrease proinflammatory cytokines secretion LPS-induced in neonatal rat cardiac fibroblast.

Espinoza, C.¹, Cayupi-Vivanco, J.¹, Salas, A.¹, Castro, E.¹, Díaz-Araya, G.¹

¹Laboratorio de Farmacología Molecular, Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

Introducción: En el fibroblasto cardíaco, el Lipopolisacárido (LPS) aumenta la expresión de proteínas de adhesión intercelular (ICAM-1 y VCAM-1), la secreción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias (TNF-alfa, IL-6, IL-1beta, MCP-1); promoviendo la migración de monocitos hacia el sitio de daño y amplificando la respuesta inflamatoria. Las Resolvin D1 y E1, derivados lipídicos especializados pro-resolutivos, disminuyen la respuesta inflamatoria; sin embargo, hasta la fecha se desconocen sus efectos sobre el perfil de proteínas de adhesión, citoquinas y quimioquinas pro y antiinflamatorias en FC. **Objetivo:** Demostrar que, en FC de ratas neonatas, las Resolvin D1 y E1 disminuyen la secreción de citoquinas, quimioquinas y proteínas de adhesión, y consecuentemente disminuye el reclutamiento de monocitos. **Materiales y Métodos:** FC de ratas neonatas fueron privados de suero por 24 horas y estimulados con LPS en presencia/ausencia de Resolvin D1 y Resolvin E1. Se midió el efecto de ambas resolvinas sobre la secreción de citoquinas, mediante ELISA, mientras que los niveles de IL-1beta y la expresión de proteínas de adhesión fueron determinados mediante inmunowestern blot. **Resultados:** En los FC, las Resolvin D1 y E1, por sí solas, no presentan efecto sobre los niveles de expresión de las proteínas de adhesión ni sobre la secreción de citoquinas proinflamatorias o quimioquinas; sin embargo, disminuyen los niveles de dichas citoquinas inducidas por LPS, atenuando la respuesta inflamatoria y promoviendo la resolución de la respuesta inflamatoria. **Conclusión:** Nuestros resultados sugieren que, en FC, las Resolvinas D1 y E1 frente a un estímulo pro-inflamatorio (LPS) disminuyen la secreción de TNF-a, IL-6, IL-1b y MCP-1, aminorando la inflamación y el reclutamiento de monocitos.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: ecastro.chl@gmail.com

Agradecimientos: FONDECYT 1170425

Socio Patrocinante: Guillermo Díaz-Araya

83. ENDOGENOUS PRORESOLVING MOLECULES: PROMISING THERAPEUTIC TOOLS FOR THE TREATMENT OF PAIN AND INFLAMMATION IN CHRONIC LIVER DISEASE. Moleculas pro-resolutivas endogenas: una herramienta terapéutica prometedora para el control del dolor e inflamación en enfermedades hepáticas crónicas.

Mariqueo, T.A.¹, **Zuñiga-Hernández, J.**¹

¹Departamento de Farmacología, Escuela de Medicina, Universidad de Talca, Chile.

The main causes of liver injury are associated to inflammation and permanently damage which causes chronic liver disease, mainly related to viral hepatitis, alcohol consumption and non-alcoholic steatohepatitis, leading fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, conditions that prevents liver from working normally, and begins to fall, which in turn may prompt liver transplant. Chronic liver disease and cirrhosis are the twelve cause of death worldwide. At present there are no approved pharmacological treatments to prevent, treat or resolve liver fibrosis. The prevalence of pain in the hepatic disease is elevated, with ranges between 30% to 40%. Mostly of the pain drugs require hepatic function therefore, the suitable control of pain is still a clinical challenge. Previous studies have demonstrated that glycine receptors play a critical role in central pain sensitization. Resolution of inflammatory process mediated by "Pro-resolving molecules" are promising therapeutic tools for the treatment of inflammatory diseases. Our main objective was to clarify the actions of Resolvin E1 (RvE1) over the inflammation and fibrogenesis, and correlated these with a relief of central pain sensitization mediated by glycine receptors. Liver fibrosis was induced in Sprague-Dawley rats by 140 ng/kg of N-nitrosodiethylamine (DEN) weekly for 28 days, and/or 100 ng/kg of RvE1 was administered i.p for 28 days (twice a week). Inflammation was evaluated by levels of TNF-a and IL-10; fibrogenesis by a-sma and Masson's trichome stain. Our results shown a decrease of TNF-a levels related with a depletion of connective tissue deposit and a reduction of fibrogenic areas, in the RvE1 group, these results were related with a reduction in α3GlyR protein expression. Our result suggests that RvE1 exerted their actions by central and peripheral mechanisms.

Área de la Farmacología: Farmacología gastrointestinal

Dirección de Correo: jezuniga@utalca.cl

Agradecimientos: This study was supported by FONDECYT 3170690 (TM) and PIEI QUIMBIO Universidad de Talca (TM)

Socio Patrocinante: Jessica Zuñiga Hernández

84. ESTUDIO DE VARIANTES GENÉTICAS DE CYP2D6 EN UNA MUESTRA DE VOLUNTARIOS DE LA PROVINCIA DE CONCEPCIÓN.
Study of genetic variants of CYP2D6 in a sample of volunteers of the province of Concepción.

Rojas, R.², Castillo, M.P.¹, Sáez, N.^{1,2}, Véjar, C.¹, Lagos, P.¹, Lamperti, L.^{1,3}

¹Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción. ²Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción. ³Laboratorio Clínico Prevegen, Concepción.

El CYP2D6, una isoforma polimorfa de CYP450 se ha asociado con fenotipos metabólicos lento, normal o rápido, influenciando la respuesta a fármacos. La identificación de alelos ha permitido optimizar el manejo terapéutico. Sin embargo, en Chile, aún no se dispone de éste análisis en forma rutinaria. El objetivo de este trabajo es estandarizar la amplificación del gen CYP2D6 mediante PCR-XL, y estudiar un panel de polimorfismos específicos en cuatro exones del gen CYP2D6. En un estudio observacional en voluntarios, se analizaron 4 variantes en CYP2D6. Se generó un amplicón del gen desde DNA genómico y posteriormente se realizaron PCR específicas para los exones donde se han descrito las principales variantes. Se estandarizó la extracción de ADN, y la cuantificación arrojó un rendimiento promedio de 164 ± 5 ng/ μ L de DNA. La amplificación del gen CYP2D6 generó un producto de 5,1kb de acuerdo al tamaño esperado. Las condiciones óptimas de PCR fueron: 200 ng de DNA, 2,5 mM Mg²⁺, 98^o x 30 s, 35 ciclos de 98^o x 10 s, 73,2^o x 30s, 72^oCx 2,5s y 72^oC x 10 min. El amplicón generado, permitió realizar PCRs anidadas específicas para los exones 1, 6 y 9, generando productos de 310, 297 y 159 pb, respectivamente. Se logró estandarizar la amplificación del gen CYP2D6 y los exones 1, 6 y 9 que contienen las variantes genéticas de interés rs1065852, rs16947, rs28371725 y rs11135840. Actualmente se trabaja en el análisis de otras variantes por PCR-alelo específico, PCR-tetra-primer y PCR-RFLP para evaluar un panel más completo que permita identificar el genotipo de sujetos metabolizadores lentos, normales y ultrarápidos, las que serán verificadas por secuenciación posteriormente.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: romrojas@udec.cl

Agradecimientos: Agradecimientos: Proyecto 217032017-1.0/IN Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo, Universidad de Concepción (VRID). Laboratorio Clínico Prevegen.

Socio Patrocinante: Romina Rojas

85. POLIMORFISMO GENÉTICO EN GLICOPROTEÍNA-P (ABCB1) ASOCIADO CON LA DURACIÓN DE NEUTROPENIA PROFUNDA EN PACIENTES CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA EN TRATAMIENTO.
Genetic polymorphism in P-glycoprotein (ABCB1) associated with the duration of deep neutropenia in patients with hematologic neoplasia in treatment.

Jara, S.¹, Martínez, M.¹, Alveal, E.¹, Bustamante, E.², Varela, N.M.¹, Quiñones, L.¹

¹Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética (CQF), Departamento de Oncología básico – clínico, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ²Fundación Arturo López Pérez.

Introducción: La neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos (RAN)<1000 cells/mm³) es común en pacientes con neoplasias hematológicas como consecuencia del tratamiento. La glicoproteína-P (ABCB1) es un transportador que participa en la farmacocinética de antineoplásicos. Su menor funcionamiento podría alterar la vida media de los medicamentos, conduciendo a una distinta duración del efecto, asociándose a una duración de la neutropenia diferente. Objetivo: Asociar el polimorfismo rs2032582 A/C de ABCB1 con los días con RAN<1000 (neutropenia moderado-severa) y RAN=0 (neutropenia muy severa) durante el primer ciclo de quimioterapia. Métodos: Estudio de cohorte retrospectivo en pacientes adultos con neoplasias hematológicas en tratamiento citotóxico. El RAN fue obtenido de las fichas clínicas, el ADN fue obtenido de sangre periférica y los genotipos fueron determinados por Real Time-PCR. La prueba de Shapiro-Wilk se utilizó para determinar normalidad y t-test para la hipótesis. Resultados: De un total de 34 pacientes reclutados el diagnóstico más frecuente fue leucemia (66,4%), con una edad promedio fue de 44,1 \pm 17,2 años. El genotipo C/C estuvo relacionado significativamente (p=0,03) con una mayor duración del período de RAN=0 con un promedio de 13,0 \pm 2,2 días en comparación a los 5,6 \pm 2,2 días en promedio de los genotipos A/A y A/C. Los pacientes con genotipo C/C tuvieron una mayor duración en los períodos de neutropenia, tanto en un RAN<1000 (19,1 \pm 2,4 vs 13,0 \pm 3,7; p=0,16), como en un RAN<500 (16,1 \pm 2,3 vs 11,2 \pm 3,6; p=0,24) con respecto a los genotipos A/A y A/C. Conclusión: Estos resultados preliminares muestran que los pacientes con genotipo C/C para el polimorfismo rs2032582 en ABCB1 están, en promedio, una semana más con RAN=0, aumentando el riesgo de infecciones. Estos resultados se podrán utilizar para optimizar la terapia oncológica.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: scarlettejara@ug.uchile.cl

Socio Patrocinante: Luis Quiñones

86. ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE DE EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE HOJAS Y TALLOS DE TIACA (CALDCLUVIA PANICULATA). Hypoglycaemic activity of hydroalcoholic extract of leaves and stems of Tiaca (*Caldcluvia paniculata*).

Céspedes, M.C.^{1,5}, Astudillo, M.A.², Hormazábal, U.E.^{3,4}, Iturriaga-Vasquez, P.^{4,5}

¹Programa de Doctorado en Ciencias de Recursos Naturales, Universidad de La Frontera; ²Estudiante Bioquímica, Universidad de La Frontera; ³Centro de Excelencia en Investigación Biotecnológica Aplicada al Medio Ambiente, Universidad de La Frontera; ⁴Departamento de Ciencias Química y Recursos Naturales, Universidad de La Frontera; ⁵Laboratorio de Farmacoquímica y Síntesis Orgánica, Universidad de La Frontera.

Diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica caracterizada por un incremento en los niveles de azúcar en la sangre. Se estima que entre el 90-95% de las personas diabéticas poseen Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Existen estudios basados en el conocimiento etnobotánico que avalan el uso de plantas medicinales con actividad inhibitoria de las enzimas involucradas en la absorción de hidratos de carbono, atribuyéndose su actividad a la presencia de compuestos fenólicos. La medicina Mapuche sugiere consumir "Tiaca" (*Caldcluvia paniculata*) como tratamiento hipoglucemiante. Sin embargo, no existen investigaciones publicadas que respalden su uso. El objetivo de este estudio es evaluar el efecto inhibitorio de extractos de *C. paniculata* sobre las enzimas α -glucosidasa y α -amilasa. La actividad inhibitoria se determinó colorimétricamente en microplaca. Extractos de hoja y tallo de *C. paniculata* procedente de la localidad de Lincán-Ray, Región de La Araucanía, fueron preparados por maceración en etanol:agua (70:30). El solvente orgánico se extrajo en un evaporador rotatorio, la fracción acuosa fue liofilizada. Se prepararon soluciones acuosas del extracto seco a distintas concentraciones (1-1000 $\mu\text{g/mL}$). La inhibición de α -glucosidasa se evaluó utilizando p-nitrofenil-(1,4)-D-glucopiranosido y acarbosa (como control positivo de inhibición). Los resultados preliminares indicaron un IC50 de 469,0 $\mu\text{g/mL}$ para acarbosa, en cambio el IC50 para los extractos de tallo y hoja de *C. paniculata* fue de 26,7 y 21,3 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente. En conclusión, este estudio sugiere que la presencia de diferentes metabolitos secundarios de *C. paniculata* podría tener actividades inhibitorias sobre α -glucosidasa. Ensayos de inhibición de α -amilasa se encuentran en desarrollo.

Área de la Farmacología: Farmacología de Productos Naturales
Dirección de Correo: c.cespedes01@ufromail.cl
Agradecimientos: Proyecto FONDECYT 1150615 Proyecto DIUFRO DI18-0017
Socio Patrocinante: Patricio Iturriaga V.

87. VARIANTES DEL GEN OLR1 EN SUJETOS CON RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL. Variants of the OLR1 gene in subjects with global cardiovascular risk.

Lagos, P.¹, Lamperti, L.¹, Sánchez, A.¹, Zúñiga, F.A.¹, Ormazábal, V.², Salas, A.², Sáez, K.³, Aguayo, C.¹

¹Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción ²Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción. ³Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción, Concepción-Chile.

Diabetes, hipertensión y dislipidemia, están asociadas a un incremento global en señalizaciones inflamatorias y generación de especies reactivas del oxígeno (EROs), conduciendo a la oxidación de LDL (ox-LDL). El efecto biológico de ox-LDL depende de la activación del receptor LOX-1, el cual contribuye a la formación de la placa aterosclerótica. LOX-1 es codificado por el gen OLR1 localizado en el cromosoma 12 y se han descrito 3 variantes por splicing alternativo. Una delección del exón 5 del gen genera una isoforma proteica denominada LOXIN con funciones antagonistas en la captación de ox-LDL. Trabajos previos identifican siete polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), que modulan los niveles del exón 5 del gen OLR1. En este estudio descriptivo analítico y de corte se evaluó el genotipo y la frecuencia alélica de los polimorfismos del gen OLR1 en una muestra de pacientes atendidos en la región del Bío-Bío. La genotipificación se realizó por secuenciación de DNA. El 76,2% de los individuos corresponde a pacientes del género femenino, superando en gran cantidad a los hombres participantes que sólo equivalen al 23,8 %. Además, el 40,9% de los individuos que participaron del estudio son menores de 35 años y sólo el 0,2% corresponde a la tercera edad. Fueron incluidos en el estudio 192 sujetos de los cuales 64 individuos tiene riesgo cardiovascular (RCV) alto, moderado y bajo. Los análisis de genotipificación identifican al SNP rs1050283 (C>T) con una alta incidencia en la población. Estos resultados sugieren que el uso de herramientas genéticas asociadas al cálculo del riesgo cardiovascular global podría ser más precisas para la identificación de poblaciones de riesgo.

Área de la Farmacología: Fisiología (Physiology)
Dirección de Correo: paolalagos@udec.cl
Agradecimientos: Proyecto de Cooperación Internacional PII20150053. vrid-enlace universidad de Concepción, N° 2018.072.039-1.0
Socio Patrocinante: Claudio Rodrigo Aguayo Tapia

88. IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DEL RECEPTOR DE LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD OXIDADA TIPO LECTINA-1 (LOX-1) EN UN MODELO DE PEZ CEBRA. Identification and characterization of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor, Lox-1 in zebrafish.

Zúñiga, F.A.¹, Lagos, P.¹, Olavarría, B.¹, Ormazábal, V.², Nova-Lamperti, E.¹, **Aguayo C.**^{1,3}

¹Department of Clinical Biochemistry and Immunology, Faculty of Pharmacy, University of Concepción, Concepción, Chile.

²Department of Pharmacology, Faculty of Biological Sciences, University of Concepción, Concepción, Chile. ³Grupo de Investigación en Innovación en Salud Vasculár (GRIVAS Health).

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico que involucra interacciones complejas de lipoproteínas, monocitos/macrófagos y linfocitos T con componentes celulares en la pared vascular. En este proceso el receptor de lipoproteínas de baja densidad oxidada tipo lectina-1 (Lox-1) es un factor esencial en la progresión de esta enfermedad tanto en humanos como en otros modelos animales. En este contexto se ha demostrado que el Pez Cebra (*Danio rerio*) es un modelo extraordinario para estudiar las enfermedades cardiometabólicas, por lo tanto, el objetivo de este trabajo es estudiar la presencia de un ortólogo de Lox-1 humano en pez cebra como un modelo de aterogénesis temprana. Nuestros resultados de PCR en tiempo real muestran expresión de mRNA de Lox-1 en pez cebra, observándose una mayor expresión en músculo e hígado, además, el mRNA para Lox-1 se expresa a las 1,25 horas post-fecundación (pfc) y 1 día pfc. Los análisis de western-blot muestran la existencia de una proteína similar a Lox-1 (30 kda) en músculo, branquias, hígado y corazón. Los análisis de secuencia permiten identificar un gen ortólogo (Ref Seq DNA: BC1544805). La secuencia proteica (Ref Seq: NP-001170922.1) mostró un grado moderado de homología con la proteína Lox-1 humana (NP-060516) (22% de identidad, 38% de similitud) principalmente en la región de unión a ligando CTLD, sin embargo, esta región tiene un alto grado de conservación de las 6 cisteínas, las cuales son claves en el proceso de reconocimiento del ligando. Estos resultados permiten sugerir la existencia de una proteína similar a Lox-1 h en pez cebra, sin embargo, es necesario el desarrollo de otros análisis para establecer la función de esta en este modelo.

Área de la Farmacología: Farmacología cardiovascular

Dirección de Correo: aguayo@udec.cl

Agradecimientos: AGRADecIMIENTOS: PROYECTO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL PII20150053. VRID-Enlace UNIVERSIDAD DE CONCEPCION, nº 2018.072.039-1.0

Socio Patrocinante: Claudio Aguayo

89. ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES DE ADENOSINA FAVORECE LA ANGIOGÉNESIS DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS ENDOTELIALES. Activation of adenosine receptors promotes the angiogenesis endothelial progenitor cells.

Oporto, K.¹, Pavéz, Y.¹, Lagos, P.¹, Nova-Lamperti, E.¹, Aguayo, C.¹

¹Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción.

Las Células Progenitoras Endoteliales (hEPC) son células madre adultas con capacidad de auto-renovación y de migración hacia sitios de neo-vascularización. Varios estímulos promueven el reclutamiento de hEPC, tales como TNF- α y GM-CSF, recientes resultados de nuestro laboratorio demuestran que la activación de receptores de adenosina aumenta la migración y la adhesión de hEPC a células endoteliales. Sin embargo, se desconoce el mecanismo mediante el cual este nucleósido modula la capacidad angiogénica de las hEPC, por lo tanto, el objetivo de este trabajo es determinar la contribución de VEGF y/o exosomas en el proceso de angiogénesis in vitro de las hEPC estimuladas con adenosina. Las hEPC fueron extraídas mediante gradiente de densidad y cultivadas por 3 días a 37°C y 5% CO₂. Los ensayos de proliferación fueron realizados por ensayos de XTT. La expresión de VEGF fue determinada por PCR en tiempo real y dotblot. Los ensayos de angiogénesis fueron realizados en Matrigel y el aislamiento y la caracterización de exosomas fue realizado por ultracentrifugación, NTA y citometría de flujo, respectivamente. Los resultados demuestran que las EPC expresan VEGF y en presencia de NECA aumenta su expresión y liberación. Además, las EPC secretan exosomas al medio extracelular con un tamaño inferior a 100 nm. Los microvesículas expresa CD81, CD34 y KDR. Finalmente, el medio condicionado y los exosomas favorecen la formación de estructuras capilares. Estos resultados sugieren que la activación de los receptores de adenosina en las células EPC, favorece la liberación de VEGF y de exosomas los cuales podrían contribuir a la formación de estructuras tipos capilares.

Área de la Farmacología: Farmacología cardiovascular

Dirección de Correo: katoporto@udec.cl

Agradecimientos: PROYECTO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL PII20150053.

Socio Patrocinante: Claudio Rodrigo Aguayo Tapia

90. OLANZAPINA INDUCE DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN CÉLULAS MUSCULARES L6. Olanzapine induces mitochondrial dysfunction in L6 skeletal muscle cells.

Bustos, C.B.¹, del Campo, A.^{1,2}, Salamanca, C.¹, Díaz-Castro, F.⁴, Troncoso, R.⁴, Rojo, L.E.^{1,3}.

¹Laboratorio de Toxicología, Departamento de Biología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile (USACH), Santiago, Chile. ²Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Ingeniería, Ciencia y Tecnología, Universidad Bernardo O'Higgins (UBO), Santiago, Chile. ³Centro de Biotecnología Acuícola, Departamento de Biología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile (USACH), Santiago, Chile. ⁴Laboratorio de Investigación en Nutrición y Actividad Física, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Olanzapina es un antipsicótico de segunda generación (ASG) utilizado como tratamiento de primera línea en pacientes con trastornos psiquiátricos. A pesar de controlar los síntomas de estos desórdenes eficazmente, su uso se ha asociado a efectos secundarios cardio-metabólicos, resistencia a insulina, obesidad y Diabetes tipo II, en un 20-50% de los pacientes. El músculo esquelético es el principal regulador de la homeostasis de glucosa postprandial, esto implica que bajo la acción de insulina permite el ingreso de glucosa a la célula y su posterior metabolismo en la mitocondria. De esta forma se hace necesario dilucidar los mecanismos a través de los cuales estos efectos metabólicos se desarrollan en el tejido muscular. En este trabajo se estudió el efecto de Olanzapina en la red y metabolismo mitocondrial en células musculares. Los resultados muestran que Olanzapina induce un aumento de la fisión mitocondrial e impide la fusión mitocondrial inducida por insulina. Acompañado a las modificaciones morfológicas, los resultados muestran que Olanzapina modifica el metabolismo mitocondrial, generando una disminución de las Especies Reactivas de Oxígeno (EROS), además de impedir el aumento del contenido de ATP y consumo de oxígeno en respuesta al estímulo de insulina. Nuestros resultados sugieren que Olanzapina altera la red mitocondrial produciendo efectos perjudiciales en el metabolismo del músculo esquelético.

Área de la Farmacología: Otros (Others)

Dirección de Correo: catalina.bustos@usach.cl

Agradecimientos: Proyecto Fondecyt In. 11140915.

Socio Patrocinante: Leonel Rojo Castillo

91. CARACTERIZACIÓN Y AISLAMIENTO DE CÉLULAS FORMADORAS DE COLONIAS ENDOTELIALES (CFCE). Characterization and isolation of endothelial colony-forming cells (ECFC).

Pavéz, Y.^{1,2}, Lagos, P.¹, Oporto, K.¹, Nova-Lamperti, E.¹, Aguayo, C.^{1,3}

¹Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción. ²Escuela de Tecnología Médica, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción. ³Grupo de Investigación en Innovación en Salud Vasculare (GRIVAS Health).

La integridad estructural y funcional del endotelio es de vital importancia para mantener hemostasia vascular. En este contexto, las células formadoras de colonias endoteliales humanas (ECFC), juegan un papel fundamental, ya que pueden diferenciarse a células endoteliales maduras funcionalmente competentes y reparar un vaso dañado frente a una injuria vascular. Basados en estos antecedentes, el objetivo de este trabajo es cultivar y caracterizar ECFC aisladas desde sangre periférica humana. Las ECFC fueron cultivadas a partir de células mononucleares fraccionadas con Histopaque-1077 y luego cultivada in vitro en presencia de un medio de cultivo basal de endotelio, suplementado con factores de crecimiento. Las células fueron caracterizadas por citometría de flujo usando marcadores hematopoyéticos (CD34) y endoteliales (KDR). Las ECFC presentan forma alargada y una disposición en forma de "empedrado", característico de células endoteliales. El marcaje por citometría de flujo muestra que el 75% de las células son CD34+ mientras que el 66% son KDR+. Se utilizó a las células ECV-304 como control, observándose que un 80% de las células son positivas para CD34+ y un 94 % para KDR+. Estos resultados confirman que el inmunofenotipo de esta población celular es CD34+/- y KDR+. Estos resultados muestran que las células formadoras de colonias endoteliales humanas pueden ser cultivadas in vitro y se diferencian a células endoteliales funcionales competentes.

Área de la Farmacología: Farmacología cardiovascular

Dirección de Correo: yanara.pavez@gmail.com

Agradecimientos: Proyecto de Cooperación Internacional PII20150053. vrid-enlace Universidad de Concepción, N° 2018.072.039-1.0

Socio Patrocinante: Claudio Rodrigo Aguayo Tapia

92. EFECTOS DE OLANZAPINA SOBRE LA CAPTACIÓN DE GLUCOSA EN CÉLULAS MUSCULARES L6. Effects of Olanzapine on Muscle L6 Cell Glucose Uptake.

Salamanca, C.¹, Bustos, C.B.¹, Díaz-Castro, F.², Troncoso, R.², del Campo, A.^{1,3}, Rojo, L.E.¹

¹Departamento de Biología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile. ²Laboratorio de Investigación en Nutrición y Actividad Física, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos, Universidad de Chile. ³Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Ingeniería, Ciencia y Tecnología, Universidad Bernardo O'Higgins.

Los antipsicóticos de segunda generación (ASG) son medicamentos ampliamente utilizados en el tratamiento de la Esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos. Sin embargo, generan también alta toxicidad metabólica. La Olanzapina, un ASG destaca de los más tóxicos en cuanto a efectos metabólicos, puede generar resistencia a la insulina y Diabetes tipo II, en periodos tan cortos como 12 semanas. Los mecanismos a través de los cuales OLZ causa estos efectos, no han sido completamente dilucidados, estudios postulan efectos a nivel central y periférico, sin embargo, existe limitada evidencia sobre los efectos de OLZ en el músculo estriado, a pesar de que este tejido es el principal metabolizador de la glucosa y responsable de su homeostasis. Este estudio se enfoca en analizar el efecto de OLZ en la captación de glucosa mediada por insulina en células musculares. Se utilizó la línea celular L6 de músculo de rata neonata, pre incubada con OLZ 50 µg/mL por 24 h, Insulina 100 nM por 3h y un análogo de glucosa fluorescente: 2-deoxi-2-[(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-il) amino]-D-glucosa (2NBDG). Se realizaron ensayos de captación de 2-NBDG mediante citometría de flujo y microscopía confocal, los que muestran que OLZ impide la captación de glucosa inducida por Insulina en células L6. Estos resultados sugieren que la toxicidad metabólica de OLZ, va más allá de los efectos centrales en el control de la saciedad, perjudicando la respuesta fisiológica del tejido muscular estriado tras su estimulación con insulina.

Área de la Farmacología: Toxicología (Toxicology)

Dirección de Correo: catalina.salamanca@usach.cl

Socio Patrocinante: Leonel Rojo Castillo

93. LIGANDOS DE TRANSPORTADORES MONOAMINERGICOS (SERT, DAT, NET) Y SU COMPARTAMIENTO EN EL NOVEL TANK DIVING TEST USANDO ZEBRAFISH COMO (DANIO RERIO) COMO UN MODELO IN VIVO. Monoaminergic transporters ligands (SERT/DAT/NET) and its Novel Tank Diving Test behavior using Zebrafish (Danio Rerio) as in vivo model.

Paillali, P.¹, Viscarra, F.¹, Reyes-Parada, M.², **Iturriaga-Vásquez, P.**¹

¹Laboratorio de Farmacoquímica y Síntesis Orgánica, Depto. Cs. Químicas y RRNN, Facultad de Ingeniería y Ciencias, Universidad de La Frontera. ²Laboratorio de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Chile.

El potencial uso del pez Cebra como modelo para estudios comportamentales ha sido aplicado usando diferentes paradigmas asociados a comportamientos complejos tales como memoria, ansiedad, estrés, propiedades de refuerzo de drogas de abuso, por mencionar algunas. El test de nado en una nueva pecera (Novel Tank Diving Test) ha sido usado como un modelo para estudios de estrés y ansiedad en Zebrafish. Este es conceptualmente similar al test de campo abierto para roedores que toma ventajas del comportamiento instintivo de ambos, peces y roedores a buscar refugio cuando estos se ven expuestos a un ambiente nuevo. La disminución en la permanencia en el fondo de la pecera (bottom dwelling) ha sido usada como parámetro del efecto ansiolítico de diferentes drogas de conocido uso comercial, incluida nicotina y otras sustancias de origen natural. En nuestro laboratorio hemos estudiado en este modelo (NTT) sustancias que bloquean el transportador de serotonina (SERT) como fluoxetina o que bloquean el transportador de Dopamina (DAT) como metilfenidato. Hemos podido observar que el bloqueo selectivo de SERT produce una disminución en la permanencia en el fondo de la pecera, mientras que el bloqueo selectivo de DAT produce el efecto contrario aumentado este tiempo. En el presente trabajo tomamos diferentes antidepresivos de uso comercial Amitriptilina (TCA), Doxepine (TCA), Imipramina (TCA), Bupropion, Paroxetina (ISRS), Fluoxetina (ISRS), Venlafaxina y Metilfenidato (DAT) y comparamos su efecto sobre diferentes parámetros tales como permanencia en el fondo, tiempo de latencia hacia la parte superior y velocidad de nado. Nuestros resultados indican que el bloqueo de SERT o NET generan un componente marcadamente ansiolítico mientras que el bloqueo de DAT produce el efecto contrario.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: patricio.iturriaga@ufrontera.cl

Agradecimientos: Fondecyt 1150615 (PIV), 1170662 (MRP)

94. BÚSQUEDA DE SITIOS ALOSTÉRICOS EN RECEPTORES NICOTÍNICOS ALFA4BETA2 HUMANOS UTILIZANDO ESTRUCTURAS CRYO-EM. Screening for allosteric sites in human nicotinic receptor alpha4beta2 using cryo-EM structures.

Hodar, M.¹, Machuca J.², Venthur, H.², Reyes-Parada, M.³, **Iturriaga-Vásquez, P.¹**

¹Laboratorio de Farmacoquímica y Síntesis Orgánica, Depto. Cs. Químicas y RRNN, Facultad de Ingeniería y Ciencias, Universidad de La Frontera. ²Laboratorio de Química Ecológica, Depto. Cs. Químicas y RRNN, Facultad de Ingeniería y Ciencias, Universidad de La Frontera. ³Laboratorio de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Chile.

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) son potenciales dianas farmacológicas para el tratamiento de desórdenes neurológicos y fenómenos de adicción. Estos son los más abundantes en el Sistema Nervioso Central (SNC). Donde modulan un amplio rango de funciones como el aprendizaje y la memoria, han sido relacionados con desórdenes neurológicos como la epilepsia congénita, trastornos del ánimo y déficit cognitivo asociado a la edad y adicción a la nicotina. Este subtipo de receptores posee dos isoformas (alfa4beta2)2beta2 y (alfa4beta2)2alfa4, las cuales presentan distinta sensibilidad a agonistas ortóstericos, siendo la primera de mayor sensibilidad y la segunda de menor sensibilidad. Los sitios de unión ortóstericos se encuentran en las interfaces alfa4(+)/beta2(-). La incorporación de una quinta subunidad alfa4 o beta2 produce interfaces específicas para cada isoforma alfa4(+)/alfa4(-) y beta2(+)/beta2(-). Trabajos previos han mostrado que estas dos interfaces modulan la máxima respuesta a ACh mediante diferentes mecanismos, ambos tienen el potencial para el diseño de ligandos alostéricos estequiométricamente específicos. Para este fin se realizaron estudios de dinámica molecular y docking para moduladores alostéricos conocidos (estradiol, progesterone, DFBr, KAB-18, UCI-300002, oxantel, morantel, NS9283, CMPI) utilizando un modelo refinado por dinámica molecular de las estructuras 6CNJ y 6CNK proveniente de cryo microscopía electrónica (cryo-EM). Nuestros resultados indican que existen sitios de unión común para algunos moduladores alostéricos y la existencia de zonas polares y apolares que permiten el encaje molecular de estos ligandos. Esta información nos permitirá diseñar ligandos más específicos como moduladores alostéricos de los receptores nicotínicos.

Área de la Farmacología: Farmacodinamia (Pharmacodynamics)
Dirección de Correo: patricio.iturriaga@ufrontera.cl
Agradecimientos: Fondecyt 1150615 (P.I-V), 1170662 (M.R-P), Fondecyt Posdoctorado 3170433 (H.V.)

95. ROL DEL RECEPTOR DE VASOPRESINA 1A EN LA MODULACIÓN DEL CIRCUITO DE LA RECOMPENSA Y CONDUCTAS TIPO ADICTIVAS. Role of the vasopressin receptor 1A on the modulation of reward circuit and addictive type behavior.

Gárate, M.^{1,2}, Renard, G.M.¹

¹Laboratorio de conductas sociales y adictivas, Centro de Investigación Biomédica y Aplicada (CIBAP), Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile. ²Programa de Magíster en Ciencias Biológicas mención Neurociencia, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso.

El septum lateral (LS) es un núcleo GABAérgico implicado en conductas tipo adictivas y en la modulación del circuito de la recompensa. La amfetamina (AMPH), droga de abuso, aumenta los niveles de dopamina en el núcleo acumbens (NAcc), alterando el circuito de la recompensa. El LS expresa una alta densidad de receptores de vasopresina 1A (V1A), que al ser activados generan un aumento del tono inhibitorio en este núcleo. Nuestra hipótesis es que la vasopresina (AVP) en el SL disminuye la conducta de tipo adictiva a AMPH, disminuyendo la activación neuronal en el NAcc. Ratas machos Sprague-Dawley (300-350 g) fueron sometidos a un protocolo de preferencia al lugar condicionado (CPP), el cual evalúa el efecto recompensante de las drogas de abuso. Los animales fueron inyectados con AMPH (1.5 mg/kg i.p) durante 4 días de condicionamiento. Luego se microinyectó vehículo, AVP o antagonista del receptor V1A (Ant V1A) + AVP en el SL, y se evaluó el nivel de condicionamiento. Se cuantificó la actividad neuronal en el NAcc por medio de la inmunorreacción de c-Fos. Observamos que los animales tratados con AMPH y vehículo generan condicionamiento a AMPH, mientras que la microinyección de AVP en el SL disminuyó el nivel de condicionamiento. Con respecto a la actividad neuronal en el NAcc, se observó una disminución de la expresión de c-Fos en los animales microinyectados con AVP en el SL respecto al vehículo. Esta disminución se revierte en el grupo Ant V1A + AVP. Por lo tanto, los receptores V1A, del SL se encontrarían implicados en la modulación de conductas de tipo adictivas, proyectándose como un blanco neurofarmacológico en la modulación del circuito de la recompensa.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología
Dirección de Correo: macarena.garate@usach.cl
Agradecimientos: FONDECYT Iniciación N° 11140065, Programa de Magíster en Ciencias mención Neurociencia, Universidad de Valparaíso, Chile.
Socio Patrocinante: Georgina M. Renard

96. EL TRATAMIENTO PRENATAL CON VALPROATO REDUCE LOS TRANSCRITOS ARC Y L-BDNF EN EL HIPOCAMPO: IMPLICANCIA PARA LA MADURACIÓN DE LAS FIBRAS MUSGOSAS EN EL AUTISMO. Prenatal Valproate treatment reduces Arc and L-BDNF transcripts in the hippocampus: Implications for Mossy fibers maturation in Autism.

Fuentealba, C.R.¹, Peralta, F.A.¹, Aguayo, F.I.², Fiedler, J.L.², Aliaga, E.E.¹

¹Departamento de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica del Maule. ²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.

El autismo es un trastorno heterogéneo del neurodesarrollo, caracterizado por un profundo déficit en el lenguaje y la interacción social; siempre acompañado de conductas repetitivas y ansiosas. Diversos modelos genéticos han permitido proponer al mecanismo que controla la síntesis proteica a nivel sináptico como vía fisiopatológica común a diferentes tipos de autismo. Sin embargo, este proceso también involucra la exportación nuclear mensajero-específica, el transporte dendrítico y el silenciamiento traduccional. Cualquiera de estos procesos podría también en relevante en algunos tipos de autismo, especialmente aquellos de origen no-genético. Para explorar esta posibilidad, hemos utilizado ratas tratadas con Valproato (VPA) en el día embrionario 12.5, un modelo bien validado de autismo inducido, para analizar los niveles de dos transcritos dendríticos: Arc (proteína asociada a citoesqueleto regulada por actividad) y bdnf (Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro); en el hipocampo al día postnatal 30. Las ratas-VPA mostraron un perfil conductual tipo-autista (déficit social, conductas repetitivas y ansiedad). Mediante hibridación in situ se observó una reducción de ambos transcritos, especialmente del ARNm que contiene la región 3'UTR larga de bdnf (L-bdnf), en el Giro Dentado y en la región 3 del Cuerno de Ammón. En contraste, se detectó un aumento de la inmunoreactividad para el marcador presináptico, Sinaptofisina, en zonas compatibles con los terminales de las fibras musgosas. Los datos sugieren una alteración en la maduración de las fibras musgosas hipocámpales y podrían ayudar a explicar los signos cognitivos y conductuales del autismo, posicionando a la transcripción y/o localización de estos transcritos en el escenario de futuras dianas terapéuticas en el autismo.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: ealiaga@ucm.cl

Socio Patrocinante: Ramón Sotomayor-Zárate

97. AH-7614 ANTAGONISTA FARMACOLÓGICO DE FFAR4 DISMINUYE LA MOVILIZACIÓN DE CALCIO INTRACELULAR Y PRODUCCIÓN DE SUPEROXIDO EN NEUTROFILOS BOVINOS AH-7614. Pharmacological antagonist of FFAR4 decreases the mobilization of intracellular calcium and superoxide production in bovine neutrophils.

Olmo, I.^{1,2}, Teuber, S.¹, Burgos, R.¹, Hidalgo, M.A.¹

¹Instituto de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile. ²Instituto de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile.

El receptor FFAR4 es un receptor para ácidos grasos de cadena larga que se expresa principalmente en el intestino delgado, adipocitos, papilas gustativas y células inmunes. Se demostró la presencia del receptor en neutrófilos bovinos, y además la utilización de ácido docosahexaenoico (DHA), eicosapentanoico (EPA), alfa-linolénico (ALA) y el agonista farmacológico TUG-891 mostraron un aumento en la movilización de calcio intracelular y la liberación de MMP-9. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de AH-7614, antagonista farmacológico de FFAR4 en la movilización de calcio intracelular inducida por DHA, EPA, ALA y TUG-891, así como también la participación de la vía de fosfolipasa C (PLC). Por otro lado, se evaluó el efecto de los agonistas de FFAR4 en conjunto o no de AH-7614 en la producción de ROS. Se observó que la movilización de calcio intracelular producida por DHA, EPA, ALA y TUG-891, utilizando la sonda FURA 2-AM, es parcialmente inhibida a partir de 1 micromolar de AH 7614. Además, se observó que la utilización de U-73122, inhibidor de PLC (2 micromolar) disminuyó la respuesta producida por los agonistas del receptor FFAR4. Por otro lado, los agonistas de FFAR4 producen un aumento de la producción de superóxido, respuesta que es parcialmente inhibida por la utilización de AH-7614. En conclusión, estos resultados sugieren que AH-7614 disminuye parcialmente la respuesta de DHA, EPA, ALA y TUG-891 en la producción de ROS y en la movilización de calcio intracelular, sugiriendo además la participación de PLC en esta última respuesta.

Área de la Farmacología: Farmacodinamia (Pharmacodynamics)

Dirección de Correo: ivan.olmo@uach.cl

Agradecimientos: Fondecyt 1151047, Dirección de Investigación y Desarrollo UACH, Instituto de Farmacia, UACH

Socio Patrocinante: María Angélica Hidalgo Gómez

98. ¿PIERDEN LOS FLAVONOIDES SUS PROPIEDADES ANTIOXIDANTES TRAS SER SOMETIDOS A OXIDACIÓN? Do flavonoids lose their antioxidant properties after undergoing oxidation?.

Arias-Santé, M.F.¹, Fuentes, J.¹, Atala, E.¹, Speisky, H.¹

¹Laboratorio de Antioxidantes, Instituto de la Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.

Por décadas se ha asumido que la oxidación de un flavonoide (FL) conlleva necesariamente la pérdida de su capacidad antioxidante original. Sin embargo, recientes investigaciones realizadas en el Laboratorio de Antioxidantes del INTA han permitido establecer que luego de inducir la oxidación de quercetina, se obtiene una mezcla de 12-metabolitos (Qox) que, contrariamente a lo supuesto, retiene la capacidad antioxidante original. Interesantemente, un solo metabolito, identificado como 2-(3,4-dihidroxibenzoil)-2,4,6-trihidroxi-3(2H)-benzofuranona, da cuenta de los efectos antioxidantes de dicha mezcla, siendo esta benzofuranona (BZF) capaz de proteger células expuestas a ROS a una concentración 200 veces menor que la de quercetina. En este trabajo se estudiaron las consecuencias de la oxidación de Fisetina y Taxifolina, en términos de sus propiedades antioxidantes (ensayados a una concentración 5 µM). Luego de ser expuestos a oxidación, las mezclas de metabolitos obtenidas (FISox y TAXox, respectivamente) fueron inicialmente monitoreadas cromatográficamente y luego evaluadas en células Hs68 expuestas a ROS. Los resultados indican que, para Fisetina, la mezcla FISox es 10 veces más potente como antioxidante (EC70=0,5 µM). En contraste, para Taxifolina, la mezcla TAXox perdió la capacidad antioxidante del FL original. A partir de la mezcla FISox se identificó tentativamente el derivado BZF de Fisetina, el cual, tras ser aislado, mostró una potencia antioxidante 1000 veces mayor que Fisetina. En el caso de TAXox, en cambio, no se encontró el metabolito tipo BZF correspondiente. Estos resultados sugieren que la auto-oxidación de ciertos FL podría no solo suponer la retención de su capacidad antioxidante, sino que, además, amplificar en forma sustancial la misma. En estos últimos casos (Quercetina y Fisetina), la mayor capacidad antioxidante residiría en la formación de su correspondiente BZF.

Área de la Farmacología: Farmacología de Productos Naturales

Dirección de Correo: ma.fernanda.arias@gmail.com

Agradecimientos: FONDECYT 1150090; Beca Conicyt 21180870.

Socio Patrocinante: Edgar Pastene

99. CARACTERIZACIÓN ELECTROFISIOLÓGICA DE LOS RECEPTORES DE GLICINA PRESENTES EN EL CIRCUITO DE RECOMPENSA CEREBRAL. Electrophysiological characterization of glycine receptors presents in the brain reward circuit.

Araya A.^{1,2}, Viveros, R.¹, Gallegos, S.¹, Muñoz, B.², Caviedes, P.², Aguayo, L.G.¹

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Chile. ²Centro de Investigaciones Clínicas y Estudios Farmacológicos. Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile.

El alcoholismo es una carga para la salud, la economía y la Sociedad. Los mecanismos de acción del alcohol en el sistema nervioso central, particularmente en el circuito de la recompensa cerebral (CRC) no están totalmente esclarecidos. Los GlyRs son pentámeros conformado por 5 subunidades; en humanos se expresan las subunidades alfa1 alfa2, alfa3 y beta. Recientemente se ha descrito la presencia del receptor de glicina (GlyR) en el CRC y que solo los GlyR con la configuración alfa1 y alfa2beta presentan una potenciación significativa frente a alcohol, por lo que, conocer la identidad de los GlyRs que se encuentran en el CRC puede ayudar a entender las bases neurobiológicas del alcoholismo.

Utilizando técnicas electrofisiológicas, y aprovechando las propiedades particulares de las distintas conformaciones de los GlyR, es posible identificar cual es la identidad de los GlyRs que predominan en los centros neuronales que conforman el CRC, como en la corteza prefrontal (PFC), el núcleo accumbens (nAc) y el área tegmental ventral (VTA). Realizando curvas de concentración respuesta, ensayos con picrotoxina, potenciación por GTP-gama-S, en neuronas disociadas de cerebros de ratones silvestres, Knock-Out alfa2 y Knock-In alfa1 es posible determinar la conformación de los GlyRs presentes en el CRC. Mediante estudios electrofisiológicos en neuronas disociadas de rebanadas de cerebros de distintos modelos de ratones se ha podido determinar que en PFC predominan los GlyR alfa2 y alfa3, en nAc predominan alfa1/2, mientras que en VTA predomina alfa1. En conclusión, sólo en nAc y VTA se encontraron receptores sensibles a la potenciación por etanol. Estos hallazgos fundamentan el estudio de estos GlyR frente al comportamiento alcohólico.

Área de la Farmacología: Farmacología Molecular

Correo Electrónico: laguayo@udec.cl

Agradecimientos: Proyecto NIH1R01AA025718

Socio Patrocinante: Luis Aguayo

XL CONGRESO ANUAL SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA DE CHILE: COMUNICACIONES ORALES LIBRES

UN METABOLITO PRESENTE EN CÁSCARA DE CEBOLLA, RESULTANTE DE LA OXIDACIÓN DE QUERCETINA, PROTEGE CÉLULAS CONTRA EL DAÑO OXIDATIVO. A quercetin oxidation metabolite, present in onion skin, protects cells against ROS-induced oxidation

Fuentes J.¹, Arias-Santé M.F.¹, Vera D.B.¹, Atala E.¹, Speisky H.¹

¹Laboratorio de Antioxidantes, Instituto de la Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.

Estudios recientes del Laboratorio de Antioxidantes del INTA revelaron que la oxidación de la molécula de quercetina (Q) da lugar a una notable amplificación de su capacidad antioxidante dada por la conversión oxidativa de Q en su metabolito 2-(3,4-dihidroxibenzoil)-2,4,6-trihidroxi-3(2H)-benzofuranona (BZF). Dado que la BZF exhibe una potencia antioxidante 200-veces superior a la de Q, en el presente trabajo se investigó su eventual presencia en 20 frutas y hortalizas que destacan por su alto contenido de Q. La BZF fue detectada (por HPLC-DAD y -ESI-MS/MS) sólo en cebolla, encontrándose exclusivamente en su capa de células más externa (piel seca). Con el fin de evaluar posteriormente las propiedades antioxidantes de un extracto de cáscara de cebolla, se prepararon diversos extractos que conjugaran una máxima eficiencia extractiva de BZF con una mínima presencia de Q, y a su vez una máxima estabilidad química del preparado. La capacidad antioxidante del extracto seleccionado (OPE) fue evaluada en células Hs68 y Caco2 expuestas a indometacina como generador de ROS. OPE protegió dichas células con una potencia ineditamente alta para extractos naturales, logrando un 80% de protección en un amplio rango de concentraciones, 165 ng/mL a 16,5 µg/mL (masa cáscara cebolla/volumen). El rango de concentraciones de BZF correspondientes fue de 1,3 nM y 130 nM. Con el fin de demostrar que la alta capacidad antioxidante del extracto reside en la BZF presente en OPE, se procedió a remover cromatográficamente la BZF, encontrándose que con dicha sustracción se pierde sobre un 90% de la actividad antioxidante de OPE. Considerando el carácter natural de la BZF, estos resultados sientan una base para evaluar posteriormente OPE como un nutraceutico destinado al control del daño oxidativo.

Área de la Farmacología: Farmacología de Productos Naturales

Dirección de Correo: antioxidantes@inta.uchile.cl

Agradecimientos: FONDECYT 1150090; Beca Conicyt 21180410

Socio Patrocinante: Edgar Pastene

LA ADMINISTRACIÓN DE ALDA-1, UN ACTIVADOR DE LA DESHIDROGENASA ALDEHÍDICA 2 (ALDH2), REDUCE DE FORMA DOSIS-DEPENDIENTE EL CONSUMO DE ETANOL EN RATAS. The administration of ALDA-1, an activator of the aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2), reduces dose-dependently the consumption of ethanol in rats.

Rivera-Meza, M.¹, Quintanilla, M.E.², Vásquez, D.¹, Lagos, D.¹, Rojas, B.¹, Herrera-Marschitz, M.², Israel, Y.²

¹Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

²Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Estudios pre-clínicos han mostrado que a nivel cerebral el acetaldehído, principal metabolito del etanol, genera efectos reforzantes que promueven la adquisición del consumo de etanol. Recientemente, se ha descrito que el compuesto N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2,6-diclorobenzamida (ALDA-1) es capaz de activar la enzima deshidrogenasa aldehídica 2 (ALDH2), la cual cataliza la oxidación a acetato del acetaldehído derivado del metabolismo del etanol. El objetivo de este estudio fue determinar los efectos de ALDA-1 en la adquisición y la mantención del consumo de alcohol en ratas bebedoras UChB. Para los estudios de adquisición del hábito de beber etanol, ratas UChB naïve fueron tratadas con 5 dosis diarias de ALDA-1 (12.5, 25 o 50 mg/kg, i.p.) desde un día antes del comienzo de la exposición a etanol. Para los estudios de consumo crónico, ratas UChB expuestas durante 98 días a un paradigma de libre acceso entre etanol 10% y agua fueron tratadas diariamente con ALDA-1 (12.5, 25 o 50 mg/kg, i.p.) durante 5 días. La administración de ALDA-1 redujo en 72-90% (p<0.001) la adquisición del consumo de etanol en ratas naïve. En consumo crónico, ALDA-1 redujo la ingesta de etanol en 61-82% (p<0.001). La administración de ALDA-1 aumento en 3 y 2,3 veces la actividad de la ALDH2 en cerebro e hígado respectivamente. ALDA-1 no afectó el consumo voluntario de sacarina ni la velocidad de eliminación de etanol in vivo. Estos resultados muestran que la activación de la ALDH2 por ALDA-1 es efectiva en reducir tanto la adquisición como el consumo crónico de etanol en ratas. Por lo tanto, la activación de la ALDH2 puede constituir una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento del alcoholismo.

Área de la Farmacología: Neuropsicofarmacología

Dirección de Correo: mario.rivera@ciq.uchile.cl

Agradecimientos: FONDECYT 11130241

GENERACIÓN DE CLONES DE ALTA PRODUCCIÓN DE UN NUEVO ANTICUERPO DIRIGIDO CONTRA EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES. High expression clone generation of a new anti-tumor necrosis factor antibody for autoimmune disease treatment.

Gutiérrez M.¹, Zúñiga R.^{1,2}, Collazo N.¹, Sotelo, P.³, Altamirano C.⁴, Aguillón J.C.¹ y Molina MC^{1*}

¹Centro de Inmunobiología, Programa de Inmunología, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ²Doctorado en Química, Universidad República Oriental del Uruguay. ³Departamento de Biotecnología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Asunción. ⁴Escuela de Ingeniería Bioquímica, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso.

El aumento constante de la demanda de anticuerpos recombinantes requiere una mejora de los sistemas de expresión actualmente disponibles. Las células de ovario de hámster chino (CHO) representan el sistema preferido por la industria, debido a la capacidad de producir proteínas complejas y compatibles con el uso humano. Sin embargo, el rendimiento en términos de expresión de proteína es bajo, lo que ha motivado grandes esfuerzos en la industria farmacéutica para la obtención rápida de clones de alta producción. En este trabajo, se muestra una metodología de desarrollo de clones de calidad industrial para la producción de un nuevo anticuerpo dirigido contra el factor de necrosis tumoral para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Esta metodología contempla la modificación del vector de expresión, mediante la optimización del promotor para evitar su silenciamiento, y la selección de poblaciones de alta expresión mediante citometría de flujo. Finalmente, los clones se seleccionaron mediante dilución en medio semi-sólido. Se seleccionaron dos clones de alta producción (>100 mg/L) que se caracterizaron en términos de velocidad de crecimiento, productividad y expresión de dos factores de transcripción c-myc y xbp1, que influyen en la capacidad productiva y metabólica de estas células. El análisis reveló que los clones muestran un comportamiento diferencial en términos de crecimiento, producción y expresión de genes de c-myc y xbp1. En conjunto, estos resultados muestran la amplia variabilidad que puede tener un sistema productivo obtenido en las mismas condiciones; y la posibilidad de obtener clones de alta producción mediante la modificación racional de factores críticos durante la transfección y selección.

Área de la Farmacología: Otros

Dirección de Correo: mgutierrez@ciq.uchile.cl

Agradecimientos: FONDEF ID16110027, CONICYT, Enlace-Fondecyt 2017 U. de Chile

DETERMINANTES MOLECULARES QUE CONTROLAN LA CONDUCTANCIA Y LA SENSIBILIDAD A MODULADORES ALOSTERICOS EN EL RECEPTOR DE GLICINA. Molecular determinants controlling the conductance and sensitivity to allosteric modulators in the glycine receptor.

Moraga-Cid G.¹, Lara C.O.², Burgos C.F.¹, Muñoz-Montesino C.³, Marileo A. M.^{1,2}, San Martín V.P.^{1,2}, Castro P.A.⁴, Guzmán J.L.⁵, Fuentealba J.F.⁶, Aguayo L.G.⁷, Yévenes G.E.².

¹Laboratory of Structural Neuropharmacology. Faculty of Biological Sciences. University of Concepción. ²Laboratory of Neuropharmacology. Faculty of Biological Sciences. University of Concepción. ³Neuropathology Molecular. Faculty of Biological Sciences. University of Concepción. ⁴Laboratory of Developmental Physiology. Faculty of Biological Sciences. University of Concepción. ⁵Laboratory of Molecular Neurobiology. Faculty of Biological Sciences. University of Concepción. ⁶Laboratory of Screening of neuroactive compounds. Faculty of Biological Sciences. University of Concepción. ⁷Laboratory of Neurophysiology. Faculty of Biological Sciences. University of Concepción.

Glycine receptors are ion channels composed by five subunits, each one containing an extracellular domain (ECD), four membrane spanning helices (TMD) and an intracellular domain (ICD). So far, it is believed that the only the ECD and the TMD control the intrinsic functional properties of the GlyRs along with shape the essential sites for allosteric modulators, neglecting a possible role of the ICD in these processes. Here, we investigated the contribution of the ICD to the functional properties as well as to the sensitivity to allosteric modulators in the GlyRs. First using a chimeric approach, we tested the sensitivity of the alpha1GlyR to ethanol, propofol, and canabidiol by electrophysiology recordings. Our results showed that sensitivity of GlyR these allosteric modulators are controlled by residues within the ICD. Interestingly, a chimera which lack the ICD was insensitive to ethanol, propofol and canabidiol, nevertheless the insertion of the ICD in this chimera significantly increased the sensitivity to these modulators. In addition, we studied the impact of PKA-mediated phosphorylation in the function of alpha3GlyR. Remarkably, our data shows that the ICD also control a key functional property such as the unitary conductance. In this case, our results show that the phosphorylation of the S346 residue of the alpha3GlyR significantly reduced the unitary conductance of the channel. Our data showed that the ICD it is necessary not only for the allosteric modulation of the channel by ethanol and propofol, but also that it controls intrinsic functional properties of the channel such as unitary conductance. Thus, these results demonstrated that the ICD is a relevant domain for the GlyR function and pharmacology.

Área de la Farmacología: Farmacología molecular

Dirección de Correo: gumoraga@udec.cl

Agradecimientos: Proyecto Fondecyt 1160851 Proyecto Fondecyt 1170252

INDICE DE AUTORES (AUTHOR INDEX)

Autor	Página
Acevedo, R.	51, 52
Acevedo, C. ^a	49
Acevedo, C. ^b	73
Acuña-Sandoval, C.	30
Aguayo, C.	79, 80, 81
Aguayo, F.I.	84
Aguayo, L.G.	42, 43, 45, 55, 58, 66, 85, 87
Aguilar, L.F.	43
Aguilar, M.	32
Aguillón, J.C.	87
Agúndez, J.A.	48
Alarcón, P.	67
Alarcón-Zapata, B.	59, 72
Alarcón-Zapata, P.	59, 60, 72
Albarado-Ibañez, A.	59
Alfaro, A.	39
Alfaro-Lobos, S.	39, 40
Aliaga, E.E.	84
Álvarez, D.	28
Álvarez, S.	44
Alveal, E.	78
Altamirano, C.	87
Anfossi, R.	73, 74
Angulo-Molina, A.	48
Araya, A.	66, 85
Archiles, S.	71
Argel, Y.	66
Arias-Santé, M.F.	85, 86
Armisen, R.	70
Arredondo, A.	76
Arriaza, C.	65
Arroyo-Carmona, R.E.	59
Arteaga, M. E.	37
Aspee, A.	39
Astudillo, M. A.	79

Astuya, A.	47
Asunción-Álvarez, D.	67
Atala, E.	85, 86
Avendaño, J.	48
Bada, A.M.	37
Bahamondez-Cañas, T.F.	60, 73
Barra, R.	54, 55, 56, 57
Barrera-Bugueño, C.	68
Barría, T.	72
Bascañan, D.	43
Benítez, C.	45
Bermúdez, I.	25
Bertoglia, M.	76
Beyer, L.	41
Bravo, D.	64
Bravo, J.A.	29, 42, 43, 50, 68
Brüggendieck, F.A.	34
Burgos, R.	67, 84
Burgos, F.	34
Burgos, C.F.	43, 55, 87
Bustamante, E.	78
Bustos, C.B.	81, 82
Cáceres, D.	49
Cajas-Madriaga, D.	65
Calfío, C.	54
Campanini, J.	44
Campos-Florián, J.	67
Campos-Estrada, C.	39
Candía, A.A.	71
Carbonó, E.	44
Cárdenas, S.	73, 74
Caro, K.	51, 52
Caroca, J.	46
Carrasco, F.	41
Carrasco-Pozo, C.	32
Carrington, M.	24
Carvajal, R.C.	62

Cassels, B.K.	57
Castillo, C.	39
Castillo, M.P.	78
Castillo, R.L.	32
Castro-Castillo, V.	30, 31, 38, 40, 57
Castro, E.	77
Castro, A.F.	53
Castro, P.A.	61, 87
Catalán, M.	30, 31, 38, 40
Caviedes, P.	85
Cayuman, F.R.	66
Cayún, J.P.	49, 50
Cayupi-Vivanco, J.	76, 77
Ceballos, K.	28, 69, 70, 75
Cerda, B.	49
Cerpa, L.	49, 50
Céspedes, M. C.	78
Chávez, A.E.	29
Chunyang, J.	66
Cid-Jofré, V.	69
Coddou, C.	61
Colombo, A.	50
Collazo, N.	87
Constandil, L.	57, 64
Cornejo, P.	47
Cruz, D.	76
Cruz, G.	28, 69, 70, 75
Cuevas, P.	51, 52
Cuevas, M.E.	55
Curbelo, V.A.	37
de la Fuente, E.	29, 61
del Campo, A.	81, 82
Delgado, C.	35
Delporte, C.	44
Delso, M.	31
Díaz, C.	31
Díaz-Araya, G.	34, 63,

	76, 77
Díaz-Castro, F.	81, 82
Díaz-Véliz, G.	22
Dib, J.	44
Dib, T.	36
Donoso, G.	50
Donoso, M.V.	54
Ebensperger, G.	32
Elgueta-Reyes, M.	75
Escalante, P.	72
Escalona, M. A.	37
Escobar, A.P.	35
Escobar, D.	48
Escobar, F.	46
Escobar-Luna, J.	42, 43, 50, 68
España, R. A.	24
Espinoza, C.	76, 77
Espinoza, F.	45
Espitia-Corredor, J.A.	63
Estay, C.	69, 70
Estay, S.	29
Eyzaguirre-Velásquez, J.	68
Ezquer, M.	61
Farías, C.	36, 70
Fernández, J.	47
Fernández, V.	47
Fernández, E.N.	37
Fernández-Pérez, E. J.	42, 43
Fernandois, D.	28, 75
Ferrati, S.	60
Ferreira, J.	30, 31, 38, 40
Fiedler, J.L.	84
Fleitas-Salazar, N.	48
Flores-Bastías, O.	58
Floresco, S.B.	63
Fossa, P.	16
Fuentealba, C.R.	84
Fuentealba, J.	53, 55, 58, 64,

	65, 87
Fuentealba, J.A.	63
Fuentes, J.	85, 86
Fuentes-Retamal, S.	30, 31, 38, 39, 40
Gallardo, C.	76
Gallegos, S.	85
Galli, A.	35
Galliani-Huamanchumo, I.	67
Gárate, M.	38, 46, 69, 83
Gárate, V.	70
García, A. ^a	37
García, A. ^b	59, 62, 72
García, E.	48
García-Herrera, C.	32
García-Jaramillo, R.	68
Gavilán, J.	53, 55, 58, 64, 65
Godoy, P.A.	53, 55, 64
Gómez, C.	48, 62
Gómez, G.I.	58
González-Muñoz, A.	24
González, C. ^a	37
González, C. ^b	57
González-Candia, A.	32
González-Herrera, F.	39, 40
González, J.	70
González-Sanmiguel, J.	42, 43
González, T.Y.	37
González, P.	70
González-Ramírez, M.	65
Gotteland, M.	50
Grandía, R.	37
Gutiérrez, F.	61
Gutiérrez-González, M.	36, 70
Gutiérrez, M.	87
Gutiérrez, N.	45
Guzmán, L.	55, 56, 66, 87

Guzmán-Rivera, D.	39, 40
Haeger, P.	29
Hennig, L.	41
Henríquez, V.	39
Heresmann, I.	68
Hernández, F.	54
Hernández, W.	41
Hernández, A.	56, 57, 64
Herrera, E.A.	32, 33, 71
Herrera-Marschitz, M.	86
Hevia, M. J.	61
Hidalgo, A.	45, 46
Hidalgo, M.A.	84
Hodar, M.	83
Hormazábal, U. E.	79
Huidobro-Toro, J.P.	22, 39, 54
Illanes-González, J.	50
Iturriaga-Vásquez, P.	79, 82, 83
Israel, Y.	86
Jara, J.A.	30, 31, 38, 40
Jara, S.	78
Jerez, B.	36, 70
Jiménez, V.	56, 66
Jobe, F.	24
Julio-Pieper, M.	42, 43, 50, 68
Karahanian, E.	58
Kemmerling, U.	30
Krause, B.	32, 33, 71
Lagos, D.	86
Lagos, P.	78, 79, 80, 81
Lamazares, E.	45
Lamperti, L.	78, 79
Lappas, M.	60
Lara, C.O.	34, 45, 55, 58, 87
Lavanderos, A.	76
Leal, J.	50

Legró, M.	37
Lemus, M.	37
Liempi, A.	30
Llanos, T.	70
Llanos, A.J.	32
Lobos, L.	61
López-Contreras, F.	41, 67, 68
López, S.	68
López-Muñoz, R.	67, 68
Luengo, J.	48
Machuca, J.	83
MacGregor, P.	24
Madariaga, J.A.	61
Malca-García, G.	67
Maldonado, A.	66
Maliqueo, M.	28
Mancebo, R.A.	37
Mantilla, N.	37
Mantilla-Rodríguez, E.	67
Manzur, J.	41
Marcela, M.	70
Mardones, C.	48
Marileo, A.M.	34, 45, 55, 58, 87
Mariqueo, T. A.	77
Martin, A.	41, 67
Martínez-Pinto, J.	28, 36, 70
Martínez, M.	78
Mascayano, C.	39, 54
Maya-Arango, J.D.	39, 40
Mazzaferro, S.	25
Meneses, C.	73
Mennickent, D.	53, 55, 64
Milla, L.A.	65
Minter, R.	24
Miranda, C.	72
Molina-Berrios, A.	31
Molina, M.C.	36, 70, 87

Molina-Mellico, S.	71
Montesino, R.	45
Mora, S.	22
Moraga-Cid, G.	34, 45, 55, 58, 87
Moraga-Espinoza, D.F.	60
Moreno, M.	63
Morgan, C.	56, 57
Moya, P.R.	35
Muena, C.	45
Müller-Sepúlveda, A.	49
Muñoz, B.	85
Muñoz, C.A.	47
Muñoz, M. ^a	41, 67, 68
Muñoz, M. ^b	51
Muñoz-Molina, N.	53, 55, 64
Muñoz-Montecino, C.	64, 87
Nieto, E.	76
Nova-Lamperti, E.	80, 81
Núñez-Pizarro, C.	51, 52
Olavarría, B.	80
Olgúin, S.	28
Olmo, E. del	44
Olmo, I.	84
Oporto, K.	80, 81
Orellana, J.A.	58
Ormazábal, V.	59, 60, 62, 72, 79, 80
Ortega, L.	61
Ortega, E.	48
Ortiz, L.	27
Paillali, P.	82
Palominos, C.	30, 31, 38, 40
Panes-Fernández, J.	53, 55, 64
Paris-Pizarro, I.	51, 52
Parra-Flores, P.I.	34, 76
Parra, C.	59, 72
Parra, V.	76

Pastene, E.	20, 62
Pavéz, Y.	80, 81
Pavéz, M.	51
Pavani, M.	30
Pedroso-Santana, S.	48
Pedroza-Montero, M.	48
Peiró-Vallejo, C.	63
Pelissier, T.	64
Peña, K.	49
Peña-Espinoza, E.	41
Peñaloza, E.V.P.	32, 71
Peredo-Silva, L.	30
Peralta, F.A.	39, 84
Peralta, M.	71
Pérez, A.G.	37
Pérez, J.	41, 67, 68
Pérez, C.	65
Pérez, I.F.	47
Pesce, B.	39
Pino, J.A.	35
Pinto, K.	61
Plaza, W.	29
Quintana, N.	71
Quintero, H.	44
Quiñones, E.	71
Quiñones, L.	26, 49, 50, 71, 72, 76, 78
Quintanilla, M.E.	86
Quiroz, W.	68
Quispe-Díaz, I.	67
Raby-Ibacache, D.	44
Rahal, M.	72
Ramírez, O.G.	30, 53, 55, 64
Ramírez, M.	60
Reddy, I.A.	35
Remigio, M.A.	37
Renard, G.M.	38, 46, 63, 69, 75, 83

Reyes, C.	73
Reyes-Parada, M.	36, 44, 82, 83
Reyes, R. V.	32
Ribeiro, C.	36
Riera, R.	48
Riffo, L.N.	23
Riffo-Lepe, N.O.	42, 43
Riquelme, S.	48
Rivas, M.	51
Rivera, A.	41, 67, 68
Rivera-Meza, M.	52, 66, 86
Rivero, S. Y.	37
Rocha, G.	57
Roco, A.	26, 76
Rodrigo, R.	6
Rodríguez, C.	61
Rodríguez-Tirado, C.	61
Rodríguez, J.	32, 70
Rodríguez, J.A.	36
Rojas, B.	52, 86
Rojas Hopkins, C.	16
Rojas, R.	62, 78
Rojo, M.	76
Rojo, L.E.	81, 82
Romero, A.	36, 47, 70
Rossi-Vargas, G.	50
Ruiz, A.	35, 45
Rust, S.	24
Ruz, D.	31, 38, 40
Sáez, K.	79
Sáez, N.	78
Sáez-Briones, P.	56, 57
Sáez, V.	48
Salamanca, C.	81, 82
Salazar, R.	52
Salas, A.	36, 76, 77, 79
Salomón, C.	60

Sánchez, A.	79
Sánchez, O.	62
Sánchez, P.	31
San Feliciano, A.	44
San Martín, V.	34, 45, 55, 58, 87
Sandoval, C.	49
Sanhueza, C.	38, 46
Sarabia-Sainz, A.	48
Sazo, A.E.	34, 45, 55
Schnaiderman, C.	61
Scull, C.	37
Segur, M.	71
Sieler, J.	41
Silva, A.	16
Silva-Campa, E.	48
Silva-Grecchi, T.	53, 55, 64, 65
Sine, S.M.	25
Smyth, H.D.C.	60
Sotelo, P.	87
Sotomayor-Zárate, R.	28, 35, 36, 38, 44, 46, 69, 70, 75
Speisky, H.	85, 86
Spodine, E.	41
Suárez, M.	76
Szenfeld, P.	30
Tamayo, F.	76
Teuber, S.	84
Tello, S.	36, 70
Teneb, J.	36
Tobar, F.	38
Toledo, K.	36, 70
Toledo, J.R.	45, 46, 47, 48
Torres, O.	44
Torres, G.E.	35, 36
Torres-Jacome, J.	59
Triviño, S.	65

Troncoso, R.	81, 82
Urbina, J.	65
Urrutia-Piñones, J.	50
Vaisberg, A.	41
Valencia-Cárdenas, M.	31
Valenzuela-Bustamante, P.	34
Valero-Jara, V.	28, 75
Valderrama, V.	31
Valladares, L.	57
van Holstein, M.	63
Vaughan, T.	24
Varela, N.M.	27, 49, 50, 78
Vargas, R.	47
Vásquez, P.	56, 66
Vásquez, D.	44, 86
Véjar, C.	78
Venegas, A.	57
Venthur, H.	83
Vera, D.B.	86
Vera, G.	70
Vergara, C.	48
Verón, G.	76
Vidal, F.	56, 66
Videla, L.A.	47
Villa, C.	56
Villalobos-Manríquez, F.	42, 43
Villalobos-Cid, M.	57
Viscarra, F.	82
Vivar, R.	31, 38, 40, 73, 74
Viveros, R.	85
von Baer, D.	48
Weinstein-Oppenheimer, C.	73
Weisshaar, M. P.	23
Yáñez-Julca, R.	67
Yévenes, G.E.	34, 53, 55, 58, 87
Zamorano-Cataldo, C.	42, 43, 50, 68
Zamponi, P.	62

Zanelli-Massai, F.	50
Zepeda, K.	64
Zanabria, R	6

Zuñiga, R.	87
Zuñiga, F.A.	59, 60, 62, 72, 79, 80

Zuñiga-Hernández. J.	77
----------------------	----

INTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

i) Tipos de Manuscritos:

- (a) Investigaciones Originales (Full papers): Trabajos que reportan investigaciones originales realizadas con procedimientos experimentales adecuados y según las guías nacionales e internacionales para el uso de sujetos de experimentación serán revisados para eventual publicación en la revista (ver preparación del manuscrito).
- (b) Comunicaciones Cortas (Short Communications): Reportes científicos originales cuyo tamaño debe ser de 1000 a 4000 palabras como máximo de extensión, incluyendo la leyenda de la figura (no se incluyen las referencias). Estos trabajos solo pueden incluir 1 figura y 1 tabla de resultados. En situaciones especiales se consideraran 2 figuras o 2 tablas. No deben ser usadas más de 15 referencias en el manuscrito
- (c) Revisiones (Reviews): Revisiones sobre temas relevantes de la Farmacología serán solicitados por el Editor en jefe o el comité editorial, a través de invitación escrita. Estas revisiones no requerirán una exhaustiva revisión editorial y serán publicadas en volúmenes temáticos de la Revista de Farmacología de Chile.
- (d) Columnas de Opinión u otras Publicaciones: Columnas de opinión sobre temas de contingencia nacional que involucren políticas públicas de medicamentos, correcto uso de medicamentos por parte de la población o la aparición y/o retirada de medicamentos en el mercado nacional, serán solicitadas por el Editor en jefe o el comité editorial, a través de invitación escrita.

ii) Detalles para el envío de Manuscritos:

El envío de manuscritos a la Revista de Farmacología de Chile para revisión (*Full papers, Short Communications o Reviews*) o solicitudes de columnas de opinión deben ser enviados a los siguientes correos electrónicos (ramon.sotomayor@uv.cl cc: pjarapicas@gmail.com cc geormrenard@gmail.com). Se solicita colocar en el asunto del correo electrónico la siguiente frase: [Manuscrito para Rev.Farmacol.Chile](#)

iii) Preparación del Manuscrito:

- * Se recomienda el uso del programa para procesar texto Word de Microsoft Office. Cuando guarde el manuscrito que ha elaborado se solicita que la opción de guardado sea: Guardar como: "Documento de Word 97-2003".
- * El manuscrito debe ser escrito en formato "Times New Roman" tamaño 12, doble espacio y a una columna. Las páginas del manuscrito deben ser enumeradas en el borde inferior derecho con números arábigos.
- * Cualquier figura inserta en el manuscrito debe ser en formato TIFF, JPEG o BMP de alta resolución (600 dpi) y en caso de usar tablas se debe usar la opción insertar tablas de Word. No se recomiendan tablas hechas con la opción de insertar líneas.
- * Fotografías y gráficos a color son aceptadas para la versión digital, sin embargo en la versión impresa de la revista se utilizará la impresión en escala de grises. Además se recomienda verificar la calidad de la figura reduciéndola al tamaño de 1 columna de ancho, es decir 8 cm.
- * La Revista de Farmacología de Chile acepta trabajos en español, sin embargo previa autorización del comité editorial se podrán revisar trabajos en inglés o portugués.

iv) Estructura del Artículo:

iv.1) Investigaciones Originales y Comunicaciones Cortas:

Cada una de las secciones del manuscrito debe ser enumerada con números arábigos y cada subdivisión con la nomenclatura (X.1). No se considera en la enumeración el resumen (abstract).

Primera página:

- Título: El título del trabajo debe ser conciso e informativo. No se recomiendan abreviaciones de palabras en el título. Se debe incluir el título del trabajo en inglés.
- Nombre de los autores y Filiación: Se solicita indicar el nombre de cada autor y su apellido. Se acepta incluir la inicial del segundo nombre, aunque no es obligatorio. Al término de cada apellido se solicita colocar un número arábigo en superíndice que relacionará al autor con su respectiva filiación.
- Autor Correspondiente: Se debe indicar claramente al autor correspondiente del trabajo, incluyendo: Nombre, Dirección Postal, Teléfono, Fax y Correo Electrónico.

Segunda página:

- Resumen (Abstract): La extensión máxima del resumen es de 300 palabras y debe describir claramente el propósito de la investigación, los principales resultados y principal conclusión del trabajo. El resumen debe ser escrito en español e inglés.
- Palabras Claves: Se deben incluir palabras claves que permitan identificar los aspectos más importantes del trabajo. No incluir más de 10 palabras claves. Las palabras claves deben ser escritas en español e inglés.

Tercera y más páginas:

- Introducción: La introducción al tema a discutir en el trabajo no debe tener una extensión superior a las 750 palabras.
- Materiales y Métodos: Se debe detallar claramente todos los materiales y metodologías utilizadas en el desarrollo del trabajo. Además se debe explicitar en consentimiento bioético de la institución donde fue realizada la investigación. Los trabajos realizados en humanos deben incluir el apego experimental a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, considerando consentiendo informado y aprobación de comité de ética.
- Resultados: Se debe incluir en detalle los principales resultados obtenidos, con sus respectivos análisis estadísticos. No se aceptarán trabajos para publicar que no tengan un adecuado tratamiento estadístico. La expresión gráfica de resultados puede ser realizada a través

de gráficos de 1 columna de ancho (8 cm) o agrupaciones de gráficos con un ancho máximo de dos columnas (16 cm). También se pueden incluir tablas que detallen resultados relevantes para el trabajo, incluyendo número de casos y valor de la significancia *p*.

- **Discusión de los Resultados:** La discusión de resultados debe ser objetiva y se debe evitar una excesiva discusión bibliográfica que reste valor a los resultados presentados en el manuscrito. Es recomendado una conclusión final que indique las proyecciones de la investigación.
- **Agradecimientos:** Se pueden incluir las fuentes de financiamiento que permitieron el desarrollo del trabajo, indicando claramente a que autor corresponde la fuente de financiamiento. También se pueden incluir agradecimientos a personas que prestaron ayuda técnica o de revisión del manuscrito. En esta sección se debe declarar si existió conflicto de interés. En caso de no haber conflicto de interés se debe mencionar esta situación. Se recomienda consultar la siguiente dirección URL <http://zl.elsevier.es/es/revista/neurologia-295/conflicto-intereses-publicaciones-cientificas-90101004-editorial-2012> para aclarar en concepto y situaciones de conflicto de interés.
- **Referencias:** En el texto se deben citar las referencias con el apellido del primer autor, sus iniciales y el año de la publicación. En la sección de referencias se deben ordenar las mismas por orden alfabético. Se recomienda utilizar algún programa de manejo de referencias como EndNote con el formato de referencias de Journal of Neurochemistry.

Ejemplos:

Semenova M. M., Maki-Hokkonen A. M., Cao J., Komarovski V., Forsberg K. M., Koistinaho M., Coffey E. T. and Courtney M. J. (2007) Rho mediates calcium-dependent activation of p38alpha and subsequent excitotoxic cell death. *Nat. Neurosci.* 10, 436-443.

La abreviación de los títulos de las revistas debe de acuerdo a el listado de revistas indexadas en *Index Medicus* (Superintendent of Documents, US Government Printing Office, Washington, DC 20402, USA, DHEW Publication No. 95-267). Ejemplo: *Acta Neurol. Scand.*, *Acta Physiol. Scand.*, *Anal. Biochem.*, *Arch. Biochem. Biophys.*, *Biochem. J.*, *Biochem. Pharmacol.*, *Biochim. Biophys. Acta Biol. Chem.*, *Hoppe Seyler Br. J. Pharmacol.*, *Eur. J. Pharmacol.*, *Experientia J. Biol. Chem.*, *J. Cell Biol.*, *J. Mol. Biol.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, *J. Physiol. (Lond.) Mol. Pharmacol.*, *Nature Proc.*, *Natl Acad. Sci. USA Proc.*, *Soc. Exp. Biol. Med.*, *Science*

iv.2) Revisiones:

Las revisiones de unidades temáticas serán solicitadas por el editor en jefe o por el co-editor, sin embargo para aquellas unidades temáticas específicas oficiara como co-editor algún miembro del comité editorial que sea especialista en el tema

Primera página:

- **Título:** El título del trabajo debe ser conciso e informativo. No se recomiendan abreviaciones de palabras en el título. Se debe incluir el título del trabajo en inglés.
- **Nombre de los autores y Filiación:** Se solicita indicar el nombre de cada autor y su apellido. Se acepta incluir la inicial del segundo nombre, aunque no es obligatorio. Al término de cada apellido se solicita colocar un número arábigo en superíndice que relacionará al autor con su respectiva filiación.
- **Autor Correspondiente:** Se debe indicar claramente al autor correspondiente del trabajo, incluyendo: Nombre, Dirección Postal, Teléfono, Fax y Correo Electrónico.

Segunda página:

- **Resumen (Abstract):** La extensión máxima del resumen es de 300 palabras y debe describir claramente el propósito de la investigación, los principales resultados y principal conclusión del trabajo.
- **Palabras Claves:** Se deben incluir palabras claves que permitan identificar los aspectos más importantes del trabajo. No incluir más de 10 palabras claves.

Tercera y más páginas:

- **Introducción:** La introducción al tema a discutir en el trabajo no debe tener una extensión superior a las 750 palabras.
- **Temas a Desarrollar:** Por cada tema que se pretenda desarrollar se debe entregar una visión objetiva que destaque los avances más importantes en la investigación científica. Se pueden desarrollar subtemas, destacando claramente a que unidad temática corresponde. Se recomienda si se revisa algún procedimiento experimental mencionar las ventajas y desventajas de su aplicación. Es recomendado una conclusión final que integre la información entregada en la revisión.
- **Agradecimientos:** Se pueden incluir las fuentes de financiamiento que permitieron el desarrollo del trabajo, indicando claramente a que autor corresponde la fuente de financiamiento. También se pueden incluir agradecimientos a personas que prestaron ayuda técnica o de revisión del manuscrito. En esta sección se debe declarar si existió conflicto de interés. En caso de no haber conflicto de interés se debe mencionar esta situación. Se recomienda consultar la siguiente dirección URL <http://zl.elsevier.es/es/revista/neurologia-295/conflicto-intereses-publicaciones-cientificas-90101004-editorial-2012> para aclarar en concepto y situaciones de conflicto de interés.
- **Referencias:** En el texto se deben citar las referencias con el apellido del primer autor, sus iniciales y el año de la publicación. En la sección de referencias se deben ordenar las mismas por orden alfabético. Se recomienda utilizar algún programa de manejo de referencias como EndNote con el formato de referencias de Journal of Neurochemistry.

Ejemplos:

Semenova M. M., Maki-Hokkonen A. M., Cao J., Komarovski V., Forsberg K. M., Koistinaho M., Coffey E. T. and Courtney M. J. (2007) Rho mediates calcium-dependent activation of p38alpha and subsequent excitotoxic cell death. *Nat. Neurosci.* 10, 436-443.

La abreviación de los títulos de las revistas debe de acuerdo a el listado de revistas indexadas en *Index Medicus* (Superintendent of Documents, US Government Printing Office, Washington, DC 20402, USA, DHEW Publication No. 95-267). Ejemplo: *Acta Neurol. Scand. Acta Physiol. Scand. Anal. Biochem. Arch. Biochem. Biophys. Biochem. J. Biochem. Pharmacol. Biochim. Biophys. Acta Biol. Chem. Hoppe Seyler Br. J. Pharmacol. Eur. J. Pharmacol. Experientia J. Biol. Chem. J. Cell Biol. J. Mol. Biol. J. Pharmacol. Exp. Ther. J. Physiol. (Lond.) Mol. Pharmacol. Nature Proc. Natl Acad. Sci. USA Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Science*

Leyendas para las Figuras

Los títulos y leyendas de las Figuras deben presentarse en forma clara y corta. Se debe identificar y explicar todo símbolo, como flecha, número o letra que haya empleado para señalar alguna parte de las ilustraciones. En la reproducción de preparaciones microscópicas, explícite la ampliación y los métodos de tinción empleados.

Unidades de Medida y Nomenclaturas.

Use unidades correspondientes al sistema métrico decimal. Las abreviaturas deben ser definidas la primera vez que aparecen en el texto. El listado de abreviaturas debe ser de acuerdo a la siguiente publicación *Biochem. J.* (1978) 169, 1-27. Al finalizar este instructivo se mencionan las abreviaturas que no deberían ser definidas (el listado esta en idioma inglés).

La nomenclatura que se refiere a drogas y sustancias químicas no terapéuticas deben nombrarse de acuerdo a la nomenclatura IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry). Mientras que para fármacos solo se acepta el nombre genérico INN (DCI). Respecto a los nombres de fantasía solo pueden ser nombrados entre paréntesis con el signo ® siempre que esté registrada la patente y que no exista un conflicto de interés evidente con el laboratorio fabricante del fármaco.

Publicación de Artículos:

- Los artículos originales de investigación o de revisión serán evaluados por un comité especializado. Sin embargo para aquellos trabajos de revisión agrupados por unidades temáticas específicas, el editor en jefe de la revista y el co-editor del número, antes de aceptar los manuscritos revisarán que se cumplan a cabalidad las instrucciones antes detalladas.
- Los artículos originales de investigación que no se agrupen en unidades temáticas específicas y que sean aceptados para publicación, serán publicados en el volumen y número del congreso anual de la Sociedad de Farmacología de Chile. La fecha aproximada de publicación será comunicada a los autores con suficiente antelación.
- Respecto a la revisión de artículos originales los revisores enviarán al Editor en Jefe, los cambios propuestos, sus opiniones, sus proposiciones, rechazos, etcétera, las cuales serán comunicadas a los autores con absoluta confidencia.
- Las publicaciones de artículos originales tendrán un costo de UF 0,3 por página que servirán para la manutención de la Revista.

Abreviaciones Permitidas sin necesidad de definición en el texto:

ADP, CDP, GDP, IDP, UDP, 5(pyro)-diphosphates of adenosine, cytidine, guanosine, inosine, and uridine AMP, etc.-5-phosphates of adenosine, etc. ANOVA, analysis of variance ATP, etc.-5'(pyro)-triphosphates of adenosine, etc. ATPase, adenosine triphosphatase bp, base pair Ci, curie CoA and acyl-CoA-coenzyme A and its acyl derivatives (e.g., acetyl-CoA) cpm, counts per minute CNS, central nervous system CSF, cerebrospinal fluid Cyclic AMP, 3,5-cyclic adenosine monophosphate Cyclic GMP-3,5-cyclic guanosine monophosphate DNA, deoxyribonucleic acid DNase, deoxyribonuclease DOPA, 3,4-dihydroxyphenylalanine dpm, dps-disintegrations per minute, disintegrations per second EDTA, ethylene-diaminetetraacetate EEG, electroencephalogram EGTA, ethyleneglycol bis(aminoethylether)tetraacetate ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay FAD, FADH₂, flavin-adenine dinucleotide and its reduced form FMN, flavin mononucleotide g, average gravity GABA, gamma-aminobutyric acid (not Gaba) GLC, gas-liquid chromatography GSSG, GSH, glutathione, oxidized and reduced forms h, hour HEPES, N-2-hydroxyethylpiperazine-N-2-ethanesulfonic acid HPLC, high performance liquid chromatography Ig, immunoglobulin IR, infrared kb, kilobase kDa, kilodalton μ m, micron min, minute MPP⁺, 1-methyl-4-phenylpyridinium MPTP, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine NAD⁺, NADH-oxidized and reduced forms of nicotin-amide-adenine dinucleotide NADP⁺, NADPH-oxidized and reduced forms of nicotin-amide-adenine dinucleotide phosphate NAD, NADP may be used when the oxidation state need not be indicated NMDA, N-methyl-D-aspartate NMN, nicotinamide mononucleotide NMR, nuclear magnetic resonance PCR, polymerase chain reaction Pi, orthophosphate (inorganic) PNS, peripheral nervous system PPI, pyrophosphate (inorganic) rpm, revolutions per minute RNA, ribonucleic acid RNase, ribonuclease RT, reverse transcription s, second SEM, standard error of mean SD, standard deviation TLC, thin-layer chromatography Tris, 2-amino-2-hydroxymethylpropane-1,3-diol UV, ultraviolet