

Revista de

# Farmacología de Chile

Órgano oficial de la Sociedad de Farmacología de Chile • <http://www.sofarchi.cl>

Volumen 10, Número 1

ISSN N° 0718-8811

Año 2017

## “Suplemento Congreso SOFARCHI”

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- **FARMACOVIGILANCIA**  
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA, DEPARTAMENTO MÉDICO, ROCHE CHILE
- **POTENCIAL USO DE DEFEROXAMINA EN LA DISMINUCIÓN DEL TAMAÑO DEL INFARTO EN PACIENTES SOMETIDOS A ANGIOPLASTIA CORONARIA.**  
IGNACIO ROJAS, FELIPE GÁRATE Y RAMÓN RODRIGO
- **FRECUENCIA DE VARIANTES ALÉLICAS CYP2C9\*2 Y CYP2C9\*3 Y SU ASOCIACIÓN CON REACCIONES ADVERSAS A FENITOÍNA EN PACIENTES DEL CENTRO DE ALTA ESPECIALIDAD “DR. RAFAEL LUCIO” DE XALAPA, VERACRUZ, MEXICO.**  
JUANA RAMÍREZ AGUILERA, ALBERTO A. MALDONADO LÓPEZ, JOSÉ LOCIA ESPINOZA, EZRI CRUZ PÉREZ, MARÍA E. LÓPEZ REYES, LUZ I. PASCUAL MATHEY, CLARA E. YERENA AGUILAR.

### SUPLEMENTO XXXIX CONGRESO ANUAL DE LA SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA DE CHILE

- CONFERENCIAS
- SIMPOSIOS
- COMUNICACIONES ORALES
- COMUNICACIONES EN PANELES

## 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. Pablo Jara Picas**, Co-Editor (Volumenes Especiales)  
(Universidad de Santiago 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 (Reviews)  
(Universidad de Valparaíso, Chile)  
**Dra. Gabriela Díaz-Véliz**, Psicofarmacología  
(Universidad de Chile, 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 Vivallo**, Neurofarmacología  
(P. Universidad Católica de Valparaíso, Chile)

### Evaluadores Asociados:

Dr. Hugo F. Miranda  
Dra. María Eugenia Letelier  
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. Gonzalo Cruz  
Dr. Sergio Lavandero

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](mailto:consultas.sofarchi@gmail.com); [farmacologia@med.uchile.cl](mailto: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](mailto:ramon.sotomayor@uv.cl)

**EDITORIAL VOLUMEN CONGRESO ANUAL SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA DE CHILE**

**Ramón Sotomayor-Zárate, Ph.D.**

Editor en Jefe

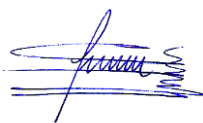
Past-President Sociedad de Farmacología de Chile

Universidad de Valparaíso

Este nuevo número de la Revista de Farmacología de Chile se presenta con 3 trabajos originales provenientes de Chile y desde México, poniendo a disposición de nuestros lectores artículos de alto interés. El primer artículo de este número corresponde a un comentario sobre la farmacovigilancia realizado por Laboratorios Roche Chile, donde se detalla la importancia de notificar eventos adversos asociados al uso de medicamentos y el rol de los laboratorios farmacéuticos frente a esta actividad. El segundo artículo corresponde a una revisión en la temática de la farmacología cardiovascular, y entrega evidencia sobre el uso de un quelante de hierro (Deferoxamina) en el tratamiento de la angioplastia coronaria. El tercer artículo de este número proviene desde México, en el ámbito de la farmacogenética, detalla las reacciones adversas al uso de fenitoína en pacientes con variantes alélicas del citocromo P450 2C9. Sin duda, estos trabajos originales de destacados investigadores chilenos y mexicanos, son de extraordinaria calidad y representan un aporte para la farmacología clínica de nuestro país.

Respecto a nuestra Revista de Farmacología de Chile, durante este año cumplimos una década de vida y a través de todos estos años hemos realizado un gran esfuerzo colaborativo que se ha materializado en la publicación de 91 artículos originales. Sin embargo, a pesar que nuestra revista se incorporó el año 2014 al directorio y catálogo Latindex, lo que significó un gran avance para nuestra gestión editorial, aún no hemos podido subir al número de artículos publicados anualmente para incorporarnos al catálogo SciELO. Por esta razón, invito nuevamente a académicos, investigadores, profesionales y estudiantes nacionales e internacionales interesados en la farmacología para que nos envíen artículos para incorporarlos en el primer número del año 2018. De igual manera, invitamos 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 2017 VOLUMEN 10 NÚMERO 1**

### **ARTÍCULOS ORIGINALES**

- **FARMACOVIGILANCIA**  
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA, DEPARTAMENTO MÉDICO, ROCHE CHILE
- **POTENCIAL USO DE DEFEROXAMINA EN LA DISMINUCIÓN DEL TAMAÑO DEL INFARTO EN PACIENTES SOMETIDOS A ANGIOPLASTIA CORONARIA.**  
IGNACIO ROJAS, FELIPE GÁRATE Y RAMÓN RODRIGO
- **FRECUENCIA DE VARIANTES ALÉLICAS CYP2C9\*2 Y CYP2C9\*3 Y SU ASOCIACIÓN CON REACCIONES ADVERSAS A FENITOÍNA EN PACIENTES DEL CENTRO DE ALTA ESPECIALIDAD “DR. RAFAEL LUCIO” DE XALAPA, VERACRUZ, MEXICO.**  
JUANA RAMÍREZ AGUILERA, ALBERTO A. MALDONADO LÓPEZ, JOSÉ LOCIA ESPINOZA, EZRI CRUZ PÉREZ, MARÍA E. LÓPEZ REYES, LUZ I. PASCUAL MATHEY, CLARA E. YERENA AGUILAR.

### **SUPLEMENTO XXXIX CONGRESO ANUAL DE LA SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA DE CHILE**

#### **CONFERENCIAS INTERNACIONALES**

- **DR. SÖDERPALM, B.**, ADDICTION BIOLOGY UNIT, DEPARTMENT OF PSYCHIATRY AND NEUROCHEMISTRY, INSTITUTE OF NEUROSCIENCE AND PHYSIOLOGY, THE SAHLGRENSKA ACADEMY AT THE UNIVERSITY OF GOTHENBURG, GOTHENBURG, SWEDEN.
- **DR. BORGES, K.**, DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY, SCHOOL OF BIOMEDICAL SCIENCES, THE UNIVERSITY OF QUEENSLAND, ST. LUCIA, QUEENSLAND, AUSTRALIA.
- **DR. TORRES, G.E.**, DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, UNIVERSITY OF FLORIDA COLLEGE OF MEDICINE, GAINESVILLE, FL, USA.
- **DR. BIENENSTOCK, J.**, DEPARTMENT OF PATHOLOGY AND MOLECULAR MEDICINE, MCMASTER UNIVERSITY, HAMILTON, CANADA. MCMASTER BRAIN-BODY INSTITUTE AT ST JOSEPH'S HEALTHCARE HAMILTON, CANADA.
- **DR. ISABEL BERMÚDEZ**, DEPARTMENT OF BIOLOGICAL & MEDICAL SCIENCES, FACULTY OF HEALTH & LIFE SCIENCES, OXFORD BROOKES UNIVERSITY, OXFORD, UK.

#### **SIMPOSIOS**

- **SIMPOSIO 1 NEUROPSICOFARMACOLOGÍA:** “UPDATES ON NEUROBIOLOGICAL DETERMINANTS FOR ALCOHOLISM”.

- **SIMPOSIO 2 FARMACOLOGÍA DE PRODUCTOS NATURALES:** “EFFECTS OF NATURAL ANTIOXIDANTS, BEYOND THEIR ANTIOXIDANT PROPERTIES IN METABOLIC IMPAIRMENTS”.
- **SIMPOSIO 3:** “MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS”
- **SIMPOSIO 4 NEUROFARMACOLOGÍA:** “IMPACT OF NUTRITIONAL IMBALANCES ON BRAIN FUNCTION AS REVEALED BY PHARMACOLOGICAL MANIPULATIONS: FACTS AND HYPOTHESES”.
- **SIMPOSIO 5 PROGRAMA DOCTORADO EN FARMACOLOGÍA Y FISIOLÓGIA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID - UNIVERSIDAD DE VALENCIA. ESPAÑA:** “FISIOFARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR”.
- **SIMPOSIO 6 FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR:** “FUNCIÓN VASCULAR: MECANISMOS DE REGULACIÓN Y NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS”.
- **SIMPOSIO 7 FARMACOLOGÍA GASTROINTESTINAL:** “NEURO-IMMUNE INTERACTIONS IN THE BRAIN GUT AXIS”.
- **SIMPOSIO 8 FARMACOLOGÍA ANTIBACTERIANA:** “SUPERBACTERIAS RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS: ¿EN QUÉ ESTAMOS? ¿EXISTEN NUEVAS ALTERNATIVAS DE CONTROL DE PATÓGENOS”.
- **SIMPOSIO 9 ESTUDIANTES DEL DOCTORADO EN FARMACOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE CHILE:** “FUNCIONES NEURONALES Y NO-NEURONALES DE LA ACETILCOLINA EN TEJIDOS NEURO-ENDOCRINOS”.
- **SIMPOSIO 10 QUÍMICA-MÉDICA:** “NEW ADVANCES IN DRUG DISCOVERY”.

#### **COMUNICACIONES ORALES**

- **SESIÓN:** POSTULACIONES A INCORPORACIÓN SOFARCHI
- **SESIÓN:** COMUNICACIONES ORALES GENERALES

#### **COMUNICACIONES EN PANELES**

## COMENTARIO FARMACOVIGILANCIA

### FARMACOVIGILANCIA

*Unidad de Farmacovigilancia, Departamento Médico, Roche Chile*

La OMS define farmacovigilancia como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos<sup>1</sup>.

La vigilancia del perfil de seguridad de los productos farmacéuticos permite mejorar la atención y seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicamentos, mejorar la salud pública a través de información de seguridad importante y actualizada a los profesionales de la salud, contribuir a la evaluación de los beneficios, los daños, la eficacia y el riesgo de los medicamentos, fomentar su uso seguro, racional y más eficaz (incluido el costo-efectivo) además de cumplir con los requisitos regulatorios de cada país<sup>2</sup>.

Para poder informar un evento adverso, primero es necesario ser capaz de reconocerlos. Un evento adverso es cualquier ocurrencia médica perjudicial en un paciente o sujeto de investigación clínica que toma un medicamento y que no necesariamente tiene una relación causal con el tratamiento.

Un evento adverso puede, por lo tanto, ser cualquier signo involuntario y desfavorable (incluido un resultado de laboratorio anormal) síntoma, o enfermedad, asociado temporalmente al uso de un medicamento, se considere o no relacionado con el medicamento.

Existe una relación compleja y vital entre todos los actores en la práctica de la farmacovigilancia. La colaboración y los compromisos sostenidos son vitales para que los retos futuros en farmacovigilancia sean satisfechos y la disciplina continúe desarrollándose y prosperando. Estos actores deben anticipar, comprender y responder a las demandas y expectativas continuamente crecientes del sistema público, administradores de salud y profesionales de la salud, los cuales están obligados a reportar toda sospecha de reacción adversa a medicamentos que tengan conocimiento<sup>3</sup>.

Es por esto que con el propósito de fortalecer la vigilancia en materia de medicamentos, establecer a quiénes les corresponde participar de las actividades relacionadas a la Farmacovigilancia y cuáles son las acciones que ellos deben realizar, el Ministerio de Salud aprobó la Norma General Técnica N° 140 sobre el Sistema Nacional de Farmacovigilancia

de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, en donde se establece que es una actividad compartida por las autoridades competentes, los titulares de registros sanitarios de medicamentos, los profesionales de la salud, las instituciones prestadoras de servicios sanitarios, tanto públicas como privadas, y la población en general<sup>4</sup>.

Todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos se deben hacer a través de uno de los dos sistemas establecidos en Chile para realizar la notificación al Centro Nacional de Farmacovigilancia, los cuales son: el Sistema de Notificación Manual y el Sistema de Notificación en Línea. Independientemente de la vía que se utilice, es importante tener en cuenta que cada caso individual debe ser notificado solo una vez.

En ambos casos, se debe notificar las sospechas de RAM, que involucren a todos los medicamentos incluyendo vacunas, productos biológicos, biotecnológicos, radiofármacos, fitofármacos, productos homeopáticos y gases medicinales. Se deberá notificar toda sospecha de RAM de la que se tome conocimiento, dando prioridad a las reacciones adversas graves o inesperadas y a todas aquellas de medicamentos de reciente comercialización en el país.

Todas las notificaciones de sospechas de RAM, deben contar como mínimo con los siguientes datos: Paciente individualizable, identificación del medicamento sospechoso y la fecha de inicio y término de su administración, descripción de la sospecha de la RAM, y su fecha de inicio además de la información del notificador<sup>5</sup>. Así mismo, la farmacovigilancia de medicamentos biotecnológicos deberá realizarse de conformidad con lo señalado en el DS 3/10 y Norma técnica 140/12, para lo cual deberá enfatizarse la identificación del medicamento biotecnológico, refiriéndose específicamente a su fabricante, país de origen, a la denominación internacional (DCI), denominación con la que se comercializa el producto (marca comercial) y al número de lote<sup>6</sup>.

Para complementar lo anteriormente expuesto, un sistema de farmacovigilancia robusto permitirá coordinar los esfuerzos de los distintos actores involucrados en este proceso, a fin de contribuir en el propósito de asegurar la disponibilidad de medicamentos seguros y eficaces para la población chilena.

**Correspondencia a:** Diana Sosa, Health Economics Manager, Market Access & Corporate Affairs, Roche Chile Ltda. Dirección: Av. Cerro El Plomo N° 5630, Edificio Las Artes - Piso 12, Las Condes, Santiago, Chile. Teléfonos: + 56 (2) 2441 3389 ; +56 (9) 81566223

#### REFERENCIAS:

1. Organización Mundial de la Salud OMS. [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=7895&Itemid=39718&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7895&Itemid=39718&lang=es)
2. Effective communications in Pharmacovigilance. The Erice Report. International Conference on Developing Effective Communications in Pharmacovigilance, Erice, Sicily, 24-27 September 1997, at which a policy statement was drawn up known as The Erice Declaration
3. Decreto Supremo 3/10. Aprueba reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano. <http://www.ispch.cl/sites/default/files/ctools/Decreto%20Supremo%20N%C2%B03%20-%20Versi%C3%B3n%2028-09-2014.pdf>
4. Norma General Técnica N° 140 sobre el Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano. [http://www.ispch.cl/sites/default/files/u53/normatecnica\\_140.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/u53/normatecnica_140.pdf)
5. Instructivo para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos 2015. [http://www.ispch.cl/sites/default/files/INSTRUCTIVO\\_PARA\\_LA\\_NOTIFICACION\\_DE\\_SOSPECHAS\\_DE\\_REACCIONES\\_ADVERSAS\\_A\\_MEDICAMENTOS\\_2014.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/INSTRUCTIVO_PARA_LA_NOTIFICACION_DE_SOSPECHAS_DE_REACCIONES_ADVERSAS_A_MEDICAMENTOS_2014.pdf)
6. Norma Técnica 170. Sobre registro sanitario de productos biotecnológicos derivados de técnicas ADN recombinantes. <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Norma%20Biotecnologicos.pdf>



**ARTICULO DE REVISIÓN**

**POTENCIAL USO DE DEFEROXAMINA EN LA DISMINUCIÓN DEL TAMAÑO DEL INFARTO EN PACIENTES  
SOMETIDOS A ANGIOPLASTIA CORONARIA.**

(Potential use of deferoxamine in reducing infarct size in patients subjected to coronary angioplasty).

**Ignacio Rojas<sup>1</sup>, Felipe Gárate<sup>1</sup> y Ramón Rodrigo<sup>2,\*</sup>**

<sup>1</sup>Estudiante de la carrera de medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

**RESUMEN**

El infarto agudo de miocardio es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Tratamientos como la angioplastia o la trombolisis han mejorado los pronósticos clínicos en los pacientes. Sin embargo, la ocurrencia de isquemia seguida de reperfusión involucrada en estos procedimientos provoca daño al tejido debido al aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), moléculas altamente reactivas. Estas moléculas pueden atacar a lípidos, ADN y proteínas, causando daño celular directo o indirecto. Estudios de infarto agudo de miocardio en modelos animales indican que el daño por reperfusión da cuenta de hasta un 50% del área del tejido comprometido, daño que podría prevenirse. A pesar de que una serie de estrategias se han dirigido a mejorar este tipo de daño, hasta la fecha los efectos beneficiosos observados en los ensayos clínicos han sido decepcionantes. Debido a que la isquemia-reperfusión altera la homeostasis intracelular del hierro y se eleva el hierro libre, el uso de quelantes podría ser una estrategia adecuada para la cardioprotección. En esta revisión se proporcionan las bases fisiopatológicas de una terapia basada en el uso de deferoxamina, un quelante de hierro que actúa contra el daño oxidativo sobre el tejido miocárdico.

**Palabras Claves:** Isquemia, daño por reperfusión, especies reactivas de oxígeno, estrés oxidativo, hierro, quelantes, deferoxamina.

Rev. Farmacol. Chile (2017) 10 (1) 8-14

Recibido 20-03-2017; Revisado 13-04-2017; Aceptado 15-04-2017

**1) INTRODUCCIÓN**

La isquemia cardiaca se encuentra involucrada en un total de 7.25 millones de muertes a nivel mundial, según datos de la Organización Mundial de la Salud, con una proyección de 9.25 millones de muertes para el año 2030. Así, en Chile en el año 2001 el 27% de las defunciones totales fueron atribuibles a una causa cardiovascular. El infarto agudo al miocardio y la enfermedad isquémica crónica del corazón representaron el 33% de estas, según la Base de Datos de Mortalidad al 2001 del Ministerio de Salud de Chile.

El infarto agudo de miocardio es definido como la muerte de tejido miocárdico por isquemia repentina lo que en un contexto clínico, usualmente es debido a una obstrucción trombótica de vasos coronarios producto de una ruptura de placa vulnerable (Frangogiannis, 2015). La isquemia así producida es causa de importantes perturbaciones iónicas y metabólicas en el tejido miocárdico comprometido. Como consecuencia, se provoca una depresión rápida de la función sistólica, lo que puede asociarse a alteración de las funciones

mitocondriales, generando muerte celular por necrosis y apoptosis en la zona afectada.

En general el tratamiento va orientado a restablecer el flujo de sangre en las zonas afectadas por la oclusión del lumen arterial, mediante una trombolisis o una angioplastia. No obstante, paradójicamente esta intervención genera daño en el cardiomiocito cuando se reperfunde el tejido. Es decir, se le suministra nuevamente oxígeno a un tejido que previamente pasó por un estado metabólico anaeróbico (isquemia-reperfusión), lo que genera incremento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y por consiguiente, estrés oxidativo (Maxwell, 1997), el que ocurre cuando hay un desbalance entre la generación de ERO y el sistema de defensa antioxidante, en favor del primero (Hissin et al., 1976). Estudios en modelos animales de infarto agudo de miocardio, nos sugieren que la reperfusión genera un daño que da cuenta de hasta un 50% del área total comprometida (Yellon & Hausenloy, 2007).

**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](mailto:rrodrigo@med.uchile.cl)

Resulta razonable suponer que debido al papel del estrés oxidativo en el daño del infarto, los antioxidantes podrían proteger al corazón. Sin embargo, a pesar de que se han diseñado abundantes estrategias basadas en este paradigma, los resultados han sido desalentadores hasta la fecha (Rodrigo et al., 2013A). Así, los ensayos clínicos diseñados para estudiar la cardioprotección por la administración a largo plazo de estas sustancias no han podido demostrar efectos beneficiosos (Cook et al., 2007, De Gaetano et al 2001, Juránek & Bezek, 2005, Sesso et al., 2008, Stephens et al., 1996, Yusuf et al., 2000).

Probablemente la falta de eficacia de los antioxidantes en reducir el tamaño del infarto, se podría explicar, entre otros factores, debido a que no se ha considerado el efecto que podría tener un cambio en la homeostasis del hierro (Fe) intracelular. La generación del radical libre hidroxilo se cataliza por la presencia de Fe libre a través de las reacciones de Fenton y de Haber-Weiss, formándose así este radical libre que es la ERO más reactiva y dañina para la integridad celular (Toro & Rodrigo, 2009).

Dentro de los siguientes párrafos se describen factores que pueden estar relacionados con el estrés oxidativo para dar cuenta del daño morfológico y funcional del tejido miocárdico de pacientes que, habiendo sufrido un infarto agudo de miocardio, han sido sometidos a un procedimiento de angioplastia, con lo cual se configura un evento de isquemia-reperusión. En este contexto se pone especial énfasis en el papel de la participación del Fe como sustrato pro-oxidante, constituyendo un potencial blanco terapéutico basado en la acción de compuestos quelantes.

## 2) FISIOPATOLOGÍA DEL INFARTO.

La isquemia del tejido miocárdico genera el cese repentino de la fosforilación oxidativa, por lo que los cardiomiocitos afectados usan vías alternativas para generar ATP (Frangogiannis, 2015). Así, la glicólisis anaeróbica comienza a ser la fuente principal de generación de este sustrato energético (Kubler et al., 1970), lo que resulta en una rápida acumulación de ácido láctico en el tejido involucrado, llevando a una disminución del pH intracelular. Debido a la falta de perfusión del tejido miocárdico, el sustrato para la glicólisis anaeróbica proviene de las reservas de glicógeno intracelular, producción que no puede reemplazar a la capacidad de la generación por fosforilación oxidativa. En consecuencia, disminuyen rápidamente las concentraciones de ATP y aumentan las de ADP (Frangogiannis, 2015).

La isquemia se asocia con un flujo neto de  $K^+$  desde el compartimento intracelular hacia el extracelular, generando una disminución del potencial de acción (Kleber

et al., 1983), llevando a una menor excitabilidad y bloqueo de conducción (Frangogiannis, 2015).

La acidificación del pH intracelular aumenta el influjo de  $Na^+$  a través del intercambiador de  $Na^+/H^+$ , mientras que la falta de ATP disminuye el eflujo de  $Na^+$  a través de la bomba  $Na^+/K^+$  ATPasa, generando un acúmulo de  $Na^+$  a nivel intracelular, que activa el intercambiador  $Na^+/Ca^{+2}$  causando una sobrecarga de  $Ca^{+2}$  intracelular (Avkiran et al., 2002), debido a que además el transportador SERCA (sarco/endoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase) del retículo sarcoplásmico es incapaz de disminuir este exceso de  $Ca^{+2}$  citosólico por la falta de ATP (Rossi et al., 2006). Estos niveles de  $Ca^{+2}$  inducen una hipercontractura de los cardiomiocitos (Luna-Ortiz et al., 2011). Además, el  $Ca^{+2}$  entra a la mitocondria, desencadenando la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP) ubicado en la membrana mitocondrial interna, evento que desencadena el proceso de necrosis. Esta apertura de mPTP genera una abrupta pérdida del potencial de membrana mitocondrial y un flujo de agua hacia la matriz mitocondrial que provoca una tumefacción de este organelo, que si se produce de manera descontrolada, puede generar la ruptura de la membrana (Frangogiannis, 2015). Se ha sugerido que durante la isquemia hay un predominio de muerte celular por necrosis en los cardiomiocitos, mientras que durante la reperusión pueden activarse potentes vías proapoptóticas, debido a que se liberan apoptógenos mitocondriales como el citocromo c (Gottlieb et al., 1994, Gottlieb et al., 2011).

## 3) SISTEMA DE DEFENSA ANTIOXIDANTE.

El estrés oxidativo está involucrado en la fisiopatología de numerosas enfermedades y puede relacionarse con una menor actividad del sistema de defensa antioxidante en el cuerpo (Juránek & Bezek, 2005). Las ERO son moléculas altamente reactivas que pueden atacar a biomoléculas tales como lípidos, ADN y proteínas (Rodrigo, 2009), causando directamente daño celular, o actuar indirectamente como intermediarios en diversas vías de señalización celular (Rodrigo et al., 2013A). Altos niveles de ERO pueden inducir inflamación, apoptosis y necrosis, efectos que son parcialmente regulados por la activación de factor de transcripción nuclear  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) (Rodrigo et al., 2013B).

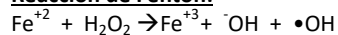
El sistema de defensa antioxidante está formado por componentes enzimáticos tales como glutatión peroxidasa (GSH-Px), superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT), y no enzimáticos tales como, ácido ascórbico (vitamina C),  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E), glutatión reducido (GSH), coenzima Q10, cisteína, carotenoides, flavonoides, polifenoles, entre otros (Rodrigo et al., 2013B; Venardos et al., 2007).

Durante el proceso de isquemia hay un déficit de la primera barrera del sistema antioxidante que está constituida principalmente por los componentes enzimáticos, debido a pérdida de su función y a su liberación al medio extracelular (Rodrigo et al., 2013A). Por otra parte, estudios experimentales han establecido que la reperfusión del miocardio isquémico conduce a un dramático aumento de las ERO, causando injuria en el tejido cardiaco (Zweier, 1988). De esta manera, a medida que se restaura el flujo de sangre, los niveles de oxigenación del tejido incrementan y se produce un estallido de ERO (Maxwell, 1997). El incremento en la producción de ERO es debido principalmente a la activación de la xantina oxidasa en células endoteliales, reacciones en la cadena transportadora de electrones de la mitocondria en cardiomiocitos, por activación de la NADPH oxidasa en células inflamatorias (Duilio et al., 2001), y además el desacoplamiento de la óxido nítrico sintasa endotelial, transformándose en una fuente de radical anión superóxido (Rodrigo, 2009).

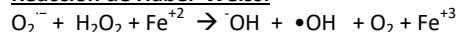
#### 4) PAPEL DEL HIERRO COMO SUSTRATO PRO-OXIDANTE.

El Fe es un elemento de transición que juega un papel importante en un amplio rango de funciones del organismo, tales como la formación de hemoglobina en los eritrocitos para el transporte de oxígeno a los tejidos (Guo et al., 2016), además es un constituyente de hemoproteínas, proteínas Fe-S y de otros grupos prostéticos que son esenciales para las funciones celulares. El Fe es el más potente catalizador de estrés oxidativo, esto debido a que en presencia de anión superóxido ( $O_2^{\cdot -}$ ) y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) como sustratos en las reacciones de Fenton y de Haber-Weiss, produce el radical hidroxilo que es altamente reactivo, pudiendo atacar biomoléculas, conduciendo a daño celular y tisular, particularmente si las defensas antioxidantes están disminuidas (Gammella et al., 2015), como es en el caso de los cardiomiocitos sometidos a isquemia-reperfusión.

##### Reacción de Fenton:



##### Reacción de Haber-Weiss:



El cuerpo humano contiene aproximadamente entre 3 a 5 gramos de hierro (Wang & Pantopoulos, 2011), distribuidos de la siguiente forma; la mayor parte como grupo hemo en la hemoglobina de los eritrocitos (>2 g) o como mioglobina en el músculo (300 mg aproximadamente), 600 mg aproximadamente en macrófagos del bazo, hígado y médula osea, 1 g almacenado como ferritina en el parenquimia hepático, 8

mg en otras proteínas y enzimas celulares (Pantopoulos et al., 2012).

La mayor parte del Fe que se necesita para realizar los procesos fisiológicos normales del organismo puede provenir principalmente del metabolismo de la hemoglobina durante la destrucción de los eritrocitos que terminan su ciclo de vida, por macrófagos en el bazo (25 mg/d) y a través de la ingesta por la absorción por medio de enterocitos en el intestino (2mg/d) (Cherayil, 2015).

El transporte de Fe a través de la circulación en el plasma es por medio de su unión a transferrina, cuya capacidad de unión normalmente no está completamente saturada (Garrick, 2011), la cual transporta aproximadamente 3 a 4 mg de Fe en estado estacionario (Pantopoulos et al., 2012). En la célula, existen proteínas reguladoras de Fe (IRP1 y IRP2), que son m-RNA unidos a proteínas, que regulan la síntesis de proteínas involucradas con la absorción de Fe (TfR1 y DMT1), almacenamiento interno de Fe (ferritina), excreción de Fe (ferroportina) y su utilización de acuerdo a sus niveles intracelulares. Este mecanismo regula el balance celular de Fe para mantener los niveles citosólicos del pool de hierro lábíl redox-activo (LIP), lo suficientemente bajo para limitar su toxicidad, pero los niveles necesarios para las necesidades celulares (Pantopoulos et al., 2012; Recalcati et al., 2010). Los niveles de LIP representan aproximadamente entre un 3 a un 5 % de la concentración total de Fe a nivel celular (Pantopoulos et al., 2012).

#### 5) TRANSPORTE Y DISTRIBUCIÓN DE HIERRO.

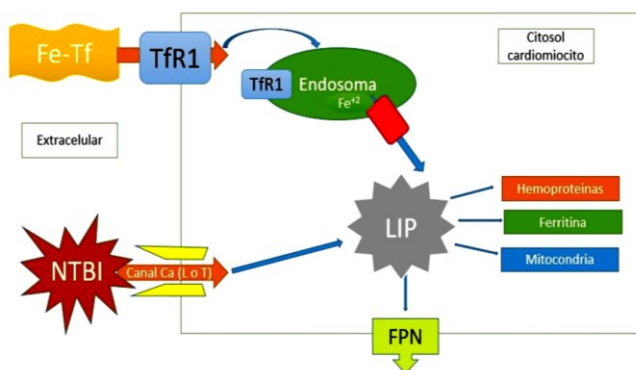
El ingreso de Fe a la célula es principalmente de dos formas: transporte asociado a transferrinas (Tf) y cuando no está asociado a transferrinas (NTBI). Bajo circunstancias fisiológicas, el proceso de circulación en el plasma e ingreso a la célula es predominantemente por Tf, siendo internalizado por un receptor mediado por endocitosis luego de unirse al receptor de transferrinas 1(TfR1) (Lane et al., 2015), cuya expresión regulada controla la absorción de Fe por las células (Frazer et al., 2014). Es por esto que la sobrecarga intracelular de Fe se observa solo cuando la capacidad de unión de Tf con su receptor se ve saturada, y ocurre NTBI (Cabantchik et al., 2014).

El NTBI es reducido por ferrireductasas asociadas a superficie celular o por agentes reductores celulares liberados como el ascorbato (Lane et al., 2015), para luego ingresar al cardiomiocito, transporte que parece ser mediado principalmente por canales de Ca tipo L o tipo T (Murphy et al., 2010, Oudit et al., 2003).

Posteriormente, el Fe puede ser almacenado dentro del citosol como ferritina, permanecer en el citosol como LIP o

puede ser incorporado a las mitocondrias para la síntesis de grupos Fe/S o hemo (Lane et al., 2015). El Fe almacenado como ferritina es una forma redox inactiva, disminuyendo su toxicidad (De Domenico et al., 2009).

Figure 1.



Tipos de transporte de hierro en cardiomiocitos; a) asociado a transferrina(Fe-Tf) mediante la captación por TFR1; b) no asociado a transferrina (NTBI) mediante canales de calcio tipo L o T.

La homeostasis del Fe en el organismo es regulada por la interacción de hepcidina, una hormona peptídica derivada principalmente del hígado (Isodaa et al., 2010), con su receptor, un exportador de Fe denominado ferroportina (FPN) (Hentze et al., 2010). La unión de la hepcidina causa la internalización de la FPN y su posterior degradación, deteniendo el flujo de Fe hacia extracelular. La expresión génica de la hepcidina es controlada principalmente por los niveles de Fe. Cuando los niveles de este último se incrementan en el extracelular, aumenta la expresión de hepcidina, mientras que, cuando los niveles disminuyen, su expresión se ve disminuida (Cherayil, 2015).

La expresión de hepcidina se ve aumentada en procesos infecciosos e inflamatorios (Nicolas et al., 2002), y en estudios en modelos de ratón, han confirmado la relación entre el incremento de la hepcidina regulada en procesos inflamatorios por interleucina-6 (IL-6) (Cherayil, 2015). Además otros estudios han demostrado que la hepcidina se expresa fuertemente en cardiomiocitos sometidos a infarto agudo de miocardio (Isoda et al., 2010).

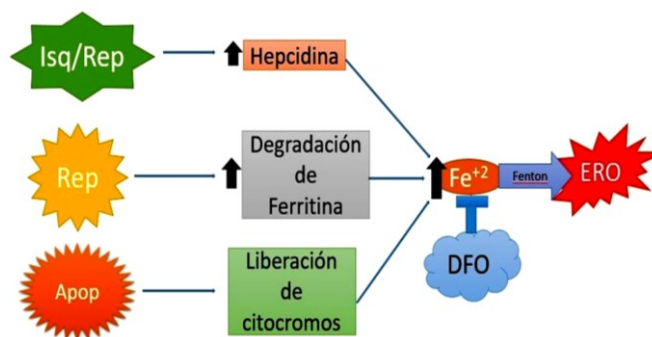
Asociado a lo anterior, el estrés oxidativo causado por la reperfusión en los cardiomiocitos induce a una degradación de ferritina, conduciendo a una expansión de LIP (Tacchini et al., 1997). Además ocurre la liberación del citocromo c desde la mitocondria durante la apoptosis generada por el proceso de isquemia-reperfusión (Frangogiannis, 2015). Es por esto que, los niveles de Fe

intracelular en los cardiomiocitos sometidos al proceso de isquemia-reperfusión aumentan, generando un daño tisular por reperfusión, al desplazarse la reacción de Fenton hacia la formación de ión hidroxilo.

## 6) QUELANTE DE HIERRO: DEFEROXAMINA

El cuerpo humano tiene una habilidad de excretar el exceso de Fe sólo entre 1 y 2 mg de Fe al día a través de células intestinales (Bellanti et al., 2016). Para disminuir la actividad del Fe intracelular, en procesos inflamatorios como los mencionados anteriormente, principalmente se utilizan quelantes. En esencia, un quelante es una sustancia capaz de formar complejos estables no tóxicos con un metal pesado. Estos complejos, o quelatos, compiten con los metales en su forma libre por los grupos reactivos fisiológicos, disminuyendo su efecto tóxico sobre el organismo y como son hidrosolubles, facilitan su movilización desde los depósitos viscerales y su excreción biliar (Brittenham, 2011). El primer quelante del Fe disponible en la práctica clínica fue la deferoxamina (DFO), derivado del *Streptomyces pilosus* y aprobado en 1968 (Neufeld, 2010). Éste compuesto es el más común para ser usado en terapias para tratar sobrecargas de Fe (Bellanti et al., 2016), por bloquear la producción de citoquinas inflamatorias, y atenuar la lipoperoxidación y producción de ERO, en variados estudios que involucran inflamación y estrés oxidativo (Vlahakos et al., 2012, Vulcano et al., 2000).

Figure 2.



Procesos involucrados con el incremento de los niveles de hierro libre a nivel intracelular, producción de ERO a partir de la reacción de Fenton y acción quelante del fármaco (deferoxamina).

La DFO se une al Fe en una razón de 1:1. La droga puede ser absorbida eficientemente por medio intramuscular y subcutáneo, pero no de forma oral (Bellanti et al., 2016). La DFO se une al Fe libre, previniendo así al mecanismo de transporte celular no asociado a transferrinas. Además

DFO ingresa a la célula mediante endocitosis, estimula la degradación de ferritina mediante lisosomas y luego se une al Fe recientemente liberado. Posteriormente la deferoxamina unida al Fe se excreta por vías renal y digestiva (Theil, 2009). Su uso clínico ha sido ampliamente validado.

## 6) ESTUDIOS CLÍNICOS CON DFO.

Los estudios clínicos con un modelo de isquemia-reperusión con tratamiento de quelación de hierro con DFO son pocos hasta la actualidad. En nuestra investigación nos hemos encontrado con dos estudios respecto al tema:

En el primero, que evaluó el efecto de la quelación de Fe en el tamaño de infarto y en el estrés oxidativo (Chan et al, 2012), comparando dos grupos: el grupo al que se le suministró DFO (grupo DFO) y el grupo al que se le suministró una solución salina (grupo placebo). Ambas sustancias fueron suministradas primeramente 5 a 10 minutos antes de la reperusión por intervención coronaria percutánea primaria (PPCI) y otra dosis luego de 12 horas del procedimiento. Dentro de los resultados de este estudio, se pudo observar que los niveles séricos de Fe y los niveles de F<sub>2</sub>- isoprostanos luego de la PPCI, en el grupo DFO fueron considerablemente menores respecto al grupo placebo. Los autores sugirieron que estos resultados podrían interpretarse como el efecto de una reducción del estrés oxidativo por DFO. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el tamaño de infarto entre ambos grupos. Además, dentro de la discusión del estudio se plantea que esto puede ser posible debido a la falta de conocimientos sobre la quelación de hierro, pudiendo ser que ésta no sea eficaz en un modelo clínico. También se señala que las ERO formadas a través de la catálisis por Fe tal vez no contribuyan de manera importante a la lesión por isquemia-reperusión, o debido a que DFO es un quelante extracelular, entre otras. Resulta razonable suponer que es posible que estos resultados hayan sido producto de la concentración del fármaco utilizada en el grupo DFO, debido a que en este estudio eligieron la dosis de DFO en base a un trabajo en el que se mostró que con una dosis de 500 mg del fármaco mejoró la vasodilatación de las arterias coronarias en pacientes diabéticos (Nitenberg et al, 1998). Esta concentración, dado los resultados en el estudio, es posible que no sea la adecuada para el contexto clínico de isquemia-reperusión en no diabéticos.

En el segundo estudio (Chang et al., 2016), se observó que el aumento en los niveles de Fe-no hemo mitocondrial se asocia a un mayor daño cardíaco durante la injuria por el modelo de isquemia-reperusión, por lo que llevo a buscar métodos a través de los cuales se lograra una disminución

de estos niveles. En esta búsqueda, el estudio analizó los efectos de la administración de DFO sobre estos parámetros, observándose que tanto *in vitro* como *in vivo* no hubo una reducción de los niveles de Fe-no hemo mitocondrial, ni tampoco una protección contra el daño generado por el proceso de isquemia-reperusión. En el estudio, estos resultados los atribuyen a la poca penetrancia de DFO hacia el interior de la mitocondria.

## 7) CONCLUSIONES.

El infarto agudo de miocardio forma parte de una de las principales patologías que afectan la salud humana a nivel mundial, por lo que es importante el estudio constante de los mecanismos involucrados en su producción y en la generación de nuevos tratamientos para atenuar sus consecuencias. Dentro de los procesos involucrados en su fisiopatología se encuentra el estrés oxidativo, que también participa en la patogenia de otras enfermedades como la hipertensión, aterosclerosis, síndrome metabólico, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, entre otras. La sobrecarga de Fe es uno de los eventos principales para la generación de estrés oxidativo debido a la participación de este ion en las reacciones de Fenton y de Haber-Weiss. Por esta razón, resulta interesante plantear que métodos como la quelación de Fe podrían ser efectivos en disminuir el daño por reperusión luego de isquemia. En esta línea de pensamiento, la deferoxamina puede cumplir un papel importante debido a que ha demostrado eficacia en las terapias para tratar sobrecargas de Fe, tanto en modelos experimentales como en ensayos clínicos. Sin embargo, aún faltan estudios para poder aplicar su uso farmacológico en humanos. De esta forma, es importante realizar ensayos de laboratorio en donde se estudie la acción de deferoxamina a diferentes concentraciones, en modelos de corazón sometidos al proceso de isquemia-reperusión evaluando sus efectos sobre el tamaño de infarto y parámetros bioquímicos, con el fin de caracterizar el efecto protector potencial. De esta manera, se podría fundamentar la aplicación de un tratamiento clínico que contribuya a disminuir los riesgos y la mortalidad del infarto agudo de miocardio, y que también pueda mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

## AGRADECIMIENTOS:

Financiado por Proyecto FONDEF ID15I10285

## REFERENCIAS:

Avkiran M, Marber MS. Na(+)/H(+) Exchange Inhibitors for Cardioprotective Therapy: Progress, Problems and Prospects. J Am Coll Cardiol. 2002; 39: 747-753.

- Bellanti F, Del Vecchio G, Putti M, Cosmi C, Fotzi I, Bakshi S, Danhof M, Della Pasqua O. Model-Based Optimisation of Deferoxamine Chelation Therapy. *Pharm Res* 2016; 33: 498–509.
- Brittenham GM. Iron-Chelating Therapy for Transfusional Iron Overload. *N Engl J Med*. 2011; 364: 146–56.
- Cabantchik ZI. Labile Iron in Cells and Body Fluids: Physiology, Pathology and Pharmacology. *Front Pharmacol*. 2014; 5: 1-11.
- Castillo R., Álvarez P., Sánchez G. Determinación de Biomarcadores de Respuesta Antioxidante en un Modelo de Isquemia-Reperusión en el Corazón Aislado de la Rata. *Rev. Farmacol. Chile*. 2013; 6: 45-53.
- Cherayil BJ. Pathophysiology of Iron Homeostasis During Inflammatory. *J Pediatr*. 2015; 167: 15-19.
- Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE. A Randomized Factorial Trial of Vitamins C and E and Beta Carotene in the Secondary Prevention of Cardiovascular Events in Women: Results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1610-1618.
- Chan W, Taylor AJ, Ellims AH, Lefkovits L, Wong C, Kingwell BA, Natoli A, Croft KD, Mori T, Kaye DM, Dart AM, Duffy SJ. Effect of iron chelation on myocardial infarct size and oxidative stress in ST-elevation-myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5: 270-278.
- Chang HC, Wu R, Shang M, Sato T, Chen C, Shapiro JS, Liu T, Thakur A, Sawicki KT, Prasad SV, Ardehali H. Reduction in mitochondrial iron alleviates cardiac damage during injury. *EMBO Mol Med*. 2016; 8: 247-267.
- De Gaetano G; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-Dose Aspirin and Vitamin E in People at Cardiovascular Risk: a Randomised Trial in General Practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet*. 2001; 357: 89-95.
- De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Specific Iron Chelators Determine the Route of Ferritin Degradation. *Blood*. 2009; 114: 4546-4551.
- Duilio C, Ambrosio G, Kuppasamy P, DiPaula A, Becker LC, Zweier JL. Neutrophils are Primary Source of O<sub>2</sub> Radicals During Reperfusion after Prolonged Myocardial Ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280: 2649-2657.
- Frangogiannis NG. Pathophysiology of Myocardial Infarction. *Compr Physiol*. 2015; 5: 1841-1875.
- Frazer DM, Anderson GJ. The Regulation of Iron Transport. *Biofactors*. 2014; 40: 206-214.
- Gammella E, Recalcati S, Rybinska I, Buratti P, Cairo G. Iron-Induced Damage in Cardiomyopathy: Oxidative-Dependent and Independent Mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 2015: art 230182.
- Garrick MD. Human Iron Transporters. *Genes Nutr*. 2011; 6: 45-54.
- Gottlieb RA, Bursleson KO, Kloner RA, Babior BM, Engler RL. Reperfusion Injury Induces Apoptosis in Rabbit Cardiomyocytes. *J Clin Invest*. 1994; 94: 1621-1628.
- Gottlieb RA. Cell Death Pathways in Acute Ischemia/Reperfusion Injury. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011; 16: 233-238.
- Guo S, Frazer DM, Anderson GJ. Iron Homeostasis: Transport, Metabolism, and Regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016; 19: 276-281.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Antioxidant Vitamin Supplementation in 20,536 High-Risk Individuals: A Randomised Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2002; 360: 23-33.
- Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to Tango: Regulation of Mammalian Iron Metabolism. *Cell*. 2010; 142: 24-38.
- Hissin PJ, Hilf R. A Fluorometric Method for Determination of Oxidized and Reduced Glutathione in Tissues. *Anal Biochem*. 1976; 74:214-226.
- Isoda M, Hanawa H, Watanabe R, Yoshida T, Toba K, Yoshida K, Kojima M, Otaki K, Hao K, Ding L, Tanaka K, Takayama T, Kato K, Okura Y, Kodama M, Ota Y, Hayashi J, Aizawa Y. Expression of the Peptide Hormone Hepcidin Increases in Cardiomyocytes Under Myocarditis and Myocardial Infarction. *J Nutr Biochem*. 2010; 21: 749-756.
- Juránek I, Bezek S. Controversy of Free Radical Hypothesis: Reactive Oxygen Species, Cause or Consequence of Tissue Injury?. *Gen Physiol Biophys*. 2005; 24: 263-278.
- Kléber AG. Resting Membrane Potential, Extracellular Potassium Activity, and Intracellular Sodium Activity During Acute Global Ischemia in Isolated Perfused Guinea Pig Hearts. *Circ Res*. 1983; 52: 442-450.
- Kübler W, Spieckermann PG. Regulation of Glycolysis in the Ischemic and the Anoxic Myocardium. *J Mol Cell Cardiol*. 1970; 1: 351-377.
- Lane DJ, Merlot AM, Huang ML, Bae DH, Jansson PJ, Sahni S, Kalinowski DS, Richardson DR. Cellular Iron Uptake, Trafficking and Metabolism: Key Molecules and Mechanisms and Their Roles in Disease. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1853: 1130-1144.
- Luna-Ortiz P, Torres JC, Pastelin G, Martínez-Rosas M. Myocardial Postconditioning: Anaesthetic Considerations. *Arch Cardiol Mex*. 2011; 81: 33-46.
- Maxwell SR. Anti-Oxidant Therapy: Does it Have a Role in the Treatment of Human Disease?. *Expert Opin Investig Drugs*. 1997; 6: 211-236.
- Murphy CJ, Oudit GY. Iron-Overload Cardiomyopathy: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Card Fail*. 2010; 16: 888-900.
- Neufeld EJ. Update on Iron Chelators in Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010: 451-455.
- Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. The Gene Encoding the Iron Regulatory Peptide Hepcidin is Regulated by Anemia, Hypoxia, and Inflammation. *J Clin Invest*. 2002; 110: 1037-1044.
- Nitenberg A, Paycha F, Ledoux S, Sachs R, Attali JR, Valensi P. Coronary artery responses to physiological stimuli are improved by deferoxamine but not by L-arginine in non-insulin-dependent diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and no other risk factors. *Circulation*. 1998; 97: 736-743.
- Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, Koch SE, Dawood F, Ackerley C, Yazdanpanah M, Wilson GJ, Schwartz A, Liu PP, Backx PH. L-type Ca<sup>2+</sup> Channels Provide a Major Pathway for Iron Entry Into Cardiomyocytes in Iron-Overload Cardiomyopathy. *Nat Med*. 2003; 9: 1187-1194.
- Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, Devireddy L. Mechanisms of Mammalian Iron Homeostasis. *Biochemistry*. 2012; 51: 5705-5724.
- Recalcati S, Minotti G, Cairo G. Iron Regulatory Proteins: from Molecular Mechanisms to Drug Development. *Antioxid Redox Signal*. 2010; 13:1593-1616.

- Rodrigo R. Oxidative Stress and Antioxidants: Their Role in Human Disease. Nova Science Publishers Inc. 2009, 39-40.
- Rodrigo R, Libuy M, Feliú F, Hasson D. Molecular Basis of Cardioprotective Effect of Antioxidant Vitamins in Myocardial Infarction. Biomed Res Int. 2013; 2013: art 437613; (A).
- Rodrigo R, Prieto JC, Castillo R. Cardioprotection Against Ischaemia/Reperfusion by Vitamins C and E Plus n-3 Fatty Acids: Molecular Mechanisms and Potential Clinical Applications. Clin Sci (Lond). 2013; 124: 1-15 (B).
- Rossi AE, Dirksen RT. Sarcoplasmic Reticulum: The Dynamic Calcium Governor of Muscle. Muscle Nerve. 2006; 33: 715-731.
- Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, Bubes V, Manson JE, Glynn RJ, Gaziano JM. Vitamins E and C in the Prevention of Cardiovascular Disease in Men: the Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial. JAMA. 2008; 300: 2123-2133.
- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised Controlled Trial of Vitamin E in Patients with Coronary Disease: Cambridge Heart Antioxidant Study. Lancet. 1996; 347: 781-786.
- Tacchini L, Recalcati S, Bernelli-Zazzera A, Cairo G. Induction of Ferritin Synthesis in Ischemic-Reperfused Rat Liver: Analysis of the Molecular Mechanisms. Gastroenterology. 1997; 113: 946-953.
- Theil EC. Mining Ferritin Iron: 2 Pathways. Blood. 2009; 114: 4325-4326.
- Toro J, Rodrigo R. Oxidative Stress: Basic Overview. In: Oxidative Stress and Antioxidants: Their Role in Human Disease. Nova Science Publishers Inc. 2009; 1-24.
- Venardos KM, Perkins A, Headrick J, Kaye DM. Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury, Antioxidant Enzyme Systems and Selenium: A Review. Curr Med Chem. 2007; 14: 1539-1549.
- Vlahakos D, Arkadopoulos N, Kostopanagiotou G, Siasakou S, Kaklamanis L, Degiannis D, Demonakou M, Smyrniotis V. Deferoxamine Attenuates Lipid Peroxidation, Blocks Interleukin-6 Production, Ameliorates Sepsis Inflammatory Response Syndrome, and Confers Renoprotection After Acute Hepatic Ischemia in Pigs. Artif Organs. 2012; 36: 400-408.
- Vulcano M, Meiss RP, Isturiz MA. Deferoxamine Reduces Tissue Injury and Lethality in LPS-Treated Mice. Int J Immunopharmacol. 2000; 22: 635-644.
- Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. Biochem J. 2011; 434: 365-381
- Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial Reperfusion Injury. N Engl J Med. 2007; 357: 1121-1135.
- Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E Supplementation and Cardiovascular Events in High-Risk Patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, N Engl J Med. 2000; 342: 154-160.
- Zweier JL. Measurement of Superoxide-Derived Free Radicals in the Reperfused Heart. Evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. J Biol Chem. 1988; 263: 1353-1357.

## ABSTRACT

*Acute myocardial infarction is one of the leading causes of mortality worldwide. Treatments such as angioplasty or thrombolysis have improved the clinical outcome in patients. However, the occurrence of ischemia followed by reperfusion involved in these procedures causes tissue damage due to increased production of reactive oxygen species (ROS) that are highly reactive molecules. These molecules can attack lipids, DNA and proteins, causing direct or indirect cellular damage. Studies about acute myocardial infarction in animal models indicate that reperfusion injury accounts for up to 50% of the area of the involved tissue, damage that could be prevented. Although numerous strategies have been aimed at improving this type of harm, up to date the beneficial effects observed in clinical trials have been disappointing. Because ischemia-reperfusion alters iron intracellular homeostasis and elevates free iron pool, the use of chelators could be a suitable strategy for cardioprotection. This review provides the pathophysiological bases for a therapy based on the use of deferoxamine, an iron chelator able to act against oxidative damage on myocardial tissue.*

**Keywords:** Ischemia, reperfusion injury, reactive oxygen species, oxidative stress, iron, chelating, deferoxamine.

*Rev. Farmacol. Chile (2017) 10 (1) 8-14*

*Received 20-03-2017; Revised 13-04-2017; Accepted 15-04-2017*

**ARTICULO ORIGINAL**

**FRECUENCIA DE VARIANTES ALÉLICAS CYP2C9\*2 Y CYP2C9\*3 Y SU ASOCIACIÓN CON REACCIONES ADVERSAS A FENITOÍNA EN PACIENTES DEL CENTRO DE ALTA ESPECIALIDAD "DR. RAFAEL LUCIO" DE XALAPA, VERACRUZ, MEXICO.**

(Frequency of CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3 allelic variants and its association with adverse reactions to phenytoin in patients of high specialty center "Dr. Rafael Lucio" from Xalapa, Veracruz, Mexico).

**Juana Ramírez Aguilera<sup>1</sup>, Alberto A. Maldonado López<sup>1</sup>, José Locía Espinoza<sup>1</sup>, Ezri Cruz Pérez<sup>1</sup>, María E. López Reyes<sup>2</sup>, Luz I. Pascual Mathey<sup>1</sup>, Clara E. Yerena Aguilar<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Facultad de Química Farmacéutica Biológica, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz; México. <sup>2</sup>Centro de Alta Especialidad "Dr. Rafael Lucio", Xalapa, Veracruz; México.

**RESUMEN**

**Antecedentes y propósito.** Las enzimas CYP2C9 y CYP2C19 son importantes en el metabolismo de fenitoína (PHT), CYP2C9 es responsable del 90% del metabolismo de ésta. Se han descrito diversas variantes alélicas de CYP2C9, siendo las más frecuentes: CYP2C9\*1 (variante silvestre), CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3. Estas 2 últimas codifican para enzimas con menor actividad enzimática y los portadores de las mismas, cuando son tratados con dosis estándar de PHT, suelen presentar niveles plasmáticos más elevados y un incremento en la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM). El propósito del presente trabajo fue determinar las variantes alélicas CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 en pacientes tratados con PHT y su asociación con RAM. **Pacientes y métodos.** La población de estudio estuvo constituida por pacientes tratados con PHT. A todos los pacientes se les aplicó la encuesta de RAM y a partir de su historia clínica se obtuvieron datos sobre su esquema terapéutico, diagnóstico, así como su lugar de procedencia. Se identificaron las variantes alélicas CYP2C9\*2 y \*3 en muestras de sangre mediante la técnica de PCR-RFLP. **Resultados.** La frecuencia alélica fue de 96,7% (CYP2C9\*1), 3,3% (CYP2C9\*2) y 0,0% (CYP2C9\*3). En relación a los genotipos obtenidos, el 93,4% fueron homocigotos silvestres (CYP2C9\*1/\*1), clasificándose como metabolizadores extensivos, mientras que el 6,6% restante fueron heterocigotos (CYP2C9\*1/\*2) clasificados como metabolizadores intermedios. Con respecto a las RAM, estas se presentaron en todos los pacientes con genotipo heterocigoto CYP2C9\*1/\*2 y en el 46,4% de los homocigotos silvestres, sin embargo, no se estableció una asociación estadísticamente significativa entre la variante \*2 con la presencia de RAM. **Conclusión.** La variante alélica encontrada fue CYP2C9\*2 y no se encontró la variante \*3. Aunque el valor relativo muestra diferencia en la frecuencia de pacientes que presentaron RAM que poseen variantes mutadas y las que no las poseen, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa.

**Palabras Claves:** Variantes alélicas, CYP2C9, fenitoína, RAM.

Rev. Farmacol. Chile (2017) 10 (1) 15-22

Recibido 20-09-2017; Revisado 03-10-2017; Aceptado 20-10-2017

**1) INTRODUCCIÓN**

Las enzimas del citocromo P450 (CYP450) realizan la biotransformación de fármacos y otros xenobióticos; dentro de este grupo se encuentran el CYP2C9 y CYP2C19, que son importantes en el metabolismo de fenitoína (PHT), un fármaco de ventana terapéutica estrecha y cinética no lineal (Fricke-Galindo *et al.* 2015) que es un anticonvulsivante efectivo para el manejo de crisis tónico-clónicas o crisis parciales, útil en la terapia del estado epiléptico generalizado de corta duración.

También se usa ampliamente para la prevención de crisis epilépticas secundarias a cirugías y traumatismos craneales (Dean, 2016). La enzima CYP2C9 es responsable del 90% y la CYP2C19 del 10% de la biotransformación de PHT (Fricke-Galindo *et al.* 2015).

Entre las variantes alélicas del gen CYP2C9, las más frecuentes son la CYP2C9\*1, considerada la variante silvestre; CYP2C9\*2, que presenta una actividad enzimática del 12% respecto a la variante anterior y CYP2C9\*3, que sólo presenta una actividad del 5% (Fricke-Galindo *et al.* 2015).

**Correspondencia a:** Dra. Luz I. Pascual Mathey, Dirección postal: Facultad de QFB, Universidad Veracruzana, Circuito Gonzalo Aguirre Beltrán s/n, Zona Universitaria, CP. 91090, Xalapa, Veracruz, México. Teléfono: 52 (228)8421759. Correo e: [lupascual@uv.mx](mailto:lupascual@uv.mx)



Los portadores de las variantes polimórficas, bajo tratamiento con PHT, suelen presentar niveles plasmáticos elevados, cifras de aclaramiento más bajas y un incremento en la frecuencia y severidad de reacciones adversas a medicamentos (RAM) (Martínez *et al.* 2006; Aldaz *et al.* 2011). Aun cuando la Agencia Reguladora de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) no ha incluido los polimorfismos de *CYP2C9* en la lista de biomarcadores farmacogenéticos para PHT, se ha considerado importante la disminución de la dosis para los portadores de uno o 2 alelos con actividad reducida, así como vigilar la presencia de RAM y los niveles plasmáticos del fármaco. El *CYP2C19* también participa en el metabolismo de PHT, aunque en menor proporción. Los alelos de *CYP2C19* \*2A, \*2B, \*2, \*3, \*4, \*5A, \*5B, \*6, \*7 y \*8 presentan una actividad enzimática deficiente, lo que podría aumentar la probabilidad de efectos tóxicos debidos a PHT, aunque estos han sido menos estudiados. En el Centro de Alta Especialidad "Dr. Rafael Lucio" (CAE), hospital de la ciudad de Xalapa, Veracruz, México, pacientes tratados con PHT han manifestado variaciones en el resultado de su terapia con las dosis habitualmente utilizadas en los trastornos indicados para este fármaco. Aunque las causas de este fenómeno pueden ser múltiples, es posible que entre ellas se encuentren variaciones genotípicas como las descritas anteriormente para las enzimas encargadas del metabolismo de PHT. Por ello, el propósito del presente trabajo fue realizar un estudio exploratorio para determinar la presencia de las variantes polimórficas de *CYP2C9*\*2 y *CYP2C9*\*3, en pacientes tratados con el fármaco y analizar su posible asociación con las reacciones adversas. Lo anterior permitirá contar con datos acerca de la distribución genotípica de esta enzima metabolizante en la población atendida en el CAE, y contribuir a la optimización de las terapias medicamentosas.

## 2) PACIENTES Y METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo en el CAE de la ciudad de Xalapa, Veracruz, México, cuyo protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de este Centro con oficio No. 15/16 de fecha 20 de marzo del 2016 y desarrollado de acuerdo a la declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 2013) durante el periodo de mayo a julio del 2016. Se incluyó a los pacientes bajo tratamiento con PHT con seguimiento farmacoterapéutico, que contestaron la encuesta de RAM, y que proporcionaron una muestra sanguínea, además de que firmaron la carta de consentimiento informado, siendo mayores de 18 años de edad, excluyendo los sujetos que no tuvieron apego terapéutico. Así mismo, a partir de las historias clínicas de los pacientes se construyó una base de datos acerca del padecimiento de cada paciente, lugar de procedencia, el servicio del hospital en que se encontraba, así como los fármacos que le estaban siendo administrados. Para la identificación de los alelos se obtuvieron muestras de 3 ml de sangre, a partir de las cuales, se extrajo el ADN mediante

la técnica de perclorato de sodio (Johns & Paulus-Thomas, 1989). El ADN así obtenido se cuantificó por espectrofotometría UV (Jenway Genova Osa, UK), comprobándose su integridad por electroforesis en gel de agarosa al 1,5% adicionado con Bromuro de Etidio, en un transiluminador (Syngene Genius, Cambridge USA). El análisis de las variantes alélicas *CYP2C9*\*2 y *CYP2C9*\*3 se efectuó por PCR-RFLP (Techne TC-512), según la técnica descrita por Yoon *et al.* (Yoon *et al.* 2001). Las secuencias de los *primers* sentido y antisentido para *CYP2C9*\*2 fueron: 5'-GTATTTGG CCTGAAACCCATA-3' y 5'-GGCCTTGGTTTTCTCAACTC-3' (Promega), respectivamente, con un producto final de 455 pb. Empleando la enzima de restricción *Ava II* se generaron dos fragmentos, de 395 pb y 60 pb. Para *CYP2C9*\*3, el primer sentido fue 5'-TGCACGAGGTCAGAGGTAC-3' y el antisentido: 5'-ACAACTTACCTGGGAATGAGA-3' (Promega), lo cual generó un producto de 105 pb. Mediante la enzima de restricción *KpnI*, se produjeron dos fragmentos, uno de 85 pb y otro de 20 pb (Yoon *et al.* 2001).

El análisis estadístico incluyó el cálculo de las frecuencias simples para las características de lugar de procedencia, motivo de la administración de PHT, área del hospital en que estaba siendo atendido, así como los fármacos que integraban su tratamiento y las reacciones adversas referidas por los pacientes.

Una vez obtenidos los datos para cada muestra de la población estudiada, se procedió a calcular la frecuencia alélica y genotípica de *CYP2C9*, empleando un intervalo de confianza de 95% para el porcentaje de la población. También se clasificó a la población estudiada por tipo de metabolizador y se realizó el cálculo de la medida de asociación aplicando la prueba exacta de Fisher entre los genotipos encontrados y la presencia de RAM para PHT.

## 3) RESULTADOS

El número de pacientes que cumplieron los requisitos de inclusión durante el periodo de estudio ascendió a 30. El lugar de procedencia de los mismos fue de 18 distintas localidades, 17 del estado de Veracruz y 1 del estado de Puebla. El mayor porcentaje correspondió a Xalapa con un 33.3%, mientras que Atzalan, Naolinco y Perote aportaron cada uno el 6.7%, seguido de un 3.3% de cada una de las ciudades restantes que fueron Villaldama, Tenochtitlán, Tres Valles, Rafael Lucio, Poza Rica, San Rafael, Cosamaloapan, Altotonga, Coscomatepec, Tlalnehuayocan, Juchique de Ferrer, Misantla, San José Mihuatlán y San José del Estado de Puebla.

En lo que se refiere al servicio del hospital en donde eran atendidos los pacientes, se tuvo que 29% estaban en el departamento de Cirugía, consecutivamente en Unidad de Cuidados Intensivos el 24%, Medicina Interna el 23%, seguido de un 18% y 6% en los servicios de Ginecología y Área Privada, respectivamente.

Entre los estados patológicos que presentaban los pacientes, se puede apreciar que la mayoría de ellos tenían trauma craneoencefálico (23%), enfermedad vascular cerebral (10%), preeclampsia (10%), enfermedad cardíaca (7%), hematoma subdural (7%), epilepsia (7%), eclampsia (7%) y 3% de cada uno de los siguientes padecimientos que son tumor cerebral, secuelas de encefalopatía hipóximo-isquémica, neumonía atípica/B24, lesión con arma blanca en cabeza, hemorragia subaracnoidea/aneurisma, derrame cerebral/hemorragia, meningitis bacteriana/epilepsia, meningitis bacteriana/B24 y crisis convulsivas/SIRA grave/probable broncoaspiración. En cuanto a las manifestaciones de RAM identificadas se clasificaron de acuerdo a diferentes órganos y sistemas. Los porcentajes correspondientes se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.

Órganos o sistemas	Porcentaje de RAM, por órgano o sistema (%)	RAM	Porcentaje de RAM (%)
Gastrointestinal	16%	Boca seca	3,6
		Constipación	0,5
		Dolor abdominal	2,9
		Flatulencia	1,7
		Vomito	4,7
		Gastritis	1,1
		Ascitis	0,5
Piel y anexos	9%	Alopecia	0,5
		Diaforesis	0,5
		Reacciones en el sitio de aplicación	1,7
		Prurito	0,5
Respiratorio	5%	Depresión respiratoria	0,5
		Hipoxia	0,5
Sistema Nervioso Central	32%	Cefalea	10,1
		Desorientación	4,1
		Crisis convulsivas	3,5
		Disfonía	1,7
		Dolor	4,7
		Insomnio	0,5
		Mareo	7,1
		Nistagmo	0,5
		Parestesia	1,1
Somnolencia	4,1		

		Vértigo	1,1
		Fiebre de 39 a 40 °C	4,1
		Sueño prolongado con dificultad para despertar	1,7
		Parálisis	1,1
Psiquiátrico	11%	Alucinaciones	2,9
		Depresión	1,1
		Dependencia física	1,1
		Pesadillas	1,7
Cardiovascular	5%	Hipertensión arterial	2,3
		Arritmia	1,1
Hepático	5%	Alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático	1,1
Renal	5%	Proteinuria	0,5
		Oliguria	0,5
Hematológico	7%	Eosinofilia	1,1
		Hematuria	1,7
		Hematoma	2,3
Músculo-Esquelético	5%	Perdida del tono muscular	3,4
		Mialgia	0,5

Tabla 1. Porcentaje de RAM en la población estudiada según el órgano o sistema involucrado.

En el caso de los fármacos concomitantes que fueron administrados a los pacientes, los que pertenecen al grupo de analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos, antigotosos y antirreumáticos modificadores de la enfermedad, corresponden al 21,3%, los fármacos gastrointestinales a un 20,7%, antiinfecciosos con 20,1% seguido de cardiovasculares con un 13%. Estos fármacos se enlistan en la tabla 2.

Tabla 2.

Grupo de fármacos	Porcentaje del grupo de fármacos (%)	Fármaco	Porcentaje del grupo (%)
Analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos, antigotosos y antirreumáticos modificadores de la enfermedad	21,3	Paracetamol	10,2
		Ketorolaco	9,1
		Tramadol	0,5
		Ácido acetilsalicílico	0,5
		Alopurinol	0,5
		Clonixilato de lisina	0,5

Fármacos gastrointestinales	20,7	Omeprazol	9,6
		Ranitidina	5,1
		Metoclopromida	2
		Senosidos AB	1,5
		Cinitaprida	0,5
		Odansetron	1
		Droperidol	0,5
		Pantoprazol	0,5
Antiinfecciosos	20,1	Ceftriaxona	7,6
		Amikacina	2
		Vancomicina	2
		Clindamicina	1,5
		Ciprofloxacino	1,5
		Metronidazol	1,5
		Cefepime	0,5
		Meropenem	1
		Cefalotina	1
		Clorexidina	0,5
		Cefotaxima	0,5
		Trimetoprima/Sulfametoxazol	0,5
Oxítóticos y antioxitóticos	3	Nifedipino	2,5
		Oxitocina	0,5
Anticonvulsivos/ Antiepilépticos	1,5	Sulfato de Magnesio	0,5
		Valproato	0,5
		Levetiracetam	0,5
Fármacos que actúan en la sangre	3	Enoxaparina	1,5
		Clopidogrel	0,5
		Etamsilato	0,5
		Sulfato ferroso	0,5
Fármacos que actúan en las vías respiratorias	1,5	Ipratropio/Salbutamol	1,5
Anestésicos	3,5	Clonazepam	0,5
		Midazolam	1
		Fentanilo	1
		Lidocaina	0,5

Fármacos psicoterapéuticos	2	Diazepam	0,5
		Citicolina	0,5
		Buprenorfina	0,5
		Olanzapina	0,5
		Risperidona	0,5
Diuréticos	1,5	Espiro lactona	0,5
		Acetazolamida	1
Hormonas, otros medicamentos endocrinos y anticonceptivos	2,5	Norepinefrina	0,5
		Metformina	0,5
		Insulina	1
		Progesterona	0,5
Antialérgicos y medicamentos utilizados en la anafilaxia	1	Gluconato de calcio	0,5
		Dexametasona	0,5
Productos sanguíneos y sucedáneos del plasma	0,5	Poligelina	0,5
Vitaminas y minerales	0,5	Fosfato de potasio	0,5
Fármacos cardiovasculares	13	Enalapril	3
		Furosemida	2
		Hidralazina	1,5
		Atorvastatina	0,5
		Metoprolol	1
		Digoxina	0,5
		Levosimedan	0,5
		Amiodarona	0,5
		Amlodipino	0,5
		Losartan	1
		Hidroclorotiazida	0,5
		Prazosina	0,5
		Alfametildopa	0,5
Nimodipino	0,5		

Tabla 2. Fármacos concomitantes administrados a los pacientes clasificados según su indicación.

En cuanto a los resultados de frecuencia de las variantes alélicas y de genotipos para CYP2C9 se muestran en la tabla 3.

Tabla 3.

Frecuencia alélica			Frecuencia genotípica					
CYP2C9*1	CYP2C9*2	CYP2C9*3	CYP2C9	CYP2C9	CYP2C9	CYP2C9	CYP2C9	CYP2C9
96,7%	3,3%	0,0%	93,4%	6,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Tabla 3. Frecuencias de variantes alélicas y genotípicas del estudio actual.

Como se observa, al determinar la frecuencia genotípica del total de la población estudiada, 28 pacientes (93,4%) fueron homocigotos para el alelo silvestre y 2 pacientes (6,6%) fueron heterocigotos para CYP2C9\*2. Cabe mencionar que, de acuerdo al método utilizado, a los pacientes que no poseen los alelos CYP2C9\*2 y \*3 se les considera homocigotos silvestres, sin embargo, es posible que sean portadores de otras variantes alélicas no determinadas.

Al hacer la clasificación de la población en tipos de metabolizadores se obtuvo que el 93,4% son considerados metabolizadores rápidos (MR), 6,6% corresponden a metabolizadores intermedios (Tabla 4).

Tabla 4.

GEN	GENOTIPO	Frecuencia (%)	Tipo de metabolizador
	Homocigoto silvestre	93,4	Rápido
	Heterocigoto	6,6	Intermedio
CYP2C9	Heterocigoto	0	Intermedio
	Homocigoto mutado	0	Lento
	Heterocigoto	0	Intermedio
	Homocigoto mutado	0	Lento

Tabla 4. Clasificación de la población estudiada de acuerdo al tipo de metabolizador.

Una vez establecido el genotipo de los pacientes participantes en el estudio, se obtuvo su relación con la RAM dentro de dicha población (Tabla 5).

Tabla 5.

Paciente	RAM de PHT	Fármacos administrados	Genotipo	Tipo de metabolizador
3		Paracetamol Omeprazol Ketorolaco Ceftriaxona Ranitidina Enalapril Nifedipino Sulfato de Magnesio Amikacina Metoclopramida Vancomicina		
4		Furosemida Senosidos AB Clindamicina Ciprofloxacino Metronidazol		
7		Hidralazina Atorvastatina Midazolam Metoprolol Fentanilo Amlodipino		
11	Confusión mental/ Desorientación	Losartan Tramadol	CYP2C9	Rápido
12	Somnolencia Nistagmo Gastritis Vomito Diarrea	Gluconato de calcio Dexametasona Etamsilato Vecuronio	*1/*1	
17	Alteraciones de las pruebas de función hepática	Hidroclorotiazida Metformina Alopurinol Prazosina Poligelina		
19	Constipación	Clonixilato de lisina Lidocaína Meropenem Cinitaprida Cefalotina Alfametilodopa Odansetron Progesterona Droperidol Cefotaxima Pantoprazol Risperidona Fosfato de potasio Oxitocina		
21	Depresión Arritmia Eosinofilia	Losartan Hidroclorotiazida Ciprofloxacino Ketorolaco Omeprazol Metformina Alopurinol Prazosina		
27		Lidocaína Vancomicina Paracetamol Omeprazol Meropenem Amikacina Ketorolaco Ceftriaxona Nifedipino Sulfato de magnesio Ranitidina Cinitaprida		
28				
29				
30				
31				
9	Eosinofilia	Lidocaína Vancomicina Paracetamol Omeprazol Meropenem Amikacina Ketorolaco Ceftriaxona Nifedipino Sulfato de magnesio Ranitidina Cinitaprida	CYP2C9 *1/*2	Intermedios
14	Dolor abdominal Confusión mental/ Desorientación Somnolencia Ictericia	Lidocaína Vancomicina Paracetamol Omeprazol Meropenem Amikacina Ketorolaco Ceftriaxona Nifedipino Sulfato de magnesio Ranitidina Cinitaprida	CYP2C9 *1/*2	Intermedios

Tabla 5. Relación del genotipo con la presencia de sospechas de RAM de PHT.

Como puede observarse los dos pacientes que portan el alelo mutado CYP2C9\*2 presentaron RAM a PHT. De los pacientes clasificados como homocigotos silvestres, 13, que corresponden al 46,4 %, tuvieron manifestaciones de estas RAM. Estos datos muestran una frecuencia mucho menor de RAM en los pacientes que no poseen las variantes alélicas, sin embargo, al calcular el valor de p aplicando la prueba exacta de Fisher se obtuvo un valor de 0,4828 lo que indica que la asociación no se considera estadísticamente significativa.

#### 4) DISCUSIÓN

El propósito de este trabajo fue determinar las variantes alélicas CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 en pacientes tratados con PHT y su asociación con RAM en pacientes tratados en el CAE. La población en estudio incluyó pacientes de diversos lugares de procedencia, así como de distintos servicios del hospital que tuvieron en común el tratamiento con PHT.

De acuerdo a los resultados obtenidos, 96,7% de la población presenta el alelo silvestre, 3,3% la variante mutada \*2 y 0% la variante \*3. Los sistemas en los que se presentó mayor frecuencia de RAM son el sistema nervioso central, seguido en orden decreciente por los sistemas gastrointestinal y psiquiátrico, esto se asemeja a varios reportes donde el sistema gastrointestinal y sistema nervioso están dentro de los tres sistemas más afectados por las RAM (Zavaleta & Rosete, 2007; Sriram *et al.* 2011; Tumwikirize *et al.* 2011).

Esto se puede relacionar con el uso de fármacos concomitantes pertenecientes a analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos, fármacos gastrointestinales, antiinfecciosos y cardiovasculares que tienen una fuerte probabilidad de provocar RAM que afectan a los sistemas antes mencionados. Existen estudios que reportan la asociación de grupos de fármacos y sistemas afectados donde los sistemas gastrointestinal, dermatológico y sistema nervioso central fueron los más afectados y los antibióticos y AINES fueron los grupos farmacológicos con mayor incidencia de RAM (Farcas *et al.* 2010; Sriram *et al.* 2011; Tumwikirize *et al.* 2011; Salas *et al.* 2012).

Zavaleta & Rosete (2007) reportaron que las reacciones adversas más frecuentemente fueron dermatológicas, gastrointestinales y neurológicas. Las sospechas de reacciones adversas fueron atribuidas a antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Para el caso de los pacientes que tienen un genotipo homocigoto silvestre y que presentaron RAM a PHT, puede mencionarse que la actividad de las enzimas del CYP450 está regulada por numerosos factores, como la edad, el género, el estado nutricional, comorbilidades (hepáticas y renales), además de los polimorfismos en genes que codifican para estas enzimas metabolizadoras (Saldaña-Cruz, 2013), es decir, el genotipo es un factor importante que permite

identificar el tipo de metabolizador, pero que de acuerdo a los demás factores asociados, un individuo clasificado como metabolizador rápido puede manifestar el fenotipo de metabolizador lento. Aunado a esto, como se mencionó anteriormente, en este estudio se determinó la presencia de las dos variantes alélicas más comunes (CYP2C9\*2 y \*3) pero existen otras que también provocan un metabolismo disminuido y que pudieran estar presentes en alguno de los pacientes que conformaron la población en estudio o incluso variantes alélicas de otras enzimas que participan el metabolismo de este fármaco.

Otro aspecto importante es que, como se mostró en los resultados, a todos los pacientes se les administraron fármacos concomitantes pertenecientes a distintos grupos, los que pudieron contribuir a las manifestaciones clínicas presentadas. Así, los pacientes No. 11 y 12 en tratamiento con metronidazol presentaron vómito o diarrea, esto se puede atribuir a una interacción en donde este antiinfeccioso es un potente inhibidor del CYP2C9, ralentizando el metabolismo de PHT y aumentando el efecto de este fármaco (Lynch & Price, 2007), dando la consecuencia de las RAM descritas en la tabla 5. Dentro del tratamiento concomitante de estos convalecientes estaban paracetamol y omeprazol, fármacos que aumentan las concentraciones plasmáticas de PHT, causando más riesgo de RAM (Aldaz *et al.* 2011).

En relación al paciente No. 3 con tratamiento con PHT, ácido acetilsalicílico, paracetamol, losartan, omeprazol y alopurinol, existiría sobresaturación enzimática ya que estos son sustratos del citocromo en estudio (Gallegos, 2010) dando origen a concentraciones de fármacos no metabolizados en sangre, ocasionando las RAM. El tratamiento con omeprazol y alopurinol de este paciente, da origen directo al aumento en las concentraciones plasmáticas de PHT, agravando la presencia de RAM (Aldaz *et al.* 2011) Este último mecanismo se pudo haber presentado en los pacientes No. 4, 7, 21, 27 y 28. En las pacientes con eclampsia, frecuentemente la fracción libre de PHT está anormalmente elevada y se ha observado que, en pacientes infectados por el VIH, la concentración de PHT libre se encuentra aumentada, estas dos consecuencias se presentan a causa de hipoalbuminemia o como resultado de la interacción de la PHT con los múltiples tratamientos que reciben estos pacientes (Aldaz *et al.* 2011).

La mayoría de los pacientes del presente estudio tenían hipoalbuminemia, que es muy prevalente en pacientes hospitalizados en general, causando aumento de la fracción libre de PHT (García *et al.* 2006). Las situaciones de hipoalbuminemia, como la cirrosis hepática, el embarazo o el paciente crítico, obligan a corregir la concentración total de PHT, pues se corresponden con una mayor proporción de PHT libre, que es la farmacológicamente activa (Aldaz *et al.* 2011). Los pacientes con genotipo heterocigoto (CYP2C9\*1/\*2) No. 9 y 14, son individuos clasificados como metabolizadores intermedios, presentando un aclaramiento de PHT

moderadamente reducida (Franco y Perucca, 2015) siendo más propensos a tener niveles séricos por encima del rango de referencia (Thakkar *et al.* 2012), a causa del alelo \*2 una variante con disminución de hasta 90% de la actividad enzimática (Isaza *et al.* 2010). El paciente con eosinofilia muy marcada, una RAM clásicamente conocida por PHT (García *et al.* 2006) podría deberse a lo antes mencionado, como también al tratamiento con omeprazol y alopurinol originando aumento en las concentraciones plasmáticas de PHT (Aldaz *et al.* 2011), este paciente solo presento esta RAM por que la administración de PHT fue durante un día. El paciente No. 14 presento principalmente reacciones adversas del tipo neurológico como lo reportado por Kesavan *et al.* (2010) informando una fuerte asociación entre el genotipo \*1/\*2 en indios y toxicidad neurológica. Este paciente presento más reacciones a razón de que el tratamiento se prolongó por 10 días. Los individuos que portan uno o dos alelos defectuosos de *CYP2C9*, son más susceptibles de desarrollar efectos adversos en el SNC al ser tratados con las dosis habituales de PHT. Si se conoce el genotipo *CYP2C9*, se ha hecho la sugerencia de que la dosis de mantenimiento inicial de PHT se reduzca al menos 25% en los metabolizadores intermedios, y por al menos 50% en los metabolizadores lentos (Franco y Perucca, 2015).

Parece estar claro que varios factores pueden contribuir a la falta de correlación entre los polimorfismos de *CYP2C9* y las RAM. Además, es posible que, como ya se ha mencionado, *CYP2C9* no es la única enzima que metaboliza a PHT estando implicadas otras, principalmente *CYP2C19*. Por otro lado, las terapias con medicamentos concomitantes tal vez podrían interferir con el metabolismo de PHT. En nuestro estudio, el 100% de los pacientes utiliza medicamentos concomitantes en algún momento durante el tratamiento, lo que podría posiblemente modificar el metabolismo de PHT. Por supuesto, este trabajo tuvo algunas limitaciones, como por ejemplo la problemática principal podría ser el número reducido de sujetos participantes. Tal vez un número mayor de muestras puede superar este problema.

El estudio realizado por Hennessy *et al.* (2009) reporto que existe relación directa de portadores del genotipo *CYP2C9*\*1/\*2, siendo propensos a desarrollar reacciones adversas a PHT, este estudio fue realizado a un pequeño grupo de sujetos (14 sujetos de raza caucásica), aunque la asociación no alcanzó significación estadística (Franco y Perucca, 2015). Este estudio se asemeja al realizado, por la siguiente característica, el grupo de estudio es pequeño, pero se reportan reacciones adversas asociadas con el polimorfismo determinado, sin establecer asociación.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores declaran no tener conflictos de interés con el contenido de este artículo. Este trabajo es parte del proyecto "Evaluación farmacoepidemiológica de las terapias medicamentosas y de los perfiles farmacogenómicos en pacientes del Centro de Alta Especialidad del Estado de Veracruz, "Dr. Rafael Lucio", apoyado por PRODEP mediante el programa de "Fortalecimiento de Cuerpos Académicos 2014", otorgado al UV-CA-202 "Química Biomolecular".

Agradecemos el apoyo logístico brindado por la Q.F.B. Patricia Elisa Molina Prior, a la realización del presente estudio.

## REFERENCES:

1. Aldaz A., Ferriols R., Aumente D., Calvo M. V., Farre M. R., García B., Marqués R., Mas P., Porta B., Outeda M., and Soy D. (2011). Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. *Farm Hosp.* 35(6):326-33.
2. Dean L. (2016). In: Pratt V, McarrierscLeod H, Dean L, Malheiro A., and Rubinstein W., editors. (2012-2016). Phenytoin Therapy and *HLAB*\*15:02 and *CYP2C9* Genotypes. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). 253-266.
3. Farcas A., Sinpetrean A., Mogosan C., Palage M., Vostinaru O., and Bojita M. (2010). Adverse drug reactions detected by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania. *Eur J Intern Med.* 1:453-7.
4. Franco V., and Perucca E. (2015). *CYP2C9* polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects. [Expert Opin Drug Metab Toxicol.](#) 11(8):1269-79.
5. Fricke-Galindo I., Jung-Cook H., Llerena A., and López-López M. (2015). Pharmacogenetics of adverse reactions to antiepileptic drugs. *Neurologia.* 1-12.
6. Gallegos G.M.L. (2010). Polimorfismo del gen *CYP2C9*\*2 en la efectividad de las sulfonilureas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Tesis de licenciatura. Orizaba, Ver. México. Universidad Veracruzana. Facultad de Química Farmacéutica Biológica.
7. Hennessy S., Leonard C. E., and Freeman C. P. (2009). *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *ABCB1* genotype and hospitalization for phenytoin toxicity. *J Clin Pharmacol.* 49:1483-14837.
8. Isaza C., Henao J., and Beltrán L. (2010). Resistencia y sensibilidad a Warfarina. *Investigaciones Andina.* 20(12):30-40.
9. Johns MB Jr., and Paulus-Thomas J. E. (1989). Purification of human genomic DNA from whole blood using sodium perchlorate in place of phenol. *Anal Biochem.* 180 (2): 276-8.
10. Kesavan R., Narayan S. K., and Adithan C. (2010). Influence of *CYP2C9* and *CYP2C19* genetic polymorphisms on phenytoin-induced neurological toxicity in Indian epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 66(7):689-96.
11. Lynch T., and Price A. (2007). The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *The Pharmacogenomics Journal.* 76: 391-6.
12. Martínez C., Blanco G., García-Martín E., and Agúndez J. A. (2006). Clinical pharmacogenomics for *CYP2C8* and *CYP2C9*: general concepts and application to

13. Salas R. S. G., Pérez M. M. E., Meléndez L. S. G., and Castro P. L. I. (2012). Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* 43:19-35.
14. Saldaña-Cruz A. M., Sánchez-Corona J., Márquez de Santiago D. A., García-Zapién A. G., and Flores-Martínez S. E. (2013). Farmacogenética y metabolismo de fármacos antiepilépticos: implicación de variantes genéticas en citocromos P450. *Rev Neurol.* 56:471-479.
15. Sriram S., Ghasemi A., Ramasamy R., Devi M., Balasubramanian R., and Ravi T. K. (2011). Prevalence of adverse drug reactions at a private tertiary care hospital in South India. *J Res Med Sci.* 16:16-25.
16. Thakkar A. N., Bendkhale S. R., Taur S. R., Gogtay N. J., and Thatte U. M. (2012). Association of CYP2C9 polymorphisms with phenytoin toxicity in Indian patients. *Neurology India.* 60:577-580.
17. Tumwikirize W. A., Ogwal-Okeng J. W., Vernby A., Anokbonggo W. W., Gustafsson L. L., and Lundborg S. C. (2011). Adverse drug reactions in patients admitted on Internal Medicine wards in a district and Regional Hospital in Uganda. *Afr Health Sci.* 11:72-78.
18. [Yoon Y. R., Shon J. H., Kim M. K., Lim Y. C., Lee H. R., Park J. Y., Cha J. J., and Shin J. G.](#) (2001). Frequency of cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population. *Br J Clin Pharmacol.* 51(3):277-80.
19. Zavaleta M., and Rosete A. (2007). Reacciones adversas a medicamentos (RAM) en el Hospital Médica Sur. Avances y dirección de nuestros logros. *Rev. Médica Sur, México [Revista on-line].* 14(4). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2007/ms074b.pdf>

### ABSTRACT

*Background and purpose: The enzymes CYP2C9 and CYP2C19 are important in the metabolism of phenytoin (PHT), CYP2C9 is responsible of 90% of this metabolism. Several allelic variants of CYP2C9 have been described, the most frequent were: CYP2C9\*1 (wild variant), CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3. These last 2 encode enzymes with lower enzymatic activity and the carriers of these, when patients are treated with standard dosage of PHT, they tend to have higher plasma levels and an increase in the frequency of adverse drug reactions (ADR). The purpose of the present study was to determine the allelic variants CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3 in patients treated with PHT and its association with ADR. Patients and methods: The study population was made up of patients treated with PHT. All the patients were given the ADR survey and from their medical history, data were obtained on their therapeutic scheme, diagnosis, as well as their place of origin. Allelic variants CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3 were identified in blood samples using the PCR-RFLP technique. Results: The allele frequency was 96,7% (CYP2C9\*1), 3,3% (CYP2C9\*2) and 0,0% (CYP2C9\*3). In relation to the obtained genotypes, 93,4% were wild homozygotes (CYP2C9\*1/\*1), classified as extensive metabolizers, while the remaining 6,6% were heterozygotes (CYP2C9\*1/\*2) classifying them as metabolizers intermediates. With respect to ADR, these were present in all patients with heterozygous CYP2C9\*1/\*2 genotype and 46,4% of wild homozygotes, however, it did not establish a statistically significant association between variant \*2 with the presence of ADR. Conclusion: The allelic variant found was CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3 variant was not found. Although the relative value shows a difference in the frequency of patients who had ADR who have mutated variants and those who do not have it, it was not found a significant.*

**Keywords:** Allelic variants, CYP2C9, phenytoin, ADR.

*Rev. Farmacol. Chile (2017) 10 (1) 15-22*

*Received 20-09-2017; Revised 03-10-2017; Accepted 20-10-2017*

## XXXIX 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, deseo darles la bienvenida a nuestra XXXIX Reunión Anual, la cual se llevará a cabo en la ciudad de Puerto Varas, Hotel Cabaña del Lago. En esta ocasión hemos preparado un programa en el que convergen varias áreas de la Farmacología, las cuales serán abordadas en 4 Conferencias Plenarias, 10 simposios temáticos, comunicaciones orales, exhibición de posters y nuestra tradicional sesión de incorporación para nuevos socios. Además, debo destacar, que este año se ha materializado el ofrecimiento de un curso orientado a estudiantes de postgrado y actividades de capacitación específicas para los socios.

En la organización del congreso no sólo ha sido importante el trabajo logístico del comité organizador, sino también de la buena voluntad de nuestros socios. En este sentido, agradecemos a los Doctores: Luis Aguayo, Javier Bravo, Catalina Carrasco-Pozo, Ramón Sotomayor-Zárate y Patricio Iturriaga por gestionar la venida de los Doctores Bo Soderpalm, John Bienenstock, Karen Borges, Gonzalo Torres e Isabel Bermúdez, respectivamente. Contar con éstos importantes investigadores internacionales le da gran realce al evento y estimula la asistencia de estudiantes de pregrado y postgrado, para quienes dicha interacción es altamente provechosa.

Este año debemos agradecer el gentil patrocinio y auspicio prestado por la Universidad de Concepción, las empresas Andes Import, GrupoBios, Bicrom, Loncotec y los Laboratorios Farmacéuticos Pasteur y Röche. Su apoyo siempre es fundamental para el éxito de nuestro congreso.

Un especial reconocimiento debe ser señalado para el Dr. Ramón Sotomayor-Zárate, Editor de la Revista de la Sociedad de Farmacología, quién año tras año realiza un arduo trabajo editorial para que las principales conferencias y resúmenes de los pósteres sean incluidos en un suplemento especial de la revista.

Finalmente, invito a todos los participantes de este evento a compartir con la comunidad científica y no perder la oportunidad única de hacerlo rodeados de un entorno atractivo e hipnótica belleza.



## XXXIX CONGRESO ANUAL SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA DE CHILE: PROGRAMA

	Miércoles 22 noviembre	Jueves 23 noviembre	Viernes 24 noviembre	Sábado 25 noviembre
<b>AM</b>	9:00-12:00 <b>Registro</b>	8:30-10:00 <b>Simposio 3</b> , Medicamentos Biotecnológicos. Coordinador: Dra. Caroline Weinstein (UV)	8:30-10:00 <b>Simposio 7</b> : Neuro-immune interactions in Gut Brain axis: Coordinador, Dr. Javier Bravo (PUCV)	10:00-11:00 <b>Comunicaciones Orales</b>
	12:00-13:10 <b>Inauguración: Palabras del Presidente SOFARCHI. Dr. Edgar Pastene Conferencia Plenaria Inaugural 1</b> DR. BO SODERPALM: "The present and future role for drugs manipulating brain dopamine systems in psychiatry". Presentado por: Dr. Luis G. Aguayo	10:00-10:30 <b>Coffee Break</b>	10:00-10:30 <b>Coffee Break</b>	11:00-11:30 <b>Coffee Break</b>
		10:30-12:30 <b>Simposio 4</b> : Impact of nutritional imbalances on brain function as revealed by pharmacological manipulations: facts and hypotheses. Coordinador: Dr. Rafael Barra (USACH)	10:30-12:30 <b>Simposio 8</b> : Superbacterias resistentes a los antibióticos: ¿En qué estamos? ¿Existen nuevas alternativas de control de patógenos? Coordinador, Dr. Gerardo González (UDEC).	11:30-13:30 <b>Curso Postgrado: Use of <i>Xenopus</i> oocytes to study ligand-gated ion channels (in spanish).</b> Coordinador: Dra. Isabel Bermúdez (Oxford Brookes University, Oxford, UK)  <b>CIERRE</b>
<b>PM</b>	13:10-14:30 <b>Almuerzo libre</b>	12:30-13:30 <b>Conferencia Plenaria 3</b> : DR. GONZALO TORRES: Farmacología Dopaminérgica: Pasado, Presente y Futuro. Presentado por: Dr. Ramón Sotomayor-Zárate	12:30-13:30 <b>Conferencia Plenaria 4</b> : DR. JOHN BIENENSTOCK Gut microbiome: a biological perspective on the gut-brain axis" Presentado por: Dr. Javier Bravo	
		13:30-15:00 <b>Almuerzo Libre</b>	13:30-15:00 <b>SESION DE POSTERS 2 Y STANDS. Almuerzo Libre Incorporaciones (sesión Paralela)</b>	
	14:30-16:30 <b>Simposio 1</b> : Updates on Neurobiological Determinants for Alcoholism. Coordinador, Dr. Luis G. Aguayo (UDEC).	15:00-17:00 <b>Simposio 5</b> : Programa Doctorado en Farmacología y Fisiología Universidad Autónoma de Madrid - Universidad de Valencia. ESPAÑA. Fisiofarmacología Cardíaca o Vasculár. Coordinadora, Dra. Concepción Peiró.	15:00-17:00 <b>Simposio 9</b> : Estudiantes Doctorado en Farmacología. Funciones Neuronales y No-neuronales de la Acetilcolina en tejidos neuro-endocrinos. Nuevos blancos farmacológicos. Coordinador, Dr. Hernán Lara (UCH).	
	16:30-17:00 <b>Coffee Break</b>	17:00-17:30 <b>Coffee Break</b>	17:00-17:30 <b>Coffee Break</b>	
	17:00-18:30 <b>Simposio 2</b> : Effects of natural antioxidants, beyond their antioxidant properties in metabolic impairments. Coordinador, Dra. Catalina Carrasco (UCH).	17:30-19:30 <b>Simposio 6</b> : Función Vasculár: Mecanismos de Regulación y Nuevas Dianas Terapéuticas. Coordinador, Dr. Claudio Aguayo (UDEC).	17:30-19:30 <b>Simposio 10</b> : Avances en "Drug Discovery" Coordinador, Dr. Leonardo Guzmán (UDEC)	
	18:30-19:30 <b>Conferencia Plenaria 2</b> : Dra. KAREN BORGES: Metabolic and antioxidant treatments for epilepsy and other neurological disorders. Presentada por: Dra. Catalina Carrasco	19:30-21:00 <b>SESION DE POSTERS 1 Y STANDS / Incorporaciones (sesión Paralela)</b>		
	19:30-21:00 <b>Cocktail de Bienvenida</b>		21:45 <b>Cena de Clausura</b>	

**CONFERENCIA INTERNACIONAL**

**ETHANOL'S INTERACTION WITH BRAIN DOPAMINE SYSTEMS PROVIDES SIGNS FOR NEW TREATMENTS OF ALCOHOLISM.** La interacción de etanol con sistema dopaminérgicos cerebrales proporcionan evidencia para nuevos tratamientos de alcoholismo.

**Söderpalm, B.**

Addiction Biology Unit, Department of Psychiatry and Neurochemistry, Institute of Neuroscience and Physiology, The Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden.

Animal and human studies have revealed that ethanol activates brain dopamine neurons resulting in dopamine release in striatal areas, most notably in the nucleus accumbens (nAc; ventral striatum). Further, repeated exposure to alcohol reduces baseline extracellular dopamine levels in rats and brain imaging studies in alcoholics suggest that alcoholism, like other substance addictions, is associated with signs of compromised pre- and post-synaptic dopamine activity in the striatum. In a series of rat studies we have identified that strychnine-sensitive glycine receptors in the nAc and nicotinic acetylcholine receptors in the ventral tegmental area are involved in a neurocircuitry mediating the dopamine activating effect of ethanol and that interference with either receptor population modulates ethanol consumption. Proof for the nicotinic receptor concept was recently obtained in two RCTs studying the partial nicotinic acetylcholine receptor agonist varenicline. Both studies were positive and the effect sizes were 0.35-0.4, i.e. approximately double those of naltrexone and acamprosate. A theoretical rationale for a new RCT aimed at boosting the varenicline effect will be provided. Also the glycine receptor concept was recently challenged in an RCT with a glycine reuptake blocker. This study was negative, tentatively due to short-comings in the design, including lack of an objective marker of alcohol intake. Since animal studies have shown that acamprosate's ethanol intake reducing effect involves glycine receptors, the established clinical effect of acamprosate may, however, serve as proof-of-concept for the glycine receptor concept.

**Area de la Farmacología:** Neuropsicofarmacología

**Dirección de Correo:** [bo.soderpalm@gu.se](mailto:bo.soderpalm@gu.se)

**CONFERENCIA INTERNACIONAL**

**METABOLIC AND ANTIOXIDANT TREATMENTS FOR EPILEPSY AND OTHER NEUROLOGICAL DISORDERS.**

**Borges, K.**

Department of Pharmacology, School of Biomedical Sciences, The University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia.

In many neurological disorders oxidative stress and impaired energy metabolism appear to play a role. Increased levels of oxidants and oxidative damage have been documented in patients and animal models, but also reduced glucose uptake and/or impaired mitochondrial function, including the Krebs cycle and/or the electron transport chain have been demonstrated. The ability to produce ATP is vital for healthy brain functions and oxidative phosphorylation produces the most ATP in aerobic metabolism. ATP is needed to maintain membrane potentials and regulated neuronal signalling, as well as turnover, oxidative defence mechanisms and recovery from damage. Moreover, the Krebs cycle is essential to form amino acids, lipids and other biosynthetic precursors from glucose-derived carbons. Here, I will talk about the development of metabolic treatments designed to improve ATP production, which unexpectedly also proved to be anti-oxidants, namely medium chain triglycerides of decanoate (tridecanoin) and of heptanoate (triheptanoin). Recent studies show that both treatments are anticonvulsant in epilepsy models, have anti-oxidant effects and can improve mitochondrial respiration. Moreover, triheptanoin pre-treatment was found to be neuroprotective in models of amyotrophic lateral sclerosis and stroke. Taken together, this talk will highlight the multimodal anti-oxidant and protective effects of treatments originally designed to relieve brain energy deficits.

**Dirección de Correo:** [k.borges@uq.edu.au](mailto:k.borges@uq.edu.au)

**Agradecimientos:** NHMRC project grant (1044007)

## CONFERENCIA INTERNACIONAL

**DOPAMINERGIC PHARMACOLOGY: PAST, PRESENT, AND FUTURE.** Farmacología dopaminérgica: pasado, presente y futuro.

**Torres, G.E.**

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

Dopamine is a neurotransmitter that mediates a wide array of physiological and behavioral functions, including the regulation of locomotor activity, cognitive processes, neuroendocrine secretion, emotion and affect, and reward-motivated behaviors. Dysfunctions in the dopamine system are believed to contribute to the development of several neurological and psychiatric conditions, such as Parkinson's disease, dystonia, schizophrenia, attention deficit/hyperactivity disorders, Tourette's syndrome, and drug addiction. The main goal of my research program is to understand the cellular and molecular regulation of dopamine homeostasis, with a particular emphasis on dopamine synthesis, vesicular storage, and reuptake mechanisms. My group uses proteomics-based approaches, signal transduction biochemistry, in vivo microdialysis, and behavioral assays to examine the issue of higher-order organization and protein-protein interactions in the control of dopamine homeostasis. Specifically, my laboratory uses in vitro and in vivo systems to study i) the enzymes involved in dopamine synthesis: tyrosine hydroxylase and aromatic amino acid decarboxylase, ii) the vesicular storage process mediated by the vesicular monoamine transporter-2, iii) the reuptake mechanism mediated by the dopamine transporter, iv) the interplay between synthesis, storage, and reuptake pathways, and v) the relevance of novel protein-protein interactions regulating dopamine homeostasis to neurodegeneration and drug addiction. In this lecture, I will review the main discoveries dealing with the control of dopamine homeostasis.

**Area de la Farmacología:** Neuropsicofarmacología

**Dirección de Correo:** [gonzalotorres@ufl.edu](mailto:gonzalotorres@ufl.edu)

**Agradecimientos:** MEC - N° PAI 80160020 "Mecanismos neurobiológicos asociados con el uso de anfetaminas: Papel de las hormonas sexuales". CONICYT, Chile.

## CONFERENCIA INTERNACIONAL

**GUT MICROBIOME: A BIOLOGICAL PERSPECTIVE ON THE GUT-BRAIN AXIS.**

**Bienenstock, J.**

Department of Pathology and Molecular Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada. McMaster Brain-Body Institute at St Joseph's Healthcare Hamilton, 50 Charlton Ave. E. Room T3304 Hamilton, L8N 4A6, Canada.

The last decade has begun to reveal the complexity of the gut microbiome in the animal and human kingdoms. The total mass of gut microbes amounts to some 1.5 kg, which contains approximately 3.3 million genes about 150x the number of genes we possess. Not surprisingly, as attention is being drawn to this huge gene pool, we are beginning to learn that they represent a "forgotten organ" which is involved extensively in insects, fish, mammals and man in regulating endocrine and metabolic function. Attention has more recently focused on their effects on the development, maturation and function of both the peripheral and central nervous systems. It is also becoming clear that our gut microbiomes are intimately involved in regulation of the immune system which itself intricately and mutualistically modulates all the other systems. While most of the recent work has started to unravel the role of the gut bacteria in these complex processes, we need to remember that the gut microbiome consists also of viruses (virome) and fungi/yeasts (mycobiome). Exploration of the biological roles of the gut microbiome in brain structure and function using germ-free and antibiotic-treated animals has begun to show definite effects on behaviour. This is not only a result of direct effects on nervous systems, but also through products of metabolism such as short-chain fatty acids, and synthesis of bioactive molecules such as neurotransmitters. As more information becomes available, the possible role of the olfactory chemosensory systems in nerve function and behaviour becomes more apparent, as these systems have been shown to be widely distributed on different cell types and tissues throughout the body.

**Area de la Farmacología:** Neuropsicofarmacología

**Dirección de Correo:** [Bienens@mcmaster.ca](mailto:Bienens@mcmaster.ca)

## CONFERENCIA / CURSO POSTGRADO CONGRESO

### THE XENOPUS OOCYTES EXPRESSION SYSTEM FOR THE STUDY OF ION CHANNELS AND MEMBRANE RECEPTORS.

**Bermúdez, I.;** Garcia del Villar, S.; Minguéz, T.

Department of Biological & Medical Sciences, Faculty of Health & Life Sciences, Oxford Brookes University, Oxford, UK.

The oocytes of the South African clawed frog *Xenopus laevis* have been widely used as a reliable system for the expression and functional characterization of different types of proteins, including ion channels and membrane receptors. The large size and resilience of these oocytes make them easy to handle and to microinject with different molecules such as natural mRNAs,

cRNAs, plasmid-cDNAs and antibodies. A variety of methods can then be used to monitor the expression of the proteins encoded by the microinjected plasmid-cDNA, mRNA or cRNA, and to perform a functional characterization of the heterologous polypeptides. In this workshop, after describing the equipment required to maintain *X. laevis* in the laboratory and to set up a microinjection system, we will discuss procedures for oocyte isolation, nuclear and cytoplasmic injection of respectively plasmid-cDNA or cRNA and, electrophysiological protocols including manual and automated two-electrode voltage-clamping and the substituted cysteine scanning method (SCAM). We will also discuss the injection of homogenate of neuronal membranes to study native membrane receptors or ion channels.

**Area de la Farmacología:** Farmacología Molecular  
**Dirección de Correo:** [ibermudez@brookes.ac.uk](mailto:ibermudez@brookes.ac.uk)

**XXXIX CONGRESO ANUAL SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA DE CHILE: SIMPOSIOS (SYMPOSIA)**

**SIMPOSIO 1 NEUROPSICOFARMACOLOGÍA: UPDATES ON NEUROBIOLOGICAL DETERMINANTS FOR ALCOHOLISM.**

Coordina: Dr. Luis G. Aguayo

**GLYCINE RECEPTORS ON NUCLEUS ACCUMBENS HAVE A ROLE ON ETHANOL DRINKING.** Receptores de glicina en el núcleo accumbens tienen un rol en consumo de etanol.

**Aguayo, L.G.,** Muñoz, B. and Gallegos S.

Laboratory of Neurophysiology, University of Concepcion, Concepcion, Chile.

Alcohol abuse is a worldwide problem that causes major social, medical and economic burdens. Therefore, the search for novel, mechanistically oriented therapies is of utmost importance. Basic residues in the intracellular loop of the glycine receptor (GlyR)  $\alpha 1$  subunit (316-320 and 385/386) are important for the receptor's sensitivity to low concentrations of ethanol (5-50 mM). The pharmacological effects of the mutations are specific for ethanol, since the sensitivity to neurosteroids, isoflurane, propofol and  $Zn^{2+}$  are unchanged. Therefore, we generated and studied a Knock In (KI) mouse for  $\alpha 1$  GlyRs with mutations in residues 385/386 of the receptor. The KI mice had normal behavior and most importantly did not display a hyperexcitable phenotype demonstrating that the mutation is primarily silent. The study of spinal and brain stem neurons with electrophysiological techniques showed that native GlyRs were less affected by ethanol- and  $G\beta\gamma$ -mediated modulations. The data also showed that a tonic  $\alpha 1$  GlyR-mediated current in accumbal neurons, that modulates neuronal excitability, was exclusively sensitive to ethanol only in WT mice. Behavioral studies demonstrated that the KI mice have higher binge drinking and conditioned place preference suggesting that GlyRs in the nAc may have a protective role against abuse. Interestingly, the mice exhibited a reduced loss of righting reflex (LORR) time when compared with WT. Results from the DID protocol showed that the KI mice went into binge drinking from day 1 of exposure, drinking three times more than the WT mice.

In conclusion, we identified important amino acids that appear to participate in the modulation of GlyR by ethanol. The study opens a novel opportunity for pharmacotherapy development to treat alcohol use disorders based on the modulation of glycinergic transmission.

**Área de la Farmacología:** Neuropsicofarmacología

**Dirección de Correo:** [laguayo@udec.cl](mailto:laguayo@udec.cl)

**Agradecimientos:** Supported by FONDECYT DPI 20140008 grant and NIHAA

**BEHAVIORAL AND NEURAL CHARACTERISTICS OF RATS SHORT-TERM SELECTED FOR HIGH- OR LOW-ETHANOL DRINKING DURING ADOLESCENCE.** Características comportamentales y neurales de corto plazo en ratas seleccionadas por beber dosis altas o bajas de etanol durante la adolescencia.

**Pautassi, R.**<sup>a,b</sup>; Fernandez<sup>a</sup>, M.; Chiner, F<sup>a,b</sup>; Ferreyra, A<sup>b</sup>.

<sup>a</sup> Instituto de Investigación Médica M. y M. Ferreyra, INIMEC-CONICET, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba, C.P. 5000. <sup>b</sup> Facultad de Psicología, UNC. República de Argentina.

Rodent strains selectively bred for high or low ethanol intake are valuable animal models. To our knowledge, a selective breeding program has not been performed for low and high levels of ethanol drinking during adolescence. Such a program would facilitate analyses of the mechanisms by which genes increase the likelihood of alcohol use disorders, and may reveal the putative relationship between motivational sensitivity to ethanol and ethanol drinking, or detect preexisting traits that predispose for high ethanol drinking. We short-term produced rat lines selected for high (STDRHI) or low (STRDLO) ethanol consumption during adolescence, and assessed them in several behavioral and neural assays. STDRHI adolescent rats exhibited greater anxiety response in the light-dark and open field tests, and greater baseline Fos immunoreactivity (ir) in central, basolateral and medial amygdaloid nucleus (Bla, Cem and Me, respectively); nucleus accumbens core (AcbC) and ventral tegmental area (VTA). STRDLO, but not STDRHI, rats exhibit ethanol-induced Fos-ir in Cem, yet the inverse pattern was found in Me. Moreover, STRDHI rats exhibited a blunted response to the conditioned aversive effects of ethanol. These results suggest that selection pressure for high ethanol intake during adolescence resulted in rats exhibiting: (a) reduced and enhanced response to ethanol's aversive and stimulant effects, respectively; (b) and anxiety-prone phenotype and (c), an altered pattern of neural response to ethanol.

**Área de la Farmacología:** Neuropsicofarmacología

**Dirección de Correo:** [rpautassi@gmail.com](mailto:rpautassi@gmail.com)

**Agradecimientos:** Financial Support PICT 2015-0325

#### ROLE OF ENVIRONMENT ENRICHMENT ON ETHANOL'S EFFECTS.

Papel del enriquecimiento del medio ambiente sobre los efectos del etanol.

**Camarini, R.**, André V. L. Rueda, Priscila Marianno, Mariana B. Rae, Alexis Bailey.

Neuroquímica e Farmacología Comportamental, Departamento de Farmacología, Universidad de Sao Pablo, Brasil.

Environmental conditions such as stress, environmental enrichment (EE) and social factors can modify the aversive and rewarding properties of ethanol. EE has been demonstrated to have beneficial effects on drug-induced actions, decreasing rewarding, drug seeking behavior and behavioral sensitization. We assessed the effects of EE on ethanol behavioral sensitization, ethanol consumption and ethanol-induced conditioned place preference (CPP). EE decreased ethanol behavioral sensitization, ethanol intake after restraint stress, but increased CPP to ethanol. While mice reared in EE conditions exhibited increased sociability and reduced anxiety-like compared to controls, alcohol was more rewarding in the EE vs. control mice. We will discuss the mechanisms of EE upon ethanol-induced behaviors focusing on BDNF and oxytocin system.

**Área de la Farmacología:** Neuropsicofarmacología

**Dirección de Correo:** [camarini@icb.usp.br](mailto:camarini@icb.usp.br)

**Agradecimientos:** Financial support: FAPESP, CNPq, FAPESP, Santander.

**EFFECTOS PERIFERICOS Y CENTRALES EN LA REDUCCION DEL CONSUMO DE ETANOL INDUCIDA POR FENOFIBRATO.** Peripheral and central effects in the fenofibrate-induced reduction of ethanol intake.

**Rivera-Meza, M.**<sup>1</sup>, Jerez, E.<sup>1</sup>, Muñoz, D.<sup>2</sup>, Quintanilla, M.E.<sup>3</sup>, Salinas-Luyptaert, C.<sup>1</sup>, Fernández, K.<sup>4</sup>, Karahanian, E.<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Universidad de Chile, Santiago, Chile. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Santiago, Chile. <sup>3</sup>Instituto de Ciencias Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. <sup>4</sup>CIB, Facultad de Salud y Odontología, Universidad Diego Portales, Santiago, Chile. <sup>5</sup>CIAA, Universidad Autónoma de Chile, Santiago, Chile.

Estudios en ratas han mostrado que el fenofibrato, un agonista PPAR alfa, induce la proliferación de peroxisomas en el hígado, aumentando los niveles de catalasa y en una acumulación del metabolito acetaldehído cuando se administra etanol. La acumulación de acetaldehído genera una reacción desagradable que lleva a la reducción del consumo de etanol. Se investigó si los efectos del fenofibrato en el consumo de etanol eran generados exclusivamente en el hígado o si también existían efectos a nivel central. Ratas bebedoras UChB fueron expuestas al consumo voluntario de etanol 10% o sacarina 0,2% durante 2 meses y tratadas con una dosis diaria de fenofibrato (50 mg/kg/día) o vehículo durante 14 días. Posteriormente, los animales que consumían etanol fueron privados a su acceso durante 24 horas y luego tratados con una dosis oral de etanol (1 g/kg), determinándose los niveles sanguíneos de acetaldehído. Los niveles de catalasa fueron determinados en hígado y cerebro mediante western blot. Los resultados mostraron que el fenofibrato: i) redujo en 70% y 35% el consumo voluntario de etanol y sacarina respectivamente; ii) aumentó los niveles de acetaldehído sanguíneo hasta 95 µM y iii) aumentó 2,5 veces los niveles de catalasa en el hígado, pero sin cambios en cerebro. Para estudiar si el fenofibrato modificaba los efectos motivacionales del etanol, se realizó un estudio de preferencia de lugar condicionado. Los resultados mostraron que fenofibrato bloqueó el desarrollo de la preferencia de lugar condicionada por etanol. Adicionalmente, ratas UChB fueron expuestas a 2 ciclos de privación/re-acceso a etanol y tratadas con fenofibrato durante la privación. El fenofibrato indujo una prolongada (30 días) reducción del consumo de etanol, sugiriendo la existencia de otros efectos farmacológicos diferentes a la aversión inducida por el acetaldehído.

**Área de la Farmacología:** Neuropsicofarmacología

**Dirección de Correo:** [mario.rivera@ciq.uchile.cl](mailto:mario.rivera@ciq.uchile.cl)

**Agradecimientos:** FONDECYT #11130241, #1150850

**SIMPOSIO 2 FARMACOLOGÍA DE PRODUCTOS NATURALES: "EFFECTS OF NATURAL ANTIOXIDANTS, BEYOND THEIR ANTIOXIDANT PROPERTIES IN METABOLIC IMPAIRMENTS".**

Coordina: Dra. Catalina Carrasco-Pozo

**QUERCETINA Y SULFORAFANO EN LA BIOENERGETICA MITOCONDRIAL DE CELULAS BETA PANCREATICAS.** Quercetin and sulforaphane in the mitochondrial bioenergetics of pancreatic beta cells.

**Carrasco-Pozo, C.** 1,2; Gotteland, M.1; Borges, K.3

1 Discovery Biology, Griffith Institute for Drug Discovery, Griffith University, Nathan, Queensland, 4111, Australia. 2 Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina. Universidad de Chile, Chile. 3 School of Biomedical Sciences, The University of Queensland, Brisbane, 4072, QLD.

El colesterol cumple un papel importante en la inducción de daño a las células beta pancreáticas por medio de la generación de estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. Esta alteración se caracteriza por una deteriorada capacidad de secreción de insulina en respuesta a glucosa. El sulforafano (SFN) es un isotiocianato natural derivado de un glucosinolato encontrado en los vegetales crucíferos, especialmente brócoli, y es un potente activador de Nrf2. Quercetina es el polifenol más ubicuo en el reino vegetal y mayormente consumido a nivel mundial, alcanzando un consumo diario promedio de 25 mg. Además de ser antioxidantes estos compuestos son protectores de la función mitocondrial; los que al mejorar la bioenergética de la célula, pueden facilitar funciones fisiológicas que son dependientes de energía. Quercetina y SFN protegen contra las alteraciones en la función mitocondrial inducidas por colesterol, específicamente mejoraron la eficiencia de acoplamiento mitocondrial (mejorando la respiración basal y máxima, el turnover de ATP y la capacidad de reserva) y el flujo de electrones en la cadena transportadora. Estos efectos sobre la bioenergética están asociados a la prevención del descenso en la expresión de sirtuin 1 inducida por colesterol y al aumento en la expresión de Pgc-1alfa. Quercetina y SFN protegen la alteración inducida por colesterol en la liberación de insulina mediada por glucosa en células Min6. Estos datos proporcionan una base científica que sustenta el desarrollo de quercetina y SFN como nutracéuticos para preservar la función de las células beta y prevenir la progresión de prediabetes a diabetes.

**Área de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales

**Dirección de Correo:** [c.carrascopozo@griffith.edu.au](mailto:c.carrascopozo@griffith.edu.au)

**Agradecimientos:** FONDECYT de Iniciación 111-30232

**EFFECTOS ANTICONVULSIVANTE, ANTIOXIDANTE Y PROTECTOR MITOCONDRIAL DE TRIDECANOIN.** Anticonvulsant, antioxidant and mitochondrial protective effects of tridecanoin.

**Borges, K.**1; Tan, K.N.1; Carrasco-Pozo, C.2,3

1 School of Biomedical Sciences, The University of Queensland, Brisbane, 4072, QLD, Australia; 2 Discovery Biology, Griffith Institute for Drug Discovery, Griffith University, Nathan, 4111, QLD, Australia; 3 Department of Nutrition, Faculty of Medicine, University of Chile, Chile.

The hypothesis that chronic feeding of the triglycerides of octanoate (trioctanoin) and decanoate (tridecanoin) in "a regular non-ketogenic diet" is anticonvulsant was tested and possible antioxidant and mitochondrial protective mechanisms of actions were subsequently investigated. Chronic feeding of 35E% of calories from tridecanoin, but not trioctanoin, was reproducibly anticonvulsant in two acute CD1 mouse seizure models. The levels of beta-hydroxybutyrate in plasma and brain were not significantly increased by either treatment relative to control diet. Tridecanoin treatment did not alter the maximal activities of several glycolytic enzymes, suggesting that there is no reduction in glycolysis contributing to anticonvulsant effects. In cultured astrocytes, 200 mM of octanoic and decanoic acids increased basal respiration and ATP turnover, suggesting that both medium chain fatty acids are used as fuel. Only decanoic acid increased mitochondrial proton leak which may reduce oxidative stress. In mitochondria isolated from hippocampal formations, tridecanoin increased respiration linked to ATP synthesis, indicating that mitochondrial metabolic functions are improved. In addition, tridecanoin increased the plasma antioxidant capacity and hippocampal mRNA levels of heme oxygenase 1, and FoxO1.

**Área de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales

**Dirección de Correo:** [k.borges@ug.edu.au](mailto:k.borges@ug.edu.au)

**Agradecimientos:** NHMRC 1044007. Proyecto FONDECYT de Iniciación 111-30232

**Socio Patrocinante:** Dra. Catalina Carrasco

## DIETARY ANTHOCYANINS IN METABOLIC SYNDROME AND DIABETES.

**Rojo, L.E.**

Laboratorio de Toxicología, Departamento de Biología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile (USACH), Santiago 3363, Chile.

El síndrome metabólico (SiMet) es una condición se caracteriza clínicamente por la presencia de menos tres signos que incrementan el riesgo de enfermedad cardiaca y diabetes tipo 2, entre estos signos/síntomas destacan la hipertensión arterial, hiperglicemia, dislipidemia, obesidad central y estado pro-inflamatorio. Al año 2017 en Estados Unidos la prevalencia de SiMet en adultos es de 34% y en Chile de un 32%, con tendencia al aumento debido a la mala alimentación y hábitos sedentarios. Es conocida la recomendación de diversas agencias internacionales de consumir al menos cinco porciones diarias de frutas y verduras por su efecto preventivo sobre el SiMet. Hasta hoy la evidencia aún es incompleta respecto de los mecanismos moleculares por los cuales los metabolitos de plantas podrían prevenir los signos de SiMet. Los polifenoles del tipo antocianinas son un grupo de metabolitos secundarios de frutas y verduras que han sido estudiados durante los últimos 20 años por sus efectos preventivos en diferentes modelos de SiMet, tanto *in vivo* como *in vitro*. Cabe resaltar que la evidencia clínica aún es escasa, pero sugiere que formulaciones ricas en antocianinas mejorarían la sensibilidad a insulina en obesos insulino-resistentes. La evidencia farmacológica experimental ha demostrado que antocianinas del tipo glucósidos y sambubiosidos de cianidina tienen efectos antiinflamatorios, insulino-miméticos e inhibidores de la acumulación intracelular de lípidos en hepatocitos y adipocitos. Los mecanismos propuestos incluyen la modulación transcripcional de genes involucrados en la síntesis de triglicéridos y genes reguladores del ciclo celular. Recientemente, incluso se ha planteado que el microbioma intestinal podría ser el blanco más importante de este tipo de polifenoles, dada su baja biodisponibilidad por la vía oral. En esta conferencia se presenta una visión global y los resultados de nuestro grupo de investigación y otros relevantes, que conjuntamente resumen los hallazgos más significativos en relación a los mecanismos moleculares de las antocianinas como preventivos de Síndrome Metabólico.

**Área de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales

**Dirección de Correo:** [leonel.rojo@usach.cl](mailto:leonel.rojo@usach.cl)

**Agradecimientos:** Proyecto FONDECYT 111-40915.

## SIMPOSIO 3: "MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS"

Coordina: Dra. Caroline Weinstein-Oppenheimer

**COMPARACIÓN ENTRE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS Y BIOTECNOLÓGICOS Y SUS CONSECUENCIAS SOBRE LA INMUNOGENICIDAD.** Comparison between synthesis and biotechnological drugs and their consequences for immunogenicity.

**Weinstein-Oppenheimer, C.R.**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso, Chile. <sup>2</sup> Centro de Investigación Farmacopea Chilena (CIFAR), Universidad de Valparaíso.

Los medicamentos biotecnológicos son medicamentos de naturaleza proteica -de elevado peso molecular- producidos mediante técnicas que requieren el uso de células para su producción, ya sea mediante ingeniería genética o tecnología de hibridomas. Esto introduce una variabilidad que depende de factores tales como, la célula hospedera, el constructo genético y el proceso de producción que no se presentan en los medicamentos de síntesis. Para estos medicamentos un pequeño cambio estructural puede impactar en su eficacia y seguridad, razón por la cual los productos que imitan a los fármacos innovadores se denominan biosimilares en vez de bioequivalentes terapéuticos. Además, por la naturaleza proteica de estos productos farmacéuticos, presentan una elevada probabilidad de generar anticuerpos anti droga. Esta antigenicidad inherente a su estructura constituye un riesgo que puede resultar en reacciones adversas o en pérdida de eficacia. La probabilidad de generar anticuerpos anti droga aumenta con el peso molecular y la disimilitud con proteínas endógenas. Los medicamentos biotecnológicos constituyen un aporte significativo al arsenal terapéutico en enfermedades tan desafiantes como el cáncer y los desórdenes autoinmunes, sin embargo, también implican desafíos de calidad, seguridad y eficacia que es necesario abordar.

**Área de la Farmacología:** Biotecnología Farmacéutica

**Correo electrónico:** [caroline.weinstein@uv.cl](mailto:caroline.weinstein@uv.cl)



**ASPECTOS DISTINTIVOS EN LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS.** Distinctive quality issues about biotechnologic drugs.

**Murillo, R.**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Escuela de Química y Centro de Investigaciones en Productos Naturales, Universidad de Costa Rica, Costa Rica. <sup>2</sup>Instituto de Biotecnología Farmacéutica, Universidad de Friburgo, Alemania.

Los medicamentos biotecnológicos son, a diferencia de los otros medicamentos, principalmente proteínas y los aspectos de calidad de este tipo de medicamentos se basa en química de proteínas y aspectos de producción de proteínas recombinantes.

Los aspectos de calidad que se deben analizar se pueden reunir en cuatro grupos: identidad, impurezas, cantidad de proteína y estabilidad. La identidad de la proteína cubre varios aspectos, a saber: la secuencia de aminoácidos, puentes disulfuro y las estructuras de alto orden. Las impurezas se pueden dividir en dos grupos: impurezas relacionadas al proceso (ADN, endotoxinas, proteínas del hospedero) y las impurezas relacionadas al producto (agregados, proteínas desnaturalizadas, deamidadas, especies oxidadas). La cantidad de proteína puede ser analizada de manera directa con un método espectrofotométrico o de manera indirecta, con, por ejemplo, un inmunoensayo. La estabilidad es otro aspecto de calidad que debe medirse muy cuidadosamente y en este caso deben analizarse las estructuras de alto orden, pues son las primeras en perderse.

Las técnicas que se utilizan en las mediciones de calidad de este tipo de medicamentos comprenden -para mencionar algunas-: la espectrometría de masas, métodos de separación como HPLC, electroforesis, filtración en gel, ultracentrifugación, inmunoensayos, resonancia de plasmón de superficie, dicroísmo circular y resonancia magnética nuclear. Estas técnicas requieren de una gran cantidad de expertos -normalmente uno por técnica-. Y los resultados que se obtienen se analizan como un conjunto proporcionando la totalidad de la evidencia de la estructura proteica, la cual es un requisito regulatorio, para poder continuar con los ensayos clínicos que proporcionarán la información total sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biotecnológicos.

**Área de la Farmacología:** Biotecnología Farmacéutica  
**Dirección de Correo:** [renato\\_murillo@hotmail.com](mailto:renato_murillo@hotmail.com)

**LA LEGISLACIÓN VIGENTE EN CHILE REFERENTE A LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS.** Current Chilean law related to biotechnological drugs.

**Muñoz, F.**

Departamento ANAMED, Instituto de Salud Pública de Chile.

El D.S. 3/2010 del Ministerio de Salud, regula el sistema nacional de control productos farmacéuticos de uso humano. En este se definen los productos biológicos como especialidades farmacéuticas cuya obtención o producción involucra a organismos vivos o sus fluidos o tejidos. A esta categoría pertenecen los medicamentos biotecnológicos para los que se generó la norma técnica 170/2014 que regula el registro sanitario para productos biotecnológicos. En esta se distinguen dos tipos de registro, el de presentación de producto biotecnológico con dossier completo y el de producto biotecnológico con dossier abreviado como biosimilar.

Para la solicitud de registro de un producto biotecnológico biosimilar se requiere presentar un dossier completo de calidad del producto que incluya su comparación con el producto biotecnológico de referencia, estudios de comparabilidad pre clínicos y clínicos de fase I y fase III. Durante todas las fases clínicas se debe evaluar la inmunogenicidad. Las indicaciones terapéuticas de un producto biosimilar se pueden extrapolar del producto innovador sólo si se justifica el cumplimiento de ciertas premisas estipuladas en el reglamento. EL producto registrado debe ser sometido a plan de manejo de riesgos e informe periódico de seguridad.

**Área de la Farmacología:** Biotecnología/Legislación Farmacéutica  
**Dirección de Correo:** [fmunoz@ispch.cl](mailto:fmunoz@ispch.cl)

**SIMPOSIO 4 NEUROFARMACOLOGÍA: “IMPACT OF NUTRITIONAL IMBALANCES ON BRAIN FUNCTION AS REVEALED BY PHARMACOLOGICAL MANIPULATIONS: FACTS AND HYPOTHESES”.**

Coordina: Dr. Rafael Barra

**EL DETERIORO NUTRICIONAL INTRAUTERINO INFLUYE EN LA PROGRAMACIÓN FETAL DE LA HIPERTENSIÓN EN RATAS ADULTAS.** Intrauterine nutritional impairment influences Fetal programming of hypertension in adult rats.

**Barra, R.A.** 1 Perez, H.2, Morgan, C.2, Burgos, H.3, Hernández, A.4, Sáez-Briones, P.5

1 University of Santiago of Chile, Medicine School, Faculty of Medical Sciences. 2 University of Chile, Institute of Nutrition and technology in foods. 3 University of Santiago of Chile, CITIAPS. 4 University of Santiago of Chile, Faculty of Chemistry and Biology. 5 University of Santiago of Chile, Medicine School, Faculty of Medical Sciences, Laboratory of Neuropharmacology and Behavior.

Se ha descrito que la desnutrición prenatal induce hipertensión en adultos. Este efecto patológico en seres humanos ha sido replicado con éxito en modelos murinos. En este sentido, creciente evidencia ha demostrado que un componente noradrenérgico podría estar implicado en el control de la actividad neuronal del PVN. En el presente trabajo se evaluó la posible interacción recíproca entre el núcleo de PVN y Locus coeruleus (LC) mediante la medición de potenciales de campo electrofisiológicos, parámetros cardiovasculares, niveles plasmáticos de glucocorticoides, cantidades totales de receptores glu y alfa adrenérgicos y sus correspondientes cantidades de mRNA en ratas adultas (40 días). Los resultados obtenidos muestran que la inyección intra-PVN del agonista del receptor GR2 dexametasona induce una menor disminución de la actividad PVN, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y los niveles plasmáticos de corticosterona en animales sometidos a malnutrición prenatal. Por el contrario, no se observaron diferencias entre ratas eutróficas y desnutridas prenatales por inyección intra-PVN de agonista del receptor alfa-fenilefrina. Tomados en conjunto, estos resultados son consistentes con un deterioro de la sensibilidad de un mecanismo de retroalimentación negativa ejercida por los glucocorticoides en las neuronas PVN que debería ser independiente del aumento de la sensibilidad a la noradrenalina dentro de PVN.

**Área de la Farmacología:** Neurofarmacología

**Dirección de Correo:** [rafael.barra@usach.cl](mailto:rafael.barra@usach.cl)

**Agradecimientos:** Funding DICYT 0217015B To Sáez-Briones.

**INFLUENCIA DE LA DIETA MATERNAL EN LA FUNCIÓN COGNITIVA DE LA PROGENIE.** Maternal diet influence on cognitive function in offspring.

Seva G. Khambadkone, Miranda D. Johnson, Zachary A. Corder, Lin Song, Timothy H. Moran, and **Tamashiro, K.L.**

Department of Psychiatry & Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21205, USA.

Exposure to a high-fat (HF) diet increases one's risk for obesity, diabetes, and the metabolic syndrome, and has been associated with an increased risk of cognitive deficits in adults. Maternal consumption of HF diet during gestation and lactation also has negative effects on offspring cognitive behavior and hippocampal gene expression. Exercise has been shown to be a promising intervention in targeting both metabolic and cognitive deficit in adults. However, few studies have assessed the effects of gestational exercise exposure on offspring development, especially against the setting of maternal HF diet. Pregnant Sprague-Dawley rats were given ad libitum access to standard chow (CH) (n = 24) or high fat (HF) (n = 24) diet and they remained on their respective diets throughout gestation and lactation. Rats were housed in conventional tub cages and half of each dietary group half remained sedentary (SED) while the other half had voluntary access to a running wheel (RW) in their home cage. Thus, there were 4 experimental groups: CH-SED, CH-RW, HF-SED and HF-RW. The RW groups had access to the running wheel in their home cage during gestation only. On postnatal day (P)21, all offspring were weaned onto the CH diet. Body weight and plasma leptin levels were elevated at weaning in both HF-SED and HF-RW animals compared to CH control groups. In adulthood beginning on P80, male and female offspring were tested for cognitive performance in the Novel Object Recognition Test and Barnes Maze. Male and female HF-SED offspring displayed impaired recognition memory and spatial memory compared to CH control groups. These cognitive deficits were not observed in HF-RW offspring, with both male and female HF-RW offspring performed comparably to CH controls. At weaning, expression of the insulin receptor (Insr), leptin receptor (Lepr), and glucose transporter 1 (Slc2a1) was decreased in the hippocampus of HF male offspring. The decreased expression of Insr and Lepr persisted at P150. Together, our results suggest that maternal HF diet during pregnancy and lactation has significant lasting effects on the brain, behavior, and cognitive function of offspring and that maternal exercise during gestation may have beneficial effects on offspring brain development and behavior.

**Área de la Farmacología:** Neurofarmacología

**Dirección de Correo:** [ktamashiro@jhmi.edu](mailto:ktamashiro@jhmi.edu)

**Socio Patrocinante:** Dr. Rafael Barra

**LA DIETA RICA EN GRASA Y LA PLASTICIDAD SINÁPTICA EN LA VÍA CORTICAL PREFRONTAL-ACCUMBENS: EXPLORANDO LAS BASES NEURALES DE LA ADICCIÓN DIETARIA.** High-fat diet and synaptic plasticity in the prefrontal cortical-accumbens pathway: Exploring the neural basis of dietary addiction.

**Morgan, C.**1, Reyes, A.2, Ramírez, P.1,2, Burgos, H.3, Constandil, L.2, Barra, R.4, Sáez-Briones, P.4, Hernández, A.2

1 Unidad de Nutrición Humana, INTA, Universidad de Chile; 2 Laboratorio de Neurobiología, Facultad de Química y Biología, 3 Escuela de Psicología, Facultad de Humanidades, 4 Laboratorio de Neurofarmacología y Comportamiento, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile.

Loss of prefrontal cortical (PFC) neuroplastic control on nucleus accumbens activity is involved in triggering drug-seeking behavior on several substances of abuse. This is due, in principle, to an impaired glutamate homeostasis in tripartite synapses at nucleus accumbens core (Nacc), which receives afferents from the PFC. We have shown that PFC-Nacc long-term depression (LTD), normally observed in control mice is suppressed in young mice fed high-fat diet (HFD) ad libitum during 2 weeks after weaning, who developed a dietary preference for HFD. We hypothesized that PFC-Nacc LTD suppression is involved in developing and maintaining dietary preference for HFD. Our interest was to restore the PFC-Nacc LTD and assessing the effect on dietary consumption of HFD by administering N-Acetylcysteine (NAC), a compound able to induce astrocytes to release glutamate. Our results, though yet limited suggest that NAC is effective in restoring PFC-Nacc LTD in vivo and that it may be useful in limiting the intake of high-fat diet, consistently with the glutamate homeostasis hypothesis of addiction. Those results extend previous findings from studies on drugs of abuse to the nutrition field, particularly of high-fat diet consumption by mice. Neuroplastic changes in nucleus accumbens may be relevant to explain the high prevalence of obesity in western societies.

**Área de la Farmacología:** Neurofarmacología

**Dirección de Correo:** [cmorgan@inta.cl](mailto:cmorgan@inta.cl)

**Agradecimientos:** This work was funded, at least in part, by a DICYT grant to PSB and AH.; DICYT 021701SB To Saez-Briones. And Dicyt 021643HK to Hernández A., Universidad de Santiago de Chile  
**Socio Patrocinante:** Dr. Alejandro Hernández

**PROGRAMACION DE DEFICITS NEUROPLASTICOS POR DESNUTRICION FETAL: ROL DE LOS SISTEMAS NORADRENERGICOS CENTRALES.** Programming of neuroplastic deficits by fetal malnutrition: role of central noradrenergic systems.

**Hernández, A.**1, Barra R.2, Salamanca C.2, Morgan C.,3, Burgos, Hector4-5, Sáez Briones P6., Pérez H.3.

1 Laboratorio de Neurobiología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile. 2 Centro de investigaciones Biomédicas y aplicadas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago. 3 Unidad de Nutrición Humana, INTA, Universidad de Chile. 4 Centro de Innovación en Tecnologías de la Información para Aplicaciones Sociales (CITIAPS) Universidad de Santiago de Chile. 5 Escuela de Psicología, Universidad Mayor. 6. Laboratorio de Neurofarmacología y Conducta, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile.

La desnutrición fetal, aún moderada, es capaz de generar significativos cambios moleculares, estructurales y funcionales en la corteza cerebral e hipocampo, entre otras regiones cerebrales, que conducen a diversos desórdenes conductuales tales como déficits en el aprendizaje y la memoria. Las bases neurobiológicas que subyacen a estos efectos se cree que dependen de procesos de programación fetal, los cuales a su vez se basan en la regulación de genes específicos vía modificaciones estables y hereditarias de la cromatina, esto es cambios epigenéticos. Se discuten resultados de nuestro grupo que sugieren que los mecanismos noradrenérgicos centrales juegan un papel clave en los trastornos cerebrales inducidos por la desnutrición prenatal y que son evidenciados en la vida adulta, a través de una programación fetal alterada de la plasticidad cerebral. Algunos de estos trastornos son posiblemente el resultado de modificaciones epigenéticas, lo que es totalmente coherente con el concepto de programación fetal por señales nutricionales tempranas. Aunque esta es un área de investigación en expansión, actualmente se desconoce si los cambios en la plasticidad cerebral consecutivos a la desnutrición prenatal son una consecuencia directa de programación epigenética intrauterina de mediadores neurales/gliales, receptores u otras proteínas, o si son indirectamente mediados por otros eventos postnatales programados tales como obesidad y síndrome metabólico asociado.

**Área de la Farmacología:** Neurofarmacología

**Dirección de Correo:** [alejandro.hernandez@usach.cl](mailto:alejandro.hernandez@usach.cl)

**Agradecimientos:** Proyecto DICYT 021643HK y DICYT 021701SB de Sáez-Briones, Universidad de Santiago de Chile

**SIMPOSIO 5 PROGRAMA DOCTORADO EN FARMACOLOGÍA Y FISIOLÓGIA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID - UNIVERSIDAD DE VALENCIA. ESPAÑA: "FISIOFARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR".**

Coordina: Dra. Concepción Peiró

**ADIPOCYTOKINES AS NOVEL THERAPEUTIC TARGETS IN VASCULAR DISEASE: A ROLE FOR INTERLEUKIN -1BETA.**

**Peiró, C.**

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Universidad Autónoma de Madrid, Spain.

The adipose tissue is not simply a storage site of fat mass, but also an organ that secretes a heterogeneous group of substances, the so-called adipocytokines, which may exhibit paracrine or endocrine actions. Adipocytokines range from classic cytokines, such as interleukin (IL)-1beta or tumor necrosis factor- $\alpha$ , to vasoactive peptides, such as angiotensins, or metabolic regulators, such as leptin. They can be released not only by the visceral or subcutaneous adipose tissue, but also by epicardial or perivascular fat depots. In certain conditions, such as diabetes mellitus and obesity, an imbalanced production and release of adipocytokines has been proposed to negatively impact on vascular homeostasis, thus contributing to the development of vascular disease. In this context, adipocytokines have gained interest as potential pharmacological targets to retard or attenuate vascular complications associated to metabolic disorders. Here we will discuss how IL-1beta can directly promote features of vascular damage, including vascular cell inflammation, endothelial dysfunction, impaired vascular reactivity or premature cell senescence, as well as the respective mechanisms of action involved. Moreover, we have observed that the pro-inflammatory signalling triggered by IL-1beta in human vascular cells is exaggerated by the presence of extracellular glucose levels. This effect seems to rely on a higher uptake of glucose favoured by the adipocytokine. Once inside the cell, part of the excess glucose is diverted via the pentose phosphate pathway, which derives in the over-production of oxygen reactive species resulting in an over-activation of pro-inflammatory signalling. Interestingly, the deleterious vascular effects exerted by IL-1beta can be attenuated *in vitro* or *in vivo* by biological drugs initially designed for non-vascular indications. This opens new therapeutic horizons for the treatment of cardiometabolic complications.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Cardiovascular

**Correo electrónico:** [concha.peiro@uam.es](mailto:concha.peiro@uam.es)

**Agradecimientos:** Plan Nacional I+D (SAF2014-52762-R) and Universidad Autónoma de Madrid

**ENVEJECIMIENTO VASCULAR: MECANISMOS PRO-INFLAMATORIOS Y PRO-SENESCENTES.** Vascular ageing: Pro-inflammatory and pro-senescent mechanisms.

**Sánchez-Ferrer, C.F.**

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Universidad Autónoma de Madrid, Spain.

Ageing is an independent cardiovascular risk factor that represents a crucial event in the development of vascular diseases. Vascular ageing is now viewed as a target process for intervention in order to achieve a healthier old age. The knowledge of the mechanisms underlying the age-related vascular dysfunction is required to design an adequate therapeutic strategy to prevent or restore this impairment of vascular functionality. Among the pathways that may contribute to the age-dependent vascular dysfunction, this communication will study the following aspects: (1) the reduction of nitric oxide (NO) bioavailability, caused by diminished NO synthesis and/or by augmented NO scavenging due to oxidative stress; (2) the role for other vasodilator mechanisms, such as the endothelium-dependent hyperpolarising factor; (3) the possible sources involved in the enhancement of oxidative stress, such as an enhanced activity of NADPH oxidase or the uncoupling of NO synthases (NOS); (4) the increased activity of vasoconstrictor factors, produced by alterations of the cyclooxygenase (COX) pathway or by the renin-angiotensin system and; (5) the development of a low-grade pro-inflammatory environment, due to an enhanced role for inflammatory cytokines or adipokines and/or hyperglycemia. Moreover, the possible synergisms and interactions between all these pathways will be also analysed. The cellular mechanisms related to endothelial cell senescence will be revisited, as they are involved in the age-dependent vascular dysfunction, as well as in the lower vascular repairing capacity observed in the elderly. Finally, new pharmacological interventions that could interfere with some of those mechanisms leading to vascular dysfunction are discussed, in order to suggest some future therapeutic approaches that can improve the cardiovascular health in older people.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Cardiovascular

**Correo electrónico:** [carlosf.sanchezferrer@uam.es](mailto:carlosf.sanchezferrer@uam.es)

**Agradecimientos:** Plan Nacional I+D (SAF2014-52762-R) and Universidad Autónoma de Madrid.

**EXPERIMENTAL APPROACHES FOR THERAPEUTIC STRATEGIES AGAINST DIABETIC CARDIOMYOPATHY.**

B. Picatoste, E. Ramiro, Á. González-Bris, and Ó. Lorenzo.

Laboratory of Vascular Pathology and Diabetes. IIS-Fundación Jiménez Díaz-Universidad Autónoma, Madrid.

Cardiovascular pathologies are the most common cause of mortality in the world, and diabetes mellitus is one of the major risk factor for cardiovascular disease development. Diabetic cardiomyopathy (DCM) is a serious cardiac pathology that lead to overt heart failure and death. Also, DCM frequently coexists with other comorbidities such as hypertension, obesity, dyslipidaemia, and vasculopathies. However, there is not an efficient and specific therapy, possibly because molecular mechanisms are not fully elucidated. Thus, we were interested in the proteome pattern of experimental DCM. Normotensive and spontaneously hypertensive (SHR) rats treated with diabetogenic streptozotocin were examined. Proteomics revealed that long-term DM1, SHR and SHR/DM1 rats exhibited 24, 53 and 53 altered proteins in the myocardia, respectively. DM1 myocardium showed over-expression of apoptotic and cytoskeleton proteins, and down-regulation of anti-apoptotic and mitochondrial metabolic enzymes. In both SHR and SHR/DM1 these changes were exacerbated, and  $\beta$ -oxidation enzymes were additionally decreased. Furthermore, SHR/DM1 hearts exhibited a misbalance of specific prohypertrophic, anti-apoptotic and mitochondrial ATP-carrier factors, which could cause additional damage. Importantly, these factors could be targeted for future pharmaceutical strategies. In this sense, bioinformatics suggested peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) as potential mediator to reduce hypertrophy, reflecting a compensatory response in the hypertensive-DCM. In addition, since myocardial hypertrophy and fibrosis are key processes in DCM, we tested whether an anti-diabetic enhancer of glucagon-like peptide-1 (GLP-1), sitagliptin, could trigger direct cardio-protection in myocardia from DM2 rats. Sitagliptin promoted cardio-protection primarily by limiting hyperglycemia e hyperlipidemia. However, GLP-1 and its degradation product, GLP-1(9-36) promoted survival and antihypertrophic/ fibrotic effects on cultured cardiac cells, suggesting cell-autonomous cardioprotective actions, independent of insulinotropic effects. Finally, we also wondered whether GLP-1 may be useful in non-diabetic cardiomyopathies. A GLP-1-receptor mimetic (Ex4) improved cardiac dysfunction in mini-pigs after ischemia/reperfusion injury. Ex4 reduced infarcted area and cardiac remodelling by diminishing hypertrophy and fibrosis. Interestingly, this effect was also insulin independent. Thus, new targets have been suggested for therapeutic interventions against DCM, and known anti-diabetic drugs may be also used for DCM pathology, and related cardiomyopathies.

**REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL POR ESTRADIOL: PAPEL DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENOS ALFA.** Endothelial function regulation by estradiol: role of estrogen receptor alpha.

Hermenegildo, C.; Pérez-Cremades, D.; Mompeón, A.; Vidal-Gómez, X.; Novella, S.

Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia, e Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España.

La incidencia de enfermedades cardiovasculares en mujeres es menor que en varones durante su edad fértil, diferencia que desaparece tras la menopausia. Esta diferencia asociada al sexo apunta a las hormonas sexuales, estrógenos fundamentalmente, como posibles factores de protección cardiovascular. Los estrógenos ejercen la mayor parte de sus efectos en tejido vascular a través de receptores clásicos de estrógenos  $\alpha$  (RE $\alpha$ ) y  $\beta$  (RE $\beta$ ), ambos expresados en células endoteliales y musculares lisas vasculares.

Durante los últimos años, nuestro grupo ha estudiado la regulación de la función endotelial por estradiol y la participación de los receptores de estrógenos, demostrando una estimulación, predominantemente mediada por RE $\alpha$ , en la producción de mediadores vasoactivos como el óxido nítrico (NO), prostanoides como la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y angiotensina 1-7. En la actualidad, analizamos la regulación a través de diferentes microRNA.

En conjunto, el RE $\alpha$  está involucrado en la mayor parte de las acciones endoteliales del estradiol, muchas de ellas potencialmente beneficiosas. Además, el desequilibrio entre RE $\alpha$  y RE $\beta$  se asocia a efectos deletéreos, por lo que la regulación de la señalización a través de RE $\alpha$  puede ser una potencial diana terapéutica.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Cardiovascular

**Agradecimientos:** Ministerio de Economía y Competitividad de España, Instituto de Salud Carlos III –FEDER-ERDF (Proyectos FIS PI16/00229 y RD12/0042/0052).

**SIMPOSIO 6 FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR:  
"FUNCIÓN VASCULAR: MECANISMOS DE REGULACIÓN Y  
NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS".**

Coordina: Dr. Claudio Aguayo

**CONTRIBUCIÓN DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS ENDOTELIALES  
AL PROCESO DE ANGIOGÉNESIS.**

**Aguayo Tapia, C.**

Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción. Grupo de Investigación en Innovación en Salud Vascular (GRIVAS Health).

Las células progenitoras endoteliales humanas (hEPC), derivan de un precursor común localizado en la médula ósea. Las hEPC son capaces de diferenciarse hacia a células endoteliales maduras *in vivo* e *in vitro* y pueden caracterizarse mediante la expresión de marcadores de superficie endotelial (VEGFR-2 o KDR, CD31 y/o factor de von Willebrand) y/o de progenitores hemopoyéticos (CD34, CD133). Durante el cultivo *in vitro*, las hEPC muestran diferentes estados de maduración, ya que a los 3 días, las hEPC son positivas para CD34 y CD133, mientras que a los 14 días, las hEPC pierden CD34 y expresan VEGFR-2 y la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS).

Las hEPC juegan un papel importante en la formación de vasos sanguíneos, así se ha demostrado que en isquemia y/o hipoxia existe un aumento en la movilización y migración de hEPC desde la médula ósea hacia la vasculatura dañada. Sin embargo, los mecanismos moleculares por los cuales estas condiciones inducen movilización y migración de hEPC en sitios de daño no son bien entendidos. Por otro lado, la condición de hipoxia ha sido asociada con un aumento en la concentración extracelular del nucleósido, adenosina (ADO). ADO, puede activar 4 diferentes proteínas acopladas a la proteína G, llamados receptores de adenosina A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> y A<sub>3</sub>, que tienden a restaurar el equilibrio de los requerimientos energéticos locales. ADO media el suministro de sangre, previniendo la respuesta inflamatoria observada en la hipoxia y estimula la formación de nuevos vasos. Nuestro grupo ha demostrado que la estimulación de los receptores de adenosina favorece la adhesión, migración y proliferación de hEPC, sugiriendo que ADO podría participar en la promoción de "homing" de hEPC y la angiogénesis en condiciones fisiopatológicas.

**Agradecimientos:** PCI n° PII20150053

**ROLE OF CALCIUM-ACTIVATED POTASSIUM CHANNELS IN FETAL-  
PLACENTAL VASCULAR TONE REGULATION.**

Basualto, E.1, Rojas, S.1, Cid, M.3, **González, M.1,2.**

1 Laboratorio de Fisiología Vascular, Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Concepción, Chile, 2 Group of Research and Innovation in Vascular Health (GRIVAS Health), Chile, 3 Departamento de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

The regulation of vascular tone of placenta is a key mechanism for an adequate nutrition of the fetus and this mechanism is regulated by paracrine and endocrine signals. Between these signals, insulin is an hormone that have a important role, especially when the fetus develops his pancreas, acting directly on endothelial cells of umbilical cord and placenta. A main mechanism for regulation of vascular tone is related with the endothelial activity of calcium-activated potassium channels (KCa). In this study we want to determine if the mechanism of relaxation induced by insulin is dependent of KCa channels. Placenta and umbilical cords were obtained from normal pregnancies for placental vascular reactivity assays and isolation of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). Isometric tension and placental pressure were determined through wire myography and isolated cotyledon perfusion, respectively, in vessels incubated with insulin and/or tetra ethyl ammonium (TEA, K<sup>+</sup> channels inhibitor), iberiotoxin (BKCa ihibitor) and Tram-34 (SKCa inhibitor). In HUVEC, after similar treatment, the plasma membrane polarity changes (with DiBAC4(3) dye), nitric oxide synthesis (with DAF) and L-arginine transport were determined. Insulin induces relaxation in placental vein and lower perfusion pressure in placenta, both effects were blocked with KCa channels inhibitors. In HUVEC, the stimulation of insulin on NO synthesis and L-arginine transport were decreased with iberiotoxin and Tram-34. In plasma membrane polarity, the co-incubation with insulin prevent the depolarization induced by Tram-34 and iberiotoxin. The vasodilatation induced by insulin is a mechanism that depends on L-arginine transport and NO synthesis. Our results showed that this mechanism could require a previous step of plasma membrane hyperpolarization induced by activation of BKCa or SKCa in human fetal endothelium.

**Agradecimientos:** Supported by VRID-Enlace 216.033.108-1.0 and VRID-Asociativo 213.A84.014-1.0, Universidad de Concepción, Chile.

**RECEPTORES A2A DE ADENOSINA COMO BLANCOS TERAPÉUTICOS PARA LA REGULACIÓN DE ANGIOGÉNESIS** (A2A adenosine receptors as therapeutic targets in the regulation of angiogenesis).

**Escudero, C.**1,2; Rodríguez, A.1,2; Cumsille, P.2,3; Merino, M.1,2; Acurio, J.1,2

1 Laboratorio de Fisiología Vascular, Grupo de Investigación en Angiogénesis Tumoral (GIANT), Grupo de Investigación e Innovación en Salud Vascular (GRIVAS Health), Chillan, Chile. 2 Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias, Universidad del Bío-Bío, Chillan, Chile. 3 Centro de Biotecnología y Bioingeniería, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Los receptores A2A de adenosina están ubicuamente distribuidos y regulan una serie de funciones homeostáticas. Resumimos los hallazgos propios sobre el rol del receptor A2A ubicado en las células endoteliales humanas y de ratón sobre la regulación de angiogénesis. Así, la estimulación de A2A incrementa la proliferación, migración y la capacidad de formación de tubos de estas células. Además, hemos determinado que la vía intracelular asociada a estos fenómenos incluye incremento del nivel intracelular de AMP cíclico (AMPC), activación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), generación de óxido nítrico (NO) e incremento de nitración de proteínas intracelulares. Este mecanismo lleva a incremento de la expresión del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF), por una vía que involucra el factor de transcripción inducido por hipoxia (HIF). Modelos in vivo, utilizando ratones deficientes en esta proteína (A2AKO) muestran que comparado con los controles, los A2AKO, en particular los machos, presentan una reducción en el área vascular de la placenta, conocida como laberinto. Además, los vasos sanguíneos presentes en las placentas A2AKO son caóticos. En el adulto, la capacidad de cicatrización de heridas está disminuida en los A2AKO, lo cual se asocia a una reducción en el número de vasos sanguíneos formados en el área de la lesión, y menor perfusión vascular comparada con los ratones control (WT). Como posibles blancos terapéuticos mencionaremos: 1) Regulación de la formación de vasos sanguíneos en la placenta de mujeres con hipertensión del embarazo. 2) Angiogénesis tumoral. y 3) Control hemodinámico en la sepsis. En conclusión, A2A constituye un nuevo blanco terapéutico en la regulación de la función y formación de vasos sanguíneos.

**Area de la Farmacología:** Fisiología

**Dirección de Correo:** [cescudero@ubiobio.cl](mailto:cescudero@ubiobio.cl)

**Agradecimientos:** Financiado por Fondecyt 1140586, Fondecip EQM140104, DIUBB 166709 3/R, and GI 171709/VC.

**NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.**

**Ormazabal Valladares, V.**

Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un término utilizado para una serie de patologías relacionadas que incluyen a la cardiopatía coronaria (ECC), enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y tromboembolismo venoso. A nivel mundial, las ECV son responsable del 31% de las muertes. En Chile las ECV representan el 27 % de todas las muertes y se prevé la tasa de ECV aumentará a medida que la prevalencia de los factores de riesgo se mantenga en alza. La OMS estima que el 75% de las ECV se pueden evitar reduciendo los factores de riesgo (dislipidemia, tabaquismo, hipertensión, diabetes, obesidad abdominal), lo cual puede ayudar a disminuir la creciente carga de ECV tanto en los pacientes como en los proveedores de servicios de salud. Las estatinas han demostrado ser muy efectivas y seguras convirtiéndose en el tratamiento de primera línea contra la dislipidemia. Sin embargo, incluso con un tratamiento óptimo con estatinas, todavía existe 60 a 80% de riesgo cardiovascular residual. Recientemente, se han desarrollado nuevas clases de medicamentos hipolipemiantes y algunos de ellos están disponibles para la práctica clínica. Estos fármacos incluyen, anticuerpos contra la proprotein convertasa subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9), el oligonucleótido antisentido contra la apolipoproteína B (Apo B-100), el inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP) y los miméticos de la apolipoproteína A1. En esta revisión analizamos y discutiremos los beneficios y preocupaciones de estos nuevos fármacos hipolipemiantes anticipando beneficios adicionales más allá del tratamiento con estatinas.

**Dirección de Correo:** [valeska.ormazabalv@gmail.com](mailto:valeska.ormazabalv@gmail.com)

**SIMPOSIO 7 FARMACOLOGÍA GASTROINTESTINAL:  
“NEURO-IMMUNE INTERACTIONS IN THE BRAIN GUT  
AXIS”.**

Coordina: Dr. Javier A. Bravo

**EFECTO DE LA EXPOSICIÓN A ANTIBIÓTICOS EN ETAPAS TEMPRANA DE LA VIDA EN EL COMPORTAMIENTO Y EXPRESIÓN DE RECEPTORES A DOPAMINA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.** Effect of early-life exposure to antibiotics on behaviour and dopamine receptor expression within the central nervous system.

**Bravo, J.A.**

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

There is ever increasing evidence that intestinal microbes are important to central nervous system (CNS) development. For example, germ free animals are hyperlocomotive, and have high levels of dopamine with low expression of dopamine receptor 1 (D1) in the striatum. Additionally, patients with alcohol dependency have an altered gut microbiota, a finding that has been linked to the development of anxiety, depression and alcohol craving. Moreover, modification of the intestinal microbiota through the use of antibiotics generates a robust place preference in mice to an intraperitoneal dose of 5mg/kg of cocaine, a dose of that generally does not induce a sensitized drug response in these animals. Therefore, it is suggested that alterations in intestinal microbe composition may contribute to alterations in the dopamine neurochemistry of the mesocorticolimbic circuit. All these evidence allow us to state the following question: what if the individual inherits an intestinal microbiota with a low variety of species during a critical life period such as early post-partum life, where the gastrointestinal and central nervous system are still under development, could this be a risk factor for the development of addictive behaviour later in life?. Our data shows that, in male Sprague-Dawley rats, early-life exposure to wide-spectrum non-absorbable antibiotics reduces D1 receptor expression of in the prefrontal cortex and striatum, while lowering D2 and tyrosine hydroxylase expression in the ventral tegmental area of young rats. In addition, animals exposed to antibiotics have lower anxiety like behaviours than controls. Therefore, this data suggests that alterations in the acquisition of an unaltered microbiota in early life may reduce the risk to develop alterations in a neuronal circuit involved in the hedonic reward to abuse substances.

**Área de la Farmacología:** Neuropsicofarmacología

**Dirección de Correo:** [javier.bravo@pucv.cl](mailto:javier.bravo@pucv.cl)

**Agradecimientos:** Financiado por: FONDECYT #1140776, Dirección de Investigación Vicerrectoría de Investigación y Estudios Avanzados (VRIEA) de la PUCV 125.793/2014.

**GUT MICROBES AS MODULATORS OF THE NEURO-IMMUNO-ENDOCRINE SYSTEM.** Gut microbes as modulators of the neuro-immuno-endocrine system.

**Forsythe, P.**

Department of Medicine, McMaster University. The McMaster Brain-Body Institute and Firestone Institute for Respiratory Health, St. Joseph's Healthcare Hamilton, Ontario, Canada.

In the body, maintenance of optimal fitness and defense against external threats is maintained by the coordinated action of the nervous, immune and endocrine systems. Relatively recently it has emerged that host associated microbes are important modulators of this neuro-immuno-endocrine super-system, influencing individual components and communication between components. The nexus of interaction between microbes and the neuro-immuno-endocrine super-system is the gastrointestinal tract, where the highest concentration of immune cells in the body and a network of 200-600 million neurons come into contact with the trillions of bacteria, fungi and viruses that constitute the human gut microbiota. The influence of the gut microbiota extends beyond the gastrointestinal tract modulating systemic immunity and altering the activity of the peripheral and central nervous systems. Influence of gut microbes on the central nervous system results in changes in brain chemistry function and behaviour and indicates the existence of a microbiota-gut-brain axis. To date, most studies of gut-brain signaling have focused on mood and neurodevelopmental disorders. However, modulation of the microbiota-gut-brain axis may have widespread implications for health and disease. While the gut microbiota has direct effects on the immune system, microbes may also influence systemic immunity through action on peripheral nerves, including the vagus, modulation of HPA axis and the alteration of central nervous system function and emotionality. Conversely, the direct immune effects of gut microbes can impact neural and endocrine response. A greater understanding of mechanisms underlying the multi-directional communication between gut microbes and the neuro-immuno-endocrine super system may identify novel therapeutic approaches to a range of pathologies.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Gastrointestinal

**Dirección de Correo:** [forsytp@mcmaster.ca](mailto:forsytp@mcmaster.ca)

**Socio Patrocinante:** Dr. Javier A. Bravo



**INFLAMACIÓN IMPULSADA POR DOPAMINA EN EL INTESTINO Y EL CEREBRO.** Dopamine-driven inflammation in the gut and the Brain.

**Pacheco R.**1,2; Contreras F.1; González H.1; Elgueta D.1,2; Ugalde V1.

1 Laboratorio de Neuroinmunología, Fundación Ciencia & Vida. 2 Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Andrés Bello.

During last 15 years dopamine has emerged as a major regulator of inflammation. All five dopamine receptors (DRs, DRD1-DRD5) have been found to be expressed in immune cells where they exert a complex regulation of immunity. The outcome of the dopamine effect in the immune response depends in many factors, including differential expression of DRs in the immune cells present in the inflamed tissue, the local levels of dopamine and the signalling coupled to and the affinity of the different DRs involved. It is noteworthy that tissues containing high-levels of dopamine in steady-state, such as the nigrostriatal pathway or the gut mucosa, undergo a strong decrease of dopamine levels during inflammation. Our results have shown that DRD3, which display the highest affinity by dopamine, is strongly involved in favouring inflammation in several experimental systems. In this regard, genetic and pharmacological evidence has indicated that DRD3-signalling constitutes a potent regulator of CD4+ T-cell-mediated responses, including those implicated in Parkinson's disease and inflammatory colitis, two pathologies that involve a reduction of dopamine levels in the inflamed tissue. Mechanistic analyses have revealed that DRD3-signalling in CD4+ T-cells induces suppressor of cytokine signalling 5 in these cells, thus attenuating T-helper 2 (Th2) differentiation and promoting Th1 responses. Moreover, evidence has also indicated that DRD3-signalling favours Th17-immunity under chronic inflammatory conditions. According to the pivotal role of Th1 and Th17 inflammatory responses in the development of Parkinson's disease, we have recently demonstrated the therapeutic potential of DRD3-antagonism in two different animal models, including 6-hydroxydopamine-induced and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease. In those studies, DRD3-antagonism not only reduced the neurodegenerative and neuroinflammatory process, but also attenuated significantly the motor impairment associated to the loss of dopaminergic neurons. Thus, emerging evidence indicates DRD3-inhibition attenuates inflammation in pathologies associated to reduction of dopamine levels and CD4+ T-cell-mediated responses.

**Área de la Farmacología:** Neuropsicofarmacología

**Dirección de Correo:** [rpacheco@cienciavida.org](mailto:rpacheco@cienciavida.org)

**Agradecimientos:** This work was supported by grants 10332 from Michael J. Fox Foundation (Target Validation program), 1170093 from FONDECYT and PFB-16 from CONICYT.

**Socio Patrocinante:** Dr. Javier A. Bravo

**SIMPOSIO 8 FARMACOLOGÍA ANTIBACTERIANA: "SUPERBACTERIAS RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS: ¿EN QUÉ ESTAMOS? ¿EXISTEN NUEVAS ALTERNATIVAS DE CONTROL DE PATÓGENOS".**

Coordina: Dr. Gerardo González

**SITUACIÓN DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN CHILE Y EL MUNDO.** Situation of resistance to antibiotics in Chile and the world.

**González Rocha, G.**

Laboratorio de Investigación en Agentes Antibacterianos. Departamento de Microbiología. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad de Concepción

La resistencia bacteriana constituye una amenaza grave para la salud pública y es un problema global y creciente que afecta sin excepción a todos los países. La Organización Mundial de la Salud (OMS), las Naciones Unidas y varias organizaciones científicas han manifestado su preocupación, especialmente por el aumento de la morbilidad y mortalidad de las enfermedades infecciosas de difícil tratamiento, ya que resulta muy complicado hacer frente a bacterias multiresistentes (MDR), extensamente resistentes (XDR) y panresistentes (PDR), debido a las pocas alternativas terapéuticas disponibles para tratar las infecciones que ellas producen. Las MDR corresponden a bacterias que son resistentes al menos a un representante de 3 o más de familias de antibióticos, mientras que las XDR sólo son susceptibles a 1 o 2 alternativas terapéuticas, particularmente colistín y/o tigeciclina. El gran problema lo constituyen las bacterias PDR, pues para ellas no hay alternativas terapéuticas eficaces en uso clínico. Recientemente la OMS, en febrero de 2017, ha definido una lista de patógenos prioritarios resistentes, para los cuales se hace imprescindible investigar alternativas terapéuticas eficaces. Entre ellos destacan los bacilos Gram negativos (BGN) *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos y enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas; como también *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina. Chile no escapa a esta situación y con preocupación vemos como han aumentado las bacterias con mecanismos de resistencia cada vez más difíciles de contrarrestar con los antibióticos que existen en el arsenal terapéutico. Es así que en los hospitales de Chile un importante porcentaje de BGN son productores de BLEE y, más recientemente, emergen con rapidez las enterobacterias productoras de carbapenemasas.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Antibacteriana

**Dirección de Correo:** [ggonzal@udec.cl](mailto:ggonzal@udec.cl)

**MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN BACTERIAS AISLADAS EN CHILE.** Antibiotic resistance mechanisms in bacteria isolated in Chile.

**Bello Toledo, H.**

Laboratorio de Investigación en Agentes Antibacterianos. Departamento de Microbiología. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad de Concepción.

En el último tiempo, la resistencia bacteriana se ha transformado en un problema de salud pública a nivel mundial. La refractariedad a los antibióticos que presentan las bacterias se puede deber a insusceptibilidad natural a ciertos antibióticos o puede como consecuencia de haber adquirido la resistencia por fenómenos genéticos como mutación y/o por transferencia horizontal de genes. Los mecanismos involucrados en la resistencia bacteriana pueden ser agrupados en: 1) Concentración intracelular disminuida del antibiótico, como consecuencia de impermeabilidad celular ó expulsión del compuesto (bombas de expulsión); 2) Modificación del sitio blanco, principalmente por mutaciones en las proteínas blancos o proteínas de unión del antibiótico; 3) Mecanismos enzimáticos, mediado por enzimas que inactivan los compuestos antibacterianos ya sea por hidrólisis (betalactamasas) ó modificación del compuesto (enzimas modificantes de aminoglicósidos, enzimas modificantes de cloranfenicol, etc). En este último tiempo, los mecanismos más importantes y preocupantes, desde el punto de vista de terapia antimicrobiana humana, son aquellos que han conducido a la circulación de bacterias Gram negativas resistentes a cefalosporinas de tercera generación y, recientemente a los carbapenémicos. Estos mecanismos están mediados principalmente por betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas. En Chile, las enzimas BLEE producidas por bacilos Gram negativos, especialmente enterobacterias, más frecuentemente diseminadas en las diferentes regiones del país corresponden a CTX-M, siendo las del grupo 2 las más frecuentes en *Klebsiella pneumoniae* y las del grupo 1 en *Escherichia coli*. A partir del 2012, comienza el aislamiento de cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas, siendo *K. pneumoniae* la principal especie productora de la enzima KPC-2, que tiene una distribución mundial y se asocia a clones hipervirulentos.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Antibacteriana  
**Dirección de Correo:** [hbello@udec.cl](mailto:hbello@udec.cl)

**COBRE: ¿UNA REAL ALTERNATIVA EN EL CONTROL DE BACTERIAS RESISTENTES?.** Copper, is a real alternative to use in the control of multidrug resistant bacteria?.

**Reyes Jara, A.**

Laboratorio de Microbiología y Probióticos. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Chile

Las infecciones nosocomiales son un serio problema para la salud pública, ya que la mayoría de las bacterias causantes de ellas son resistentes a múltiples antibióticos, como consecuencia de la selección ejercida por la presión selectiva que tiene lugar en este tipo de ambientes. Una alternativa al control de estas bacterias en el ambiente, es el uso del cobre. El cobre es uno de los elementos más abundantes que existe en la corteza terrestre. En las bacterias, el cobre es esencial, ya que forma parte estructural de las metaloenzimas donde actúa como dador o aceptor de electrones. Sin embargo, el exceso de cobre es tóxico, debido a que este metal participa en la producción de especies reactivas del oxígeno y desplaza cationes divalentes desde los sitios de unión a sus proteínas.

En esta presentación se discutirá del potencial uso del cobre en el control de bacterias causantes de enfermedades infecciosas: 1) se explicará los mecanismos genéticos involucrados en la regulación de la homeostasis de cobre (eflujo y detoxificación) en bacterias de origen clínico Gram positivas (operon-cop) y Gram negativas (CueO/CopA), y se relacionarán estos elementos genéticos con la presencia de genes de resistencia a antibióticos; 2) Se mostrarán resultados del efecto antibacteriano del cobre sobre patógenos susceptibles y resistentes a antibióticos, tales como *S. aureus*, *E. coli*, *Listeria monocytogenes*, *A. baumannii*, *E. faecalis*, con el fin de analizar si bacterias resistentes a antibióticos son o no menos susceptibles a la acción del cobre y 3) se mostrarán resultados de las intervenciones realizadas en hospitales donde se han usado superficies de cobre para el control de bacterias, destacando los problemas y ventajas de estas intervenciones.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Antibacteriana  
**Dirección de Correo:** [areyes@inta.uchile.cl](mailto:areyes@inta.uchile.cl)

**MICROORGANISMOS PROBIÓTICOS COMO ESTRATEGIA DE CONTROL DE PATÓGENOS.** Probiotic microorganisms as a strategy to control pathogens.

**Navarrete Wallace, P.**

Laboratorio de Microbiología y Probióticos. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Chile.

Los antibióticos constituyen la primera alternativa terapéutica para el control de microorganismos patógenos; sin embargo, su uso provoca consecuencias negativas como la selección de bacterias resistentes, por lo que se necesitan alternativas efectivas que ayuden a disminuir su uso. Los probióticos son microorganismos no patógenos que confieren beneficios al hospedero, cuando son administrados en cantidades adecuadas. Existe evidencia científica que apoya el uso de probióticos en la prevención y tratamiento de algunas infecciones; sin embargo, se necesitan más estudios que ayuden a comprender los mecanismos subyacentes en la interacción probióticos-patógenos-hospedero. Algunos de los mecanismos implicados en la acción protectora de los probióticos contra patógenos involucran efectos directos e indirectos. Entre los mecanismos directos destacan la competencia por nutrientes, inhibición de la replicación de patógenos por acción de compuestos antimicrobianos, efecto antitoxina, inhibición de la virulencia, entre otros; mientras que los mecanismos indirectos incluyen la estimulación del sistema inmune, así como el reforzamiento de la función de barrera.

Para tratar las infecciones bacterianas, la acuicultura usa cientos de toneladas de antimicrobianos anualmente. Diferentes esfuerzos se han materializado para disminuir su uso, con el fin de disminuir la selección de bacterias resistentes y la contaminación de los sedimentos marinos. El uso de probióticos ha surgido como una medida sustentable y amigable con el medio ambiente. En nuestro laboratorio hemos aislado diversas levaduras del tracto digestivo de peces sanos, identificando algunas cepas probióticas con efecto protector contra el patógeno *Vibrio anguillarum* y hemos explorado algunos de los mecanismos involucrados en su efecto protector. El uso de nuevas alternativas preventivas o terapéuticas, como los probióticos, ciertamente es un esfuerzo adicional para combatir el creciente problema de la resistencia antibacteriana.

Área de la Farmacología: Farmacología Antibacteriana

Dirección de Correo: [pnavarre@inta.uchile.cl](mailto:pnavarre@inta.uchile.cl)

**SIMPOSIO 9 ESTUDIANTES DEL DOCTORADO EN FARMACOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE CHILE: "FUNCIONES NEURONALES Y NO-NEURONALES DE LA ACETILCOLINA EN TEJIDOS NEURO-ENDOCRINOS".**

Coordina: Dr. Hernán E. Lara

**LA EXPRESIÓN DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub> Y M<sub>5</sub> EN EL OVARIO DE RATA Y EL EFECTO E LA ACTIVACIÓN DE ESTOS EN EL DESARROLLO FOLICULAR.** Expression of M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub> and M<sub>5</sub> muscarinic receptors in the rat ovary and the effect of the activation of those receptors for follicle development.

**Azócar, A.A;** Lara, H.E.

Laboratorio de Neurobioquímica, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Centro de Estudios Neurobioquímicos para Enfermedades Endocrinas, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

Sympathetic and parasympathetic nerves innervate the ovary. However, the parasympathetic nerves do not directly innervate the follicle. Expression of ACh biosynthetic enzymes, vAChT and ChAT, have been detected in granulosa cells of several species. Evidence shows that ACh plays an important role in ovarian function through a local effect on granulosa cells. It was shown that a treatment with an AChE inhibitor, Huperzine A, is able to increase follicle development and fertility. Based on this, our aim was to investigate the effect of the activation of muscarinic receptors in the follicle development of rat. The expression of the muscarinic receptors M1, M3 and M5 was determined by q-PCR and western blot. Then, adult female Sprague-Dawley rats were treated with a mini osmotic pump with Carbachol 100uM for 28 days or undergoing surgery, but without implantation of the mini osmotic pump (Sham). At the end of treatment, plasma hormones were quantified, the ovaries were weighed and morphometric analysis was performed. A treatment with Carbachol does not modify the hormonal control, but it is able to increase the weight of the ovary and increase the number of large corpora lutea. These corpora lutea can be explained by a slower regression or a greater number of ovulated follicles. These results support the idea that the intraovarian cholinergic system may stimulate the follicle development.

Área de la Farmacología: Farmacología Endocrina-Reproductiva.

Dirección de Correo: [aaazocar@uc.cl](mailto:aaazocar@uc.cl)

Agradecimientos: Proyecto FONDECYT 117-0291 (Lara, H.) y Beca de Doctorado Nacional CONICYT 21161000 (Azócar, A.).

Socio Patrocinante: Dr. Hernán E. Lara

**FUNCIONES TRÓFICAS DE LA ENZIMA ACETILCOLINESTERASA COMO NUEVO BLANCO FARMACOLÓGICO.** Trophic functions of the acetylcholinesterase enzyme as a new pharmacological target.

**Cuevas, F.;** Benítez, A.; Riquelme, R. ; Lara, H.

Laboratorio de Neurobioquímica, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Centro de Estudios Neurobioquímicos para Enfermedades Endocrinas Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

Acetylcholinesterase (AChE) is a highly efficient enzyme responsible for hydrolyzing acetylcholine (ACh). Three isoforms of this enzyme have been described which differ in their carboxyl terminal tail: Erythrocytic (E), Synaptic (S) and Readthrough (R). The latter has aroused great interest, since it is overexpressed in stress in different types of tissue and its carboxyl terminal tail is cleaved, generating a peptide of 26 amino acids called ARP, which alone is capable of exerting effects.

In human granulosa cell cultures, it has been reported that ARP is capable of inducing cell death by necroptosis. The presence of AChE-R has recently been described in rat ovaries, however the presence of the ARP peptide is not yet known, nor could the effects be on the ovary. The objective of this work is to demonstrate the changes in the expression of AChE-R in ovary of rats subjected to cold stress for 4 weeks. We used adult female Sprague-Dawley rats either control or exposed to cold stress (3 hours a day at 4°C, 5 days a week) for 28 days, and the levels of messenger of total AChE, Synaptic and Readthrough were determined by RT-qPCR. We found increased mRNA levels of total AChE and AChE-R in animals stressed for 4 weeks ( $p < 0.05$ ). Ongoing research is focused to determine both the intraovarian presence of the peptide ARP and the putative increase during stress.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Endocrina-Reproductiva.

**Dirección de Correo:** [frenshi@gmail.com](mailto:frenshi@gmail.com)

**Agradecimientos:** Proyecto FONDECYT 117-0291 (Lara, H.), Beca de Doctorado Nacional de CONICYT #21161032 (Cuevas, F.) #21161218 (Benítez, A.), y #21170073 (Riquelme, R.).

**Socio Patrocinante:** Dr. Hernán E. Lara

**CAMBIOS FUNCIONALES EN LOS NIVELES DE ACETILCOLINA Y DE LA ACTIVIDAD ACETILCOLINESTERASA EN OVARIO DE RATA POR EFECTO DEL ESTRÉS.** Functional changes in acetylcholine levels and acetylcholinesterase activity in rat ovary by the effect of stress.

**Benítez, A.;** Cuevas, F. ; Riquelme, R. ; Lara, H.

Laboratorio de Neurobioquímica, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Centro de Estudios Neurobioquímicos para Enfermedades Endocrinas, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

The coordinated actions of the ovary are regulated by central and peripheral signals. Noradrenaline controls steroid secretion and ovarian follicular development. Its main source comes from extrinsic sympathetic neurons that innervated the organ. Emerging evidence suggest that acetylcholine enhances follicular development and, unlike noradrenaline, its production would be mainly in granulosa cells of large antrals follicles (hence, intraovarian), which express coline acetyltransferase (ChAT) for acetylcholine synthesis. Besides, the presence of the cholinergic muscarinic receptors subtypes (M1, M3, M5) in the granulosa cells and acetylcholinesterase (AChE) in follicular fluid, suggest an autocrine/paracrine role for this neurotransmitter in follicular development. Chronic cold stress is one of the pathological condition in which over-activity of sympathetic nerves induces main changes in ovarian follicular development. Thus, the objective of the present work was to determine changes in the intraovarian cholinergic components of the rat ovary that could be induced during four weeks cold stress. We used adult female Sprague-Dawley rats either control or exposed to cold stress (3 hours a day at 4°C, 5 days a week) for 28 days. We found that exposure to four week cold stress induces an increase in intraovarian acetylcholine content, acetylcholinesterase activity and mRNA levels of AChE ( $P < 0.05$ ). Altogether, these data suggest that the activation of intra-ovarian cholinergic system is part of the alterations produced by stress. Ongoing research is focused to understand the mechanism that control intraovarian cholinergic components and the relevance of these effects over follicular development during chronic stress.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Endocrina-Reproductiva.

**Dirección de Correo:** [agustinbenitezsierra@gmail.com](mailto:agustinbenitezsierra@gmail.com)

**Agradecimientos:** Proyecto FONDECYT 117-0291 (Lara, H.), Beca de Doctorado Nacional de CONICYT #21161218 (Benítez, A.), #21161032 (Cuevas, F.) y #21170073 (Riquelme, R.).

**Socio Patrocinante:** Dr. Hernán E. Lara

**EL ESTRÉS COMO ESTÍMULO FISIOPATOLÓGICO QUE REGULA LA FUNCIÓN DEL OVARIO DE RATA.** Stress as a physiopathological stimulus that regulates rat ovary function.

**Riquelme, R.**, Lara, H.E.

Laboratorio de Neurobioquímica, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Centro de Estudios Neurobioquímicos para Enfermedades Endocrinas, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

Ovarian function is subject to endocrine and nerve regulation of the adrenergic type. An increase in sympathetic tone from chronic exposure to cold stress (CS) induces a phenotype similar to polycystic ovarian condition. On the other hand, a local cholinergic system has been described in rat ovary, in which we find the neurotransmitter acetylcholine (ACh), the muscarinic receptor M1, and the enzyme acetylcholinesterase (AChE). Chronic treatment in vivo with the AChE inhibitor Huperzine A (Hup A) with miniosmotic pumps has been reported to increase follicular development and fertility on the rat. In this context, the purpose of this study is to determine whether the long-term changes induced by CS on ovarian function can be reversed by increasing ACh chronically by administering Huperzine A. In this study, female Sprague-Dawley rats were subjected to CS and subsequently hemiovariectomized and implanted with a miniosmotic pump with Hup A (10  $\mu$ M) by 28 days or subjected to the procedure but without the Implantation of miniosmotic pump (Sham). At the end of the procedure the serum was collected to measure plasmatic steroidal hormones by enzyme immunoassay. In addition, follicular development was measure by morphometric analysis. The results show that CS generates a polycystic phenotype in which it generate impairments in follicular development and steroidal hormones secretion. Treatment with Hup maintains the follicular development and reverses plasma levels of steroidal hormones. These results could explain that the antagonistic role between adrenergic innervation and the local cholinergic system can be used to reverse deregulation in the ovary function caused by the overactivation of the adrenergic system, giving the cholinergic system a pharmacological importance for the treatment of polycystic ovary.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Endocrina-Reproductiva.

**Dirección de Correo:** [raulriquelmen@gmail.com](mailto:raulriquelmen@gmail.com)

**Agradecimientos:** Proyecto FONDECYT 117-0291 (Lara, H.), Beca de Doctorado Nacional de CONICYT #21170073 (Riquelme, R.).

**Socio Patrocinante:** Dr. Hernán E. Lara

**SIMPOSIO 10 QUÍMICA-MÉDICA: "NEW ADVANCES IN DRUG DISCOVERY".**

Coordina: Dr. Leonardo Guzmán

**STRUCTURE-BASED DRUG DESIGN OF NEW TUBULIN BINDING AGENTS WITH POTENTIAL ANTICANCER PROPERTIES**

**Jiménez Curihual, V.**

Departamento de Ciencias Químicas-Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Andrés Bello, Concepción, Chile.

Microtubules are long filamentous protein polymers composed of  $\alpha\beta$ -tubulin heterodimers that play a crucial role in mitotic events. Drugs that target microtubules (e.g. paclitaxel and vinblastine) are broadly known as Tubulin Binding Agents (TBAs) and constitute a successful class of chemotherapeutic agents. While continuous efforts have been made to find new TBAs with enhanced antitumor properties and fewer negative side effects, this search has been systematically hampered by insufficient knowledge about the molecular basis underlying the biological activity of compounds targeting tubulin. In regards to this, the very recent elucidation of high-quality crystallographic structures of tubulin complexes with different ligands has opened a valuable research opportunity for the structure-based design and optimization of novel TBAs, which is the main goal of this work. In this presentation, I'll cover the main aspects of the rational search of novel TBAs using a combination of molecular modelling prediction tools and experimental validation tests, highlighting the importance of understanding the molecular features responsible for the activity of TBAs, which is fundamental for efficiently designing more potent anticancer compounds targeting tubulin. Structure-based Virtual Screening (VS) was employed to identify a set of potential TBA candidates. Molecular Dynamics (MD) simulations and MM/GBSA binding free energy calculations were employed to examine the stability and strength of the TBA-tubulin binding modes predicted from VS. Standard fluorescence tubulin polymerization assays were carried out to measure the activity of TBA candidates on microtubule formation.

**SMALL MOLECULES THAT INHIBIT THE ETHANOL EFFECT ON GLYR ACTIVITY: FROM IN SILICO TO IN VIVO**

**Guzmán, L.**

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

The glycine receptor (GlyR) is an ligand gated ion channel important for inhibitory neurotransmission in spinal cord, brainstem and several brain areas. In terms of ethanol effects GlyR is associated with a reduction in motor coordination and respiratory rate during acute intoxication, because its activity is enhanced by this alcohol via the G beta gamma (Gbg) dimer. Based in the RQHc7 peptide binding site in G beta structure it has been previously generated a series of small molecules that interferes with the Gbg-GlyR interaction and, consequently, with the ethanol modulation of the GlyR. Using electrophysiological assays, two intracellularly applied molecules, M554 and M890, were found to be able to reduce the ethanol potentiation of GlyR. In addition, the potentiation of the decay time constant induced by 100 mM ethanol in spinal cord neurons was inhibited in the presence of these molecules. At the same time, behavioral experiments in mice demonstrated that M554 induce a reduction in time of loss of righting reflex provoked by ethanol, and an increase in the latency to fall of intoxicated mice in the rotatory axis (Rotarod). These results indicate that small molecules have effects on evoked currents, synaptic currents and in vivo experiments of ethanol intoxication. These approaches will provide us with information that may conduct to the design of therapeutic molecules useful in the treatment of acute alcohol intoxication or ethanol addiction.

**STRUCTURAL SIMILARITIES BETWEEN THE LIGAND-BINDING SITES OF SEROTONERGIC AND CHOLINERGIC (NICOTINIC) RECEPTORS: AN OPPORTUNITY FOR THE DEVELOPMENT OF POLYPHARMACOLOGICAL DRUGS.**

**Reyes-Parada, M.**

Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Medicina, Universidad de Santiago de Chile.

The classical idea that selective drugs acting on a single target involved in disease progression will have minimal side effects and maximal efficacy had been challenged by recent observations indicating that polypharmacological drugs, i.e. targeting multiple receptors, might show better profiles regarding both efficacy and side effects. Nevertheless, the rational design of multitarget drugs is a difficult task, particularly when the drugs are aimed to act at target proteins with diverse structure, function and endogenous ligand. The serotonergic (5-HTRs) and the nicotinic acetylcholine (nAChRs) receptors are involved in the physiopathology of a variety of CNS diseases. Both nAChRs and 5-HTRs, contain several ligand binding sites (orthosteric and allosteric), and there are several examples of clinically useful multitarget drugs acting on these systems, that were found serendipitously.

Our general working hypothesis indicates that if a drug is going to act upon two or more receptors, this will be possible if the ligand binding sites at these targets exhibit certain structural similarities. The current availability of crystal structures (or good models) of nAChRs and 5-HTRs provides an unprecedented framework to test this idea and to better understand the molecular mechanism underlying the actions of polypharmacological agents acting simultaneously on nAChRs and 5-HTRs.

In this presentation, evidence supporting the concept of polypharmacology will be discussed. In addition, results showing that nAChRs and 5-HTRs possess binding sites that exhibit structural similarities will be presented. Finally, the impact of these results for the development of novel polypharmacological drugs will be analyzed.

Funded by Fondecyt Chile Grant 117-0662

## XXXIX CONGRESO ANUAL SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA DE CHILE: COMUNICACIONES ORALES (ORAL PRESENTATIONS)

### INCORPORACIÓN SOFARCHI

**ACCIÓN DEL GLUTAMATO DURANTE LA FORMACIÓN DEL TUBO NEURAL.** Glutamate action during neural tube formation.

**Castro, P.A.**<sup>1,2,3</sup>; Borodinsky, L.N.<sup>2,3</sup>

1 Departamento Fisiología, Facultad Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción. 2 Shriners Hospital for Children NC. 3 Department of Physiology & Membrane Biology, UC Davis School of Medicine, USA.

Failure of neural tube formation leads to one of the most common birth defects known as neural tube defects (NTDs). Use of antiepileptic drugs (AEDs) during pregnancy increases the incidence of NTDs by unclear mechanisms. In this study we investigate the mechanisms by which glutamate signaling participates in the formation of the neural tube. Transcripts for components of neurotransmitter vesicular release, synaptobrevin (VAMP), syntaxin, SNAP25 and synaptotagmin are present in *Xenopus laevis* neural plate (stage 14). We also detect transcripts for some connexins which may mediate neurotransmitter release through hemichannels. In addition, transcripts of glutamate receptor subunits, GluR1, GluR7 and NR1 and transcripts for the vesicular and membrane glutamate transporters, VGLUT1-3, EAAT1-4 are present in the early neural plate. To determine the spatiotemporal profile of glutamate release, we expressed a membrane-anchored extracellular glutamate-sensing fluorescent reporter, iGluSnFR. We find that the iGluSnFR signal is 3-fold higher in the neural plate compared to the non-neural ectoderm. Time-lapse imaging shows localized transients in iGluSnFR signal at cell junctions, which increase in frequency in the absence of divalent cations, suggesting hemichannel-mediated glutamate release from neural plate cells. To evaluate the potential role of vesicular glutamate release during neurulation, we used a translation-blocking morpholino against VGLUT1. Knocking down VGLUT1 induces NTDs in a dose-dependent manner and decreases iGluSnFR signal. We examined calcium dynamics using the genetically encoded calcium sensor, GCaMP6-S. Results show that spontaneous calcium transients are apparent in neurulating embryos and addition of exogenous glutamate induces calcium transients. Altogether, these findings suggest that an active glutamate signaling is present during neurulation, which may trigger calcium dynamics that in turn are important for the formation of the neural tube.

**Área de la Farmacología:** Fisiología  
**Dirección de Correo:** [pacastro@udec.cl](mailto:pacastro@udec.cl)  
**Agradecimientos:** Fondecyt Inicio 111-60562  
**Socio Patrocinante:** Dr. Jorge Fuentealba

### INCORPORACIÓN SOFARCHI

**TAMOXIFENO COMO NUEVA HERRAMIENTA TERAPÉUTICA PARA LA INFLAMACIÓN NEUTRÓFÍLICA PULMONAR.** Tamoxifen as a new therapeutic tool for neutrophilic lung inflammation.

**Perez, B.**, Henríquez, C., Sarmiento, J., Morales, N., Folch, H., Galesio, J.S., Uberti, B., Morán, G.

Instituto de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile.

Neutrophilic asthma is an important disease subgroup, including patients with severe phenotypes and erratic responses to standard treatments. Tamoxifen (TX), a selective estrogen receptor modulator (SERM) used as treatment of human breast cancer, has been shown to induce early apoptosis of equine blood and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) neutrophils in vitro. Equine asthma is a naturally occurring neutrophilic condition, closely related with human asthma. Our purpose was to investigate the therapeutic potential of tamoxifen in horses with neutrophilic lung inflammation. Twelve horses underwent acute lung inflammation through exposure to allergens known to cause asthma, after which they received treatment with either tamoxifen or dexamethasone. Outcome measures included evaluation of clinical signs, BALF cytology, and early apoptosis of blood and BALF neutrophils. Tamoxifen treatment decreased BALF neutrophil counts ( $65.3 \pm 19.38\%$  before treatment;  $7.6 \pm 4.5\%$  2 days post-treatment; and  $13.6 \pm 9.3\%$  5 days post-treatment). A similar decrease was observed with dexamethasone treatment ( $48.6 \pm 5.88\%$  before treatment;  $11.5 \pm 8.1\%$  2 days post-treatment;  $14.6 \pm 10.3\%$  5 days post-treatment). Clinical and endoscopic scores improved in both treatment groups. Tamoxifen treatment significantly increased early apoptosis of peripheral blood neutrophils at 5 days post-treatment ( $27.04 \pm 15.2\%$ ), and in BALF neutrophils at 2 and 5 days post-treatment ( $42.11 \pm 11.67\%$  and  $48.98 \pm 2.6\%$ , respectively). Tamoxifen treatment in horses with induced acute pulmonary inflammation promoted early apoptosis of blood and BALF neutrophils, reduction in BALF neutrophils and improvement in the animals' clinical status.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Respiratoria  
**Dirección de Correo:** [gmoran@uach.cl](mailto:gmoran@uach.cl)  
**Agradecimientos:** FONDECYT 1160352  
**Socio Patrocinante:** Dr. Rafael Burgos Aguilera

## INCORPORACIÓN SOFARCHI

**ACTIVIDAD NAD(P)H OXIDASA: DETERMINACIÓN ESPECTROFOTOMÉTRICA DE SUPEROXIDO USANDO ROJO DE PIROGALOL.** NAD(P)H oxidase activity: Spectrophotometric determination of superoxide using pyrogallol red.

**Cortés-Ríos, J.** 1,2; Torres, M.J.2; Campos-Bustamante, M.P.2; Romero-Parra, J.2; Letelier, M.E.1; Pessoa-Mahana, D.2; Chung, H.2; Faúndez, M.2

1 Facultad de Cs Químicas y Farmacéuticas. 2 Laboratorio de Farmacología y Toxicología Molecular, Depto. de Farmacia. Facultad de Química. Pontificia Universidad Católica de Chile.

En este trabajo se desarrolló una metodología espectrofotométrica simple y rápida capaz de cuantificar el superóxido liberado por la enzima NAD(P)H Oxidasa en células promielocíticas humanas (HL-60) diferenciadas usando rojo de pirogalol. Esto último se basa en la estequiometría de la reacción entre superóxido y rojo de pirogalol, y la incapacidad de rojo de pirogalol de reaccionar con agua oxigenada. Además, desarrollamos un protocolo que permite determinar la actividad de NAD(P)H Oxidasa utilizando placas de 96 pocillos. Usando este método determinamos propiedades farmacológicas de dos inhibidores de NAD(P)H Oxidasa: VAS2870 y difenil iodonio, los valores de IC50 obtenidos concuerdan con datos reportados en literatura. NOX2 se encuentra altamente expresada en células de leucemia promielocíticas diferenciadas, mientras que otras isoformas no se han detectado o se encuentran en bajas cantidades. Por lo tanto, esta metodología puede ser usada como ensayo para el screening de diversos inhibidores de NOX2. Las NAD(P)H Oxidasas están involucradas en varios procesos fisiológicos y patológicos, por lo que su modulación farmacológica es un atractivo blanco terapéutico. En este contexto, este simple ensayo puede ser usado para el high-throughput de inhibidores de NAD(P)H Oxidasa así como ayudar en el estudio de diferentes condiciones biológicas que involucran la actividad de NAD(P)H Oxidasa.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Molecular

**Dirección de Correo:** [javiera.cortes.r@ug.uchile.cl](mailto:javiera.cortes.r@ug.uchile.cl)

**Agradecimientos:** Fondecyt Inicio 11121358, Proyecto DIPOG Facultad de Química, PUC.

**Socio Patrocinante:** Dr. Mario Faúndez Cáceres

## INCORPORACIÓN SOFARCHI

**IDENTIFICANDO DOMINIOS RELEVANTES EN PRP PARA LA CONVERSION EN PRIONES.** Identifying relevant domains in PrP for Prion conversión.

**Muñoz-Montesino, C.**1; Beringue, V.2; Rezaei, H.2; Dron, M.2

1 Laboratorio de Neuropatología, Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción. Concepción, Chile. 2 Maladies a Prion, Unité de Virologie et Immunologie Moleculaire, INRA Jouy en Josas, France.

Los priones son proteínas PrP con alteraciones irreversibles en su estructura que causan enfermedades neurodegenerativas transmisibles. Estos son capaces de autopropagarse a través de la inducción de la conversión estructural de la proteína normal PrP, una proteína globular rica en alfa hélices, a una forma patológica, altamente resistente, que contiene mayoritariamente hoja beta plegada. A la fecha, no existe información acerca de los mecanismos estructurales mediante los cuales esta conversión ocurre. Para determinar que regiones de PrP son relevantes y cuales residuos son requeridos para la conversión, realizamos modificaciones en el dominio globular de la secuencia de PrP y analizamos su conversión, utilizando distintas cepas de priones. Nuestros resultados muestran que las isoformas mutantes de PrP, a las cuales se les eliminó de forma secuencial 4 a 7 residuos en una de sus hélices del dominio globular, son eficientemente convertidas en priones. Estos priones mutantes son capaces de autopropagarse y generan una encefalopatía esponjiforme transmisible en ratones, manteniendo la información patológica de la cepa priónica original. De esta forma, este dominio parece no ser necesario para su conversión y no altera la transmisión de información cepa-específica. Sin embargo, observamos ciertas diferencias en estas mutantes con respecto al PrP salvaje. 1) Estas PrP mutantes son permisivas a la conversión por un mayor número de cepas, y 2) algunas mutaciones específicas le otorgan a PrP la capacidad de adquirir la forma priónica de manera espontánea. Así, nuestros resultados sugieren que esta región podría tener un rol regulatorio en el proceso de conversión, permitiendo proponer esta región como un posible blanco farmacológico para el tratamiento de esta enfermedad neurodegenerativa.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Molecular

**Dirección de Correo:** [carmunozm@udec.cl](mailto:carmunozm@udec.cl)

**Agradecimientos:** FONDECYT 11400429 FONDECYT 1160851

**Socio Patrocinante:** Dr. Gustavo Moraga Cid



## **INCORPORACIÓN SOFARCHI**

**PAPEL DE LA SEÑALIZACIÓN PURINÉRGICA EN LA PATOFISIOLOGÍA DEL CÁNCER GÁSTRICO.** Role of Purinergic Signaling on the Pathophysiology of Gastric Cancer.

**Coddou, C.**

1 Laboratorio de Señalización Purinérgica, Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile.

En Chile, el cáncer es la segunda patología de mayor mortalidad después de las enfermedades cardiovasculares, y dentro de los distintos tipos de cáncer, el cáncer gástrico es el de mayor prevalencia, con una mortalidad estimada de 20/100.000 habitantes. Cerca de la mitad de los casos de cáncer gástrico detectados ya presentan metástasis, lo que complica las posibilidades de un tratamiento exitoso. Actualmente existen algunos tratamientos para el cáncer gástrico los que incluyen la extirpación quirúrgica del tumor seguido de quimioterapia. No existe mucha información acerca de otras estrategias de tratamiento, aunque estudios recientes han descrito los efectos potenciales de drogas que afectan la señalización mediada por receptores para factores de crecimiento. Es por eso que actualmente los esfuerzos están concentrados en entender los cambios genéticos, celulares y fisiológicos que ocurren durante el desarrollo del cáncer. En este sentido, la señalización mediada por nucleótidos extracelulares y sus correspondientes receptores de membrana, lo que se denomina en su conjunto señalización purinérgica, ha ganado interés debido a que participa en diversos procesos relacionados con la patología del cáncer, tales como proliferación celular, diferenciación y la eventos inmunes asociados al cáncer. Varios estudios han descrito un posible papel de la señalización purinérgica en distintos tipos de cáncer incluyendo cáncer de piel, colorrectal, esófago, pulmón, cervical, ovario, próstata, mamas y tumores cerebrales. Sin embargo, no existe información acerca del papel de la señalización purinérgica en el cáncer gástrico. Recientemente, hemos encontrado por primera vez que existe un aumento significativo en la expresión del receptor purinérgico acoplado a proteína G, P2Y2, en biopsias de tumores obtenidas de pacientes diagnosticados con cáncer gástrico. También hemos observado que existe una disminución significativa de otro subtipo de receptor purinérgico de tipo ionotrópico, P2X4, en estas biopsias. Este cambio en el patrón de expresión de los distintos receptores purinérgicos sugiere que la señalización purinérgica participa en la patofisiología del cáncer gástrico y esto se ve reafirmado por nuestros resultados, los que indican que la activación del receptor P2Y2 promueve la proliferación de células tumorales mientras que la activación del receptor P2X4 y probablemente otros subtipos P2X disminuye la proliferación. Mediante el uso de microscopía confocal y electrofisiología hemos caracterizado las respuestas funcionales de los distintos subtipos de receptores purinérgicos y mediante distintas combinaciones de agonistas y antagonistas purinérgicos estamos caracterizando la contribución de la señalización purinérgica en la patofisiología del cáncer gástrico como una potencial estrategia terapéutica. Esperamos que los resultados obtenidos en este proyecto proporcionen una caracterización detallada del papel señalización purinérgica en el cáncer gástrico que es una patología relevante en el mundo y en nuestro país.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Gastrointestinal

**Dirección de Correo:** [ccoddou@ucn.cl](mailto:ccoddou@ucn.cl)

**Agradecimientos:** FONDECYT 116140 FONDEQUIP 140100

**Socio Patrocinante:** Dr. Jorge Fuentealba

## **COMUNICACIÓN ORAL LIBRE**

**ESTUDIOS DE INHIBICIÓN ENZIMÁTICA Y ACOPLAMIENTO MOLECULAR DE DIVERSAS CHALCONAS EN LA ACTIVIDAD DE 5-LIPOXIGENASA HUMANA (5-HLOX).** Enzymatic inhibition and docking studies of chalcones derivatives in human 5-Lipoxygenase activity (5-hLOX).

**Cabezas, F.1;** Osorio, M.2; Vasquez-Martinez, Y.3; Cortez San-Martin, M.3; Torrent, C.1; Mascayano, C.1

1 Laboratorio de Simulación Computacional y Diseño Racional de Fármacos, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile; 2 Laboratorio de Síntesis Orgánica, Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso, Chile; 3 Laboratorio de Virología Molecular y control de patógenos, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile.

Las lipoxigenasas (LOX) son enzimas que catalizan la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados que poseen un átomo de hierro no hémico en el sitio activo. Están implicadas en la cascada del ácido araquidónico involucrándose en la inflamación entre otras funciones. Por esto, la búsqueda de inhibidores para dichos blancos ha emergido fuertemente en los últimos años. Las chalconas poseen un amplio espectro en diversas actividades biológicas y que poseen una baja citotoxicidad. Es por ello que el estudio se basó en que estructuralmente estas son capaces de inhibir la 5-LOX de manera potente y selectiva. Se realizaron estudios in-vitro en la capacidad inhibitoria de estas moléculas en 5-LOX humana encontrándose que a partir de un screening tres chalconas son relevantes en la inhibición de 5-LOX, DS1 que posee un grupo catecol en posición 3 y 4 y tres grupos metoxilo en posición 3', 4' y 5'; MO3 que posee un grupo catecol en posición 3 y 4 y MO4 que posee dos grupos hidroxilos en 2' y 4' y tres grupos metoxilos en posición 3, 4 y 5. Estas tres con un IC50 de 0,011 μM, 0,023 μM y 0,7 μM respectivamente. Para apoyar estos resultados de gran relevancia, es que se quiso buscar los sitios de unión y las interacciones más relevantes que estas poseen para inhibir la enzima. Hubo una buena correlación entre los datos experimentales y teóricos, debido a que el "peor" inhibidor según su IC50 fue MO4 que tuvo una energía de unión más deficiente (pero en sí sigue siendo bueno) que los otros candidatos que son MO3 y DS1 que tuvieron un IC50 al rango nano molar y con energías de unión en torno a los -5 kcal/mol en el sitio activo con gran cercanía al centro metálico de la enzima. Entre estos dos últimos, comparativamente no fueron correlacionados, pero debido al IC50 tan bajo, no son significativamente diferentes. Palabras clave: Lipoxigenasa, chalconas, inhibición, acoplamiento molecular.

**Área de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales

**Dirección de Correo:** [carolina.mascayano@usach.cl](mailto:carolina.mascayano@usach.cl)

**Agradecimientos:** Dicyt-Usach 021641MC

**Socio Patrocinante:** Dr. Juan Pablo García-Huidobro Toro

## COMUNICACIÓN ORAL LIBRE

**NOX2 ESTÁ INVOLUCRADA EN EL DETERIORO DE LA MEMORIA ESPACIAL Y PLASTICIDAD SINÁPTICA EXCITADORA EN RATAS EXPUESTAS A ETANOL DURANTE EL DESARROLLO.** NOX2 is involved in spatial memory and excitatory synaptic plasticity impairments in rat developmentally exposure to ethanol.

**Haeger P.**<sup>1</sup>, Estay S.<sup>2</sup>, Plaza W.<sup>1</sup>, Chávez A.E.<sup>2</sup>, de la Fuente E.<sup>1</sup>

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

La enzima NOX2 participa en el mecanismo que subyace la inducción de la potenciación a largo plazo (LTP) en el hipocampo y la formación de la memoria espacial. En particular, NOX2 aumenta la síntesis de superóxido, una especie reactiva de oxígeno en forma dependiente de la activación de los receptores de NMDA (NMDAR). Hallazgos de nuestro laboratorio han demostrado que la exposición a etanol durante el desarrollo (EED) retarda la adquisición de la memoria hipocampal y disminuye la expresión de los mRNAs para NOX2 y NMDAR en el hipocampo. Aquí analizamos el papel de NOX2 en la disfunción hipocampal observada en ratas EED evaluando la memoria espacial (Morris Water Maze) y la plasticidad sináptica excitadora en rebanadas de hipocampo. Nuestros resultados muestran que ratas tratadas oralmente con el inhibidor de NOX2, apocinina (5 milM) mejoran significativamente la adquisición de memoria espacial que está deteriorada en animales EED. Del mismo modo, la inhibición de NOX2 con el antagonista VAS2870 (VAS, 10 microM) restauró la magnitud de la LTP dependiente de NMDAR en sinapsis CA3-CA1, la cual también está disminuida en animales EED. Para determinar si NOX2 modifica directamente la función de los NMDARs, evaluamos una LTP mediada y expresada selectivamente por NMDAR en el giro dentado (NMDAR DG-LTP). Aun cuando la expresión de NMDAR DG-LTP se encuentra reducida en animales EED, la presencia de VAS2870 no restauró la magnitud de esta forma de LTP. En su conjunto estos resultados sugieren que NOX2 estaría involucrada en la disfunción de la memoria espacial y la magnitud de la plasticidad sináptica en animales DEE, presumiblemente mediante una regulación de la función NMDAR en hipocampo.

**Área de la Farmacología:** Neurofarmacología

**Dirección de Correo:** [phaeger@ucn.cl](mailto:phaeger@ucn.cl)

**Agradecimientos:** Financiado por Fondecyt # 1140855 (P.H), Fondecyt # 1151091 y Núcleo Millennium NU-MIND NC-130011 (AEC).

**Socio Patrocinante:** Dr. Ramón Sotomayor Zárate

## COMUNICACIÓN ORAL LIBRE

**EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE ACETOFENONAS Y BENZALDEHIDOS PRENILADOS EN CEPAS MULTIRRESISTENTES DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS.** Evaluation of the antibacterial activity of prenylated acetophenones and benzaldehydes against multidrug-resistant strains of Staphylococcus aureus.

**Torrent, C.**<sup>1</sup>, Cabezas, F.<sup>2</sup>, Mascayano, C.<sup>2</sup>, Cortez-San Martín, M.<sup>2</sup>, Osorio-Olivares, M.<sup>3</sup>, Vásquez Martínez, Y.<sup>1,2</sup>

1, Centro de Investigación en Biomedicina Aplicada, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad De Santiago de Chile. 2, Facultad de Química y Biología, Universidad De Santiago de Chile. 3, Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa María.

El uso indiscriminado de antibióticos en la última década, ha desencadenado que las bacterias desarrollen sistemas de resistencia frente a diferentes antibióticos, transformando a la mutirresistencia bacteriana en un problema mundial urgente. Es por esta razón que se ha propuesto el estudio de diversos tipos de moléculas que puedan atacar a las bacterias resistentes por un mecanismo diferente al de los antibióticos tradicionales. Se ha visto que la introducción de un grupo prenilo mejora la actividad inhibitoria del crecimiento bacteriano. En este trabajo se presenta el estudio de la actividad antibacteriana de una serie de acetofenonas y benzaldehidos prenilados frente a S.Aureus sensible y S.Aureus resistente a metilicina (MRSA-97-7, MRSA 622-4). A través de la determinación de la concentración mínima inhibitoria (MIC), las moléculas ACP1, ACP4, BSP1 y BSP2 mostraron un MIC inferior a 50 g/mL, mientras que las mismas moléculas sin el grupo prenilo, muestran un MIC por sobre los 100 g /mL, por lo que se demostró que la prenilación de las moléculas es importante para inhibir el crecimiento bacteriano. Algunas de estas moléculas mostraron un marcado efecto sinérgico en conjunto a antibióticos comerciales, volviendo nuevamente a las cepas resistente sensibles a estos antibióticos. Como un posible mecanismo de acción, se plantea la interacción de las moléculas preniladas con la proteína NoraA, una bomba de expulsión de antibióticos ubicada en la pared celular de las bacterias. Al realizar estudios teóricos in silico de Docking entre las moléculas que presentaron mejor actividad y esta proteína se observó una energía de unión favorable en el sitio activo de la proteína, siendo posible que de este modo evite la eliminación del antibiótico.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Antibacteriana

**Dirección de Correo:** [yessen.vasquez@usach.cl](mailto:yessen.vasquez@usach.cl)

**Agradecimientos:** Proyecto DICYT-USACH 021601VM

## COMUNICACIÓN ORAL LIBRE

**INNOVANDO EN LA GENERACIÓN DE UNA PLATAFORMA ANALÍTICA-TECNOLÓGICA PARA EL ANÁLISIS DE CONTENIDO DE CANNABIS.** Innovating the generation of an analytical-technological platform for cannabis content analysis.

**Ugalde F.** 1,2,3, Pérez C.1,2, Belmar J.1,3, Bustos E.2, Triviño S.2, Bravo G.2, Rojas R.1

1. Laboratorio de Biofármacos Recombinantes, Departamento de Farmacología. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción 2. Laboratorio Química de Productos Naturales, Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas, Universidad de Concepción. 3. Laboratorio de Síntesis Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Concepción.

En Chile, no se han implementado protocolos de análisis para detectar y cuantificar los diversos cannabinoides contenidos en los preparados a base de Cannabis, que a la fecha se producen o comercializan formal o informalmente. Este trabajo tiene por objetivo implementar y validar protocolos analíticos, para detectar mediante FT-IR, RMN y TLC, y cuantificar mediante CG/MS y HPLC-DAD, los cannabinoides contenidos en preparados de cremas y aceites, y generar un prototipo de plataforma analítica-tecnológica, a través de Design Thinking, para el análisis de contenido de Cannabis en preparados comerciales y medicinales. Los resultados de FT-IR y RMN evidencian su baja utilidad frente a matrices complejas, en tanto TLC ha permitido evaluar distintos solventes y reveladores, destacando el uso de Cloroformo y Fast Blue B, en la detección de cannabinoides. El análisis cuantitativo debe realzar la necesidad de utilizar protocolos que disminuyan eventuales cambios químicos que se puedan producir en matrices complejas que contienen cannabinoides. En CG/MS, los resultados evidencian descarboxilaciones de cannabinoides ácidos, lo cual resulta un aumento en la concentración de cannabinoides neutros, recomendando utilizar CG/MS para medir estabilidad de la formulación frente a condiciones descarboxilantes en el tiempo. Por otro lado, HPLC-DAD, ha permitido cuantificar los cannabinoides propuestos, evaluando comparativamente los resultados frente a las mismas muestras. Con lo anterior se desarrolló un prototipo de plataforma analítica-tecnológica de control de calidad, mediante análisis técnico de detección y cuantificación de cannabinoides en matrices complejas, basada en la norma ISO 17.025 e indicaciones de UNODC, donde a través de Design Thinking, se validó el prototipo con la empresa Cannalab, la cual se ha transformado en la primera plataforma de análisis de Cannabis a nivel nacional.

**Area de la Farmacología:** Aspectos Regulatorios

**Dirección de Correo:** [felipeugalde@cannalab.cl](mailto:felipeugalde@cannalab.cl)

**Agradecimientos:** UDEC VRID N° 217032016-1.0, Comité Desarrollo Productivo Regional, Cannalab.

**Socio Patrocinante:** Dra. Romina Rojas Ponce.

## COMUNICACIÓN ORAL LIBRE

**EFFECTO FARMACOLÓGICO DE MELATONINA COMO TRATAMIENTO PARA LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN NEONATOS DE OVEJA GESTADOS EN HIPOXIA CRÓNICA.** Pharmacological effect of melatonin as a treatment for pulmonary hypertension in neonatal lambs gestated under chronic hypoxia.

**González-Candia, A.**1; Figueroa, E.G.1; Candia, A. A1; González-Candia, C.1; Reyes, R.V.1; Ebersperger, G.1; Llanos A.J.1,2; Herrera E. A.1,2.

1Programa de Fisiopatología, ICBM, Facultad de Medicina; 2 Centro Internacional de Estudios Andinos (INCAS); Universidad de Chile, Santiago, Chile.

**Introducción:** La hipertensión pulmonar neonatal (HPN) es una condición fisiopatológica caracterizada por una remodelación y reactividad vascular pulmonar anormal. Este síndrome multifactorial tiene a hipoxia crónica y estrés oxidativo como principales factores causales. Lamentablemente, aún carece de un tratamiento con alta efectividad. La melatonina es una neurohormona con propiedades antioxidantes y vasodilatadoras a nivel pulmonar. Por lo tanto, la hipótesis de este estudio es que, un tratamiento postnatal con melatonina mejorará el cuadro clínico de la HPN. **Materiales y Métodos:** Diez corderos gestados y nacidos a 3600 m fueron utilizados en este estudio, cinco recibieron vehículo y cinco recibieron melatonina dosis diarias de 1 mg\*kg<sup>-1</sup>, desde el día 4 a 21 postnatal. Después de 1 semana de finalización del tratamiento, se obtuvo tejido pulmonar para estudios vasculares funcionales (miografía de alambre), estructurales (histología) y de expresión proteica asociada a estrés oxidativo. **Resultados:** El tratamiento con melatonina mejoró la reactividad pulmonar disminuyendo la capacidad contráctil a potasio, la respuesta máxima a tromboxano y a endotelina en relación con el grupo control. A la vez, melatonina aumentó la vasodilatación dependiente del endotelio por metacolina, aunque la vasodilatación dependiente de músculo fue similar. Las variables histomorfológicas y proliferativas analizadas: la relación pared/lumen vascular, el marcador de proliferación vascular KI67 y la densidad celular fueron similares. Por último, el tratamiento aumentó la capacidad antioxidante pulmonar induciendo enzimas antioxidantes (Superóxido dismutasa, Catalasa y Glutatión peroxidasa) y disminuyendo marcadores de estrés oxidativo (8-isoprostanos y nitrotirosina). **Discusión y Conclusión:** Melatonina mejoró la reactividad vascular y el estrés oxidativo a nivel pulmonar en neonatos con HPN gestados y nacidos en hipoxia crónica. Melatonina puede ser un buen coadyuvante para mejorar las actuales estrategias terapéuticas para HPN.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Respiratoria

**Dirección de Correo:** [eherrera@med.uchile.cl](mailto:eherrera@med.uchile.cl)

**Agradecimientos:** Proyecto Fondecyt 1151119

**Socio Patrocinante:** Dr. Rodrigo L. Castillo

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

**1.- ESTUDIO ELECTROQUIMICO Y BIOLOGICO DE NUEVOS COMPLEJOS CON DERIVADOS DE TIOSEMICARBAZONAS CON ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA.** Electrochemical and biological study of new complexes with derivatives of thiosemicarbazones with antiparasitaria activity.

**Herrera-Morales, A.**, 1,2; Otero, L.3; Maya, J.D.2; Lapier, M.2; Olea, C.1; Rostan, S.3

1 Laboratorio de Radicales Libres y Antioxidantes, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas.

La Química Bioinorgánica se ocupa de estudiar las relaciones existentes entre elementos y compuestos inorgánicos en diversos sitios y procesos biológicos, donde la química inorgánica medicinal tiene un gran potencial para generar nuevas aplicaciones terapéuticas. Específicamente, los complejos que poseen metales de transición y ligandos bioactivos logran mejorar sus propiedades físico-químicas y biológicas. Para este trabajo se realizaron estudios electroquímicos mediante la técnica de voltametría cíclica para los complejos de paladio y platino con derivados de tiosemicarbazonas, apostando a la capacidad de formación de radicales libres mediante la reducción del grupo nitro presente en la estructura de las tiosemicarbazonas. Los radicales libres se caracterizaron mediante la técnica de EPR (Espectroscopia de resonancia electrónica) para uno de los complejos el espectro simulado, resulta de un patrón de tres tripletes que aparecen por la interacción del electrón desapareado con los nitrógenos y dos dobletes debidos a los núcleos de hidrogeno correspondiente a la estructura de la tiosemicarbazona, la variación del potencial de reducción podría estar relacionada con la actividad tripanocida de estos complejos los cuales son comparados con Nifurtimox, presentando los complejos menores potenciales de reducción que este último, lo que indica que para estos compuestos, es más fácil generar el radical que para el Nifurtimox. Se realizaron estudios de citotoxicidad mediante la técnica de reducción de MTT en células Vero y macrófagos RAW 264.7 mostrando una baja toxicidad para los complejos metálicos, por último se realizó un estudio de la capacidad tripanocida de estos complejos utilizando epimastigotes y tripomastigotes clon DM28c, la actividad antiparasitaria fue comparada con los ligandos de tiosemicarbazonas en su forma libre quienes presentaron una menor actividad que los complejos metálicos.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular

**Dirección de Correo:** [aherrera0805@gmail.com](mailto:aherrera0805@gmail.com)

**Agradecimientos:** CONICYT Beca doctorado N°21160326,81170277, Proyecto FONDECYT N° 1170126 y 1150175

**Socio Patrocinante:** Juan Diego Maya Arango, [jdmaya@uchile.cl](mailto:jdmaya@uchile.cl)

**2.- COMPARACION DEL ESQUEMA FARMACOFORICO DE SERIES DE INHIBIDORES DUALES COX-LOX.** Comparison of the pharmacophoric scheme of series of dual COX-LOX inhibitors.

**Espinosa, V.1;** Mascayano, C.2

1 Programa Centro de Investigaciones Biomédicas y Aplicadas, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago, Santiago, Chile 2 Departamento de Ciencias del Ambiente, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago, Santiago, Chile.

The inhibition of more than one enzyme involved in the arachidonic acid pathway had been reported that leads to a synergistic anti-inflammatory effect with an improved spectrum of activity. The searching of new analgesic and anti-inflammatory compounds with better pharmacological activities and reduced side effects had leads to the recent discovery of in vitro dual COX-2 and 5-LOX inhibitors with also potential anticancer activity.(1-3) The comparison of the pharmacophore scheme of this different series of reported dual COX-LOX inhibitors could allow us to propose new scaffolds or chemical substitution of this previously reported molecules to improving their inhibitory behavior. Computational studies including energy optimization with MMFF94x forcefield and low energy conformers generation were done on MOE 2009 for 5 series of dual inhibitors reported previously on literature: 17 triazole derivatives (4), 16 indol derivatives (5), 14 benzofuran and 17 benzothiophene derivatives (6,7) and also 14 non categorized compounds. QSAR were performed with MOE 2009 using GA-MLR and AutoQSAR MOE-MLR. The flexible alignment and consensus pharmacophore for each serie of compouds were obtained using a unified scheme. The pharmacophore analysis of each serie showed that the common structural features presented in the inhibitors are the presence of two groups acceptors or donor of hydrogen bonds in the polyhydroxylated phenyl ring and the aromatic/hydrophobic moiety, with a rigid structure and electrons on pi- orbitals, also some of them presented an unsaturated linker of different lengths with one or more carbonyl groups between two aromatic rings or an aromatic ring or a thiazole group. The best QSAR models for the dual inhibition were obtained using GA-MLR for triazole and indol derivatives and MOE-MLR for bezofuran and benzothiophene derivatives. This data will be used for virtual screening. References (1) Med Chem. (2017);13(5):408-420 (2) Breast Cancer (2017); 24:180–190 (3) World J Gastroenterol (2014);20 (31):10729-39 (4) European Journal of Medicinal Chemistry (2016);108: 89-103 (5) European Journal of Medicinal Chemistry (2016); 123: 803-813 (6) Bioorganic Chemistry (2017);72: 102–115 (7) Future Med. Chem. (2017); 9(5): 443–468

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular

**Dirección de Correo:** [victoria.espinosa@usach.cl](mailto:victoria.espinosa@usach.cl)

**Agradecimientos:** Financial support from DICYT-U de Santiago is gratefully acknowledged

**Socio Patrocinante:** Dr Miguel Reyes Parada.

**3.- EFECTOS DE STEVIA REBAUDIANA SOBRE MUSCULO AISLADO UTERINO DE RATA.** Effects of STEVIA REBAUDIANA on isolated uterine muscle of rat.

**Grigorjev, C1;** Menara, A1; Brizuela, N1

1 Cátedra de Farmacología General, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

La Stevia rebaudiana Bertoni es un herbáceo perenne, utilizado desde la antigüedad por los pueblos originarios del Paraguay y nordeste argentino. Actualmente es usada por su capacidad edulcorante libre de calorías. Dentro de los efectos farmacológicos descriptos para Stevia se encuentra la capacidad espasmolítica sólo a nivel gastrointestinal. Objetivo: determinar efectos de Stevia rebaudiana Bertoni sobre la contractilidad del músculo liso uterino aislado de rata. Se emplearon hembras de rata vírgenes de la cepa Wistar de entre 3-4 meses de edad. Se usó tintura madre de Stevia en solución alcohólica en dilución al 30% para conocer el efecto de los principios activos sobre los tejidos a estudiar. Se utilizó un modelo experimental de órgano aislado (baño de órgano) en el que se busca simular las condiciones fisiológicas en las que se encuentra el tejido en el organismo. Se extrajo útero del animal sacrificado y se los colocó en el baño de órgano hasta estabilizar su actividad contráctil, luego se agregó al baño de órgano 150 microlitros de tintura madre de Stevia en dilución al 30%. Se registraron las variaciones en la tensión muscular a través de un transductor de tensión conectado a un electrofisiógrafo Beckman Type RB. A partir de dichos registros se realizó la comparación estadística de los resultados utilizando el método de T de Student. La exposición del útero al extracto de Stevia produjo disminución significativa de tono basal, frecuencia y amplitud de las contracciones uterinas ( $p < 0,05$ ). Demostrando así capacidad inhibitoria frente a musculatura lisa de útero de rata. Esto abre un camino prometedor en el uso terapéutico de Stevia como relajante uterino para lo que son necesarios futuros estudios

**Area de la Farmacología:** Otros

**Dirección de Correo:** [cgrigorjev@gmail.com](mailto:cgrigorjev@gmail.com)

**Agradecimientos:** Trabajo realizado gracias al subsidio 2016-2017 SECyT UNC

**4.- NIVELES SERICOS DE MARCADORES INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO TRATADOS CON ROSUVASTATINA.** Rosuvastatin therapy and levels of inflammatory markers in patients with acute myocardial infarction.

**Vettorazzi, M.A.** 1., Leonangeli, S1., Ricarte Bratti J.P., Vergottini, J.C2., Brizuela, N.Y1.

1 Laboratorio de Farmacología General. Departamento de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina. 2 Cátedra de Clínica Medica III UHMI N1. Hospital Nacional de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

La inflamación desempeña un papel fundamental en la patogenia de la aterosclerosis y de sus complicaciones. La determinación de los niveles séricos de proteína C-reactiva (PCR) ofrece un excelente

reflejo del proceso inflamatorio subyacente, ya que se correlaciona con otros marcadores, como citokinas proinflamatorias. Aun en ausencia de fisura en la placa de ateroma, Interleucina-1 y Factor de necrosis tumoral (IL-1 y TNF- $\alpha$ ) potencian las propiedades pro coagulantes de las células contribuyendo a las complicaciones trombóticas. Objetivos: 1.- determinar la variación de los valores de marcadores inflamatorios: TNF- $\alpha$ , IL-1 y (PCR) en pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con Rosuvastatina. Material y Métodos: se obtuvieron muestras séricas de 8 pacientes con infarto agudo de miocardio al ingreso a la Unidad coronaria y a las 4 semanas de tratamiento con 10 mg diarios de Rosuvastatina. Los resultados fueron comparados con "grupo control" sin tratamiento con la estatina. Todos los pacientes firmaron Consentimiento Informado. Resultados: La terapia con Rosuvastatina fue asociada con disminución significativa ( $P < 0.0001$ ) de: LDL-colesterol (43% versus 5%), TNF- $\alpha$  (22% versus 3%), IL-1 (16% versus 3%) y de los niveles de PCR  $> 3$  mg/dL (25% contra 6% del grupo control) ( $P < 0.0001$ ). Conclusiones: Rosuvastatina disminuye los niveles de LDL-colesterol, hecho ya demostrado en otros estudios. Al disminuir los niveles de PCR, TNF- $\alpha$  e IL-1 de manera significativa al mes de tratamiento pone de manifiesto sus beneficios en pacientes con Síndrome Coronario Agudo. Proyecto SECyT. Aprobado por Comité de Ética, Capacitación y Docencia de la Clínica Vélez Sársfield de la Ciudad de Córdoba, Argentina.

**Area de la Farmacología:** Farmacología Cardiovascular

**Dirección de Correo:** [dra\\_alevettorazzi@hotmail.com](mailto:dra_alevettorazzi@hotmail.com)

**Agradecimientos:** Laboratorio de Farmacología General. Departamento de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

**5.- MARCADORES INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO: SEGUIMIENTO DE 12 MESES.**

Inflammatory markers in patients with acute myocardial infarction: a 12 month follow up.

**Brizuela N.Y.** 1., Ricarte Bratti J.P1., Ponce L.N1., Vergottini J.C2.

1Cátedra Farmacología General. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Santa Rosa 1085. (5000), Córdoba. Argentina. 2 Cátedra de Clínica Medica III UHMI N1. Hospital Nacional de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

Introducción: La inflamación juega un rol fundamental en la patogénesis de la aterosclerosis y sus complicaciones. Las citokinas y la adhesión molecular son componentes claves de este evento que contribuyen al desarrollo de una placa aterosclerótica y su ruptura. La determinación de los niveles plasmáticos provee un excelente reflejo del proceso inflamatorio subyacente. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-6 (IL-6) y la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1) son indicadores de la inflamación basal. Este estudio reporta el seguimiento de 27 pacientes, de entre 42-82 años con diagnóstico certero de infarto agudo de miocardio (grupo IAM) y un grupo control de 10 pacientes sanos (grupo control). Materiales y métodos: Se tomaron muestras de sangre para la determinación de marcadores de inflamación a los 3 días, 6 y 12 meses. Las concentraciones de citokinas y moléculas de adhesión fueron determinadas utilizando un kit de inmunoensayo comercializado (ELISA de Amersham

Sciences). Resultados: El nivel sérico de VCAM-1 en el grupo IAM fue significativamente más elevado que en el grupo control ( $P < 0.01$ ). En la fase aguda del infarto de miocardio (IM) los niveles de TNF-alfa e IL-6 fueron más elevados que en el grupo control ( $P < 0.01$ ). Seis y doce meses después los niveles de TNF-alfa, IL-6 e ICAM-1 se normalizaron ( $P < 0.001$ ). Dos pacientes que no normalizaron sus valores requirieron revascularización. Conclusiones: El presente estudio demostró que en la fase aguda del IAM se produce un aumento en la activación de marcadores pro inflamatorios. En el curso de la curación dentro de los 6 a 12 meses luego del infarto la reacción inflamatoria desaparece. Si los pacientes no normalizan sus valores, probablemente necesiten revascularización, mientras exista un componente inflamatorio subyacente. Es necesario efectuar más estudios para clarificar el rol de las moléculas de adhesión en el síndrome coronario agudo. Los futuros estudios de predicción de eventos vasculares recurrentes luego de IAM deberían concentrarse en variables clínicas y distintos marcadores inflamatorios séricos.

**Area de la Farmacología:** Farmacología Cardiovascular  
**Dirección de Correo:** [nildabrizuela@gmail.com](mailto:nildabrizuela@gmail.com)  
**Agradecimientos:** Proyecto SECyT Secretaría de Ciencia y Tecnología.

#### 6.- PRESENCIA DE SUBUNIDAD ALFA 1 DEL RECEPTOR DE GLICINA EN REGIONES DEL SISTEMA DE RECOMPENSA. Presence of the alpha 1 subunit of the glycine receptor in the reward system.

**Viveros R.** 1; Gallegos S. 1; Muñoz B. 1; Aguayo L.G. 1

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

El receptor de glicina (GlyR) está descrito primariamente en neuronas inhibitorias de la medula espinal y tronco encefálico, donde se ha demostrado que es potenciado por etanol sin embargo, poco se conoce de estos receptores en regiones supraespinales. Actualmente, se reconoce la existencia de cuatro subunidades alfa y una beta que forman canales pentaméricos homoméricos o heteroméricos con distintas propiedades. Recientemente, utilizando ingeniería genética se generó un ratón KI con una mutación en alfa 1 (KK385-386AA), en el cual el GlyR alfa 1 presenta una menor sensibilidad a modulación por etanol. Utilizando este ratón nos propusimos comparar la sensibilidad a etanol de los GlyR en regiones del sistema de recompensa como, corteza prefrontal (PFC), núcleo Accumbens (nAc) y área tegmental ventral (VTA) en ratones wildtype (WT) y KI para caracterizar diferencias fenotípicas. Estas son áreas del sistema mesocorticolímbico relacionado por numerosos estudios a las adicciones. Postulamos que las diferencias entre ambos ratones indicarían la presencia de alfa 1 en la región analizada. Experimentos de western blot utilizando un anticuerpo que detecta alfa 1 en forma selectiva mostró expresión de esta subunidad en las tres regiones estudiadas. Estudios de inmunohistoquímica utilizando rebanadas de 60 micrometros de grosor también mostraron la expresión de la subunidad en las tres regiones, aunque con distintas distribuciones celulares. Finalmente, registros de célula completa usando patch clamp en neuronas disociadas, mostraron la que neuronas de PFC fueron insensibles al etanol en animales WT y KI. En VTA y nAc, etanol

potenció el GlyR en ratones WT, pero no en KI sugiriendo presencia de alfa1 en estas regiones.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular  
**Dirección de Correo:** [rviveros@udec.cl](mailto:rviveros@udec.cl)  
**Agradecimientos:** Proyectos DPI 2014008 y NIH1R01AA025718  
**Socio Patrocinante:** Luis Aguayo

#### 7.- CARACTERIZACIÓN DE SUSCEPTIBILIDAD FRENTE A FLUCONAZOL EN BIOFILMS DE CÁNDIDA ALBICANS DE CEPAS AISLADAS DESDE PACIENTES CON ESTOMATITIS PROTÉSICA. Characterization of susceptibility to fluconazole in biofilms of Candida albicans strains isolated from patients with denture stomatitis.

**Parodi, D.** 1 ; Delgadillo, D.1 ; Rodríguez, C 1 ; Suárez, N.1 ; Duarte L.F.1 ; Jara, J.A.1 ; FernándezRamires, R.2 , Molina-Berrios, A.1

1 Laboratorio de Farmacología, Instituto de Investigación en Ciencias Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad de Chile. 2Departamento de Patología y Biología Oral, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

Introducción. La estomatitis protésica es la inflamación de la mucosa de soporte en pacientes portadores de prótesis parcial removible. Una de las principales causas es infección por *Candida albicans*, que coloniza mucosas y la prótesis formando biofilms resistentes a antifúngicos. En general, los aislados clínicos de *C. albicans* de estos pacientes muestran alta susceptibilidad a fluconazol; sin embargo, la alta recurrencia de la infección después del tratamiento se debería a que los biofilms presentes en la prótesis son altamente resistentes. Objetivo. En este estudio comparamos la susceptibilidad a fluconazol de aislados clínicos de *C. albicans* obtenidos de pacientes con estomatitis protésica, en cultivos planctónicos y en biofilms. Metodología. Se aislaron 22 cepas de *C. albicans* de pacientes con estomatitis protésica (Clínica Odontológica, Universidad de Chile). La CIM se determinó inoculando células planctónicas en placas de 96 pocillos con RPMI-1640 (100 uL,  $1 \times 10^6$  células/mL) y fluconazol. Luego de 24h a 37°C se evaluó el crecimiento en lector de placas. Los biofilms fueron formados cultivando las células en RPMI-1640 + SFB-10% durante 24h a 37°C. Luego los biofilms fueron incubados por 24h en presencia del fármaco y la viabilidad se midió por el método de reducción de XTT (492 nm). Resultados. De las 22 cepas estudiadas, el 9% resultó resistente a fluconazol (CLSI). Sin embargo, el 100% de las cepas analizadas se comportó como resistente al formar biofilms. Conclusión. A pesar de que las células planctónicas resultaron susceptibles, la formación de biofilms otorga una alta resistencia a fluconazol. Es importante buscar nuevas alternativas farmacológicas para inhibir la formación de biofilms y potenciar el efecto de antifúngicos clásicos para disminuir la cronicidad y recurrencia de la estomatitis protésica.

**Area de la Farmacología:** Farmacología Odontológica  
**Dirección de Correo:** [daniela.parodi@ug.uchile.cl](mailto:daniela.parodi@ug.uchile.cl)  
**Agradecimientos:** Proyecto FONDECYT de iniciación n°11140227 (CONICYT). Las cepas de *Candida* spp. fueron cordialmente donadas por la Dra. Ximena Lee y Profesora Leyla Gómez, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.  
**Socio Patrocinante:** Alfredo Molina Berrios

**8.- AGENTES MITOCONDRIALES DERIVADOS DE ALQUILBENZOATOS ACOPLADOS A TRIFENILFOSFONIO INDUCEN EFECTO ANTIMETASTÁSICO IN VITRO EN CÉLULAS TUMORALES METASTÁSICAS COLORRECTALES.** Triphenylphosphonium alkylbenzoates derivatives as mitochondriotropic agents induce antimetastatic effect in vitro in metastatic colorectal cancer cells.

**Valencia-Cárdenas, M.** 1,2, Reyes, C. 1,2, Palominos, C. 2,3, Jara, J.A. 3, Fuentes-Retamal, S. 1, Castro-Castillo, V. 4, Vivar, R. 1 Ferreira, J. 1. Catalán, M.1

1 Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. 2 Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación, 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.

En estadios metastásicos del cáncer colorrectal, la terapia farmacológica es escasa y los fármacos tradicionales pierden efectividad. Las células tumorales presentan un elevado potencial de transmembrana mitocondrial, alta actividad glicolítica y reducida masa mitocondrial. Estas características le otorgan a la mitocondria gran potencial como blanco farmacológico. Por lo anterior, es interesante diseñar nuevas moléculas con el fin de afectar el funcionamiento bioenergético de estas células. Producto de lo anterior, es que este trabajo se enfoca en el estudio de nuevas terapias farmacológicas con acción mitocondrial en líneas celulares metastásicas. En este trabajo, estudiamos nuevos compuestos, GA-TPP+C10 y TPP+C10 (derivados de alquilbenzoatos acoplados a trifenilfosfonio) los que tienen descrito como mecanismo de acción desacoplar la cadena transportadora de electrones, deteniendo la síntesis de ATP. Estas moléculas fueron utilizadas para establecer la actividad citotóxica sobre las líneas metastásicas COLO-205 (humana) y CT-26 (ratón). Además, se evaluó y comparó la citotoxicidad de fármacos como 5-Fluorouracilo y Oxaliplatino, terapia estándar. Se analizó la citotoxicidad de estos compuestos mediante el ensayo MTT. Mediante Western Blot se evaluó los niveles de VEGF como marcador de angiogénesis y la activación de las proteínas ERK y AKT como marcadores de la metástasis. Por citometría de flujo se evaluó la apoptosis celular por tinción AV/PI. Los resultados mostraron que, en ambas líneas metastásicas, los compuestos mitocondriales produjeron efecto citotóxico, disminuyendo la fosforilación de ERK y AKT y los niveles de VEGF, induciendo apoptosis, en forma más eficaz y potente que 5-FU y Oxaliplatino. En conclusión, GA-TPP+C10 y TPP+C10 tienen un efecto antimetastásico más potente y eficaz in vitro, comparado con la terapia estándar.

**Area de la Farmacología:** Otros

**Dirección de Correo:** [mabelcatalan@med.uchile.cl](mailto:mabelcatalan@med.uchile.cl)

**Agradecimientos:** FONDECYT de iniciación 11160281 (Mabel Catalán)

**Socio Patrocinante:** Mabel Catalán Díaz

**9.- INFLUENCIA DEL SISTEMA HISTAMINÉRGICO CEREBELAR EN EL COMPORTAMIENTO LOCOMOTOR Y ANSIEDAD DE RATONES.** Influence of cerebellar histaminergic system in locomotor behavior and anxiety of mice.

**Guilherme, E.M.**1; Silva-Marques, B1; Fernandes, C.E.M.1; Silva, V.G.1; Pinto, H. M.2; Russo, T.3; Mattioli, R.1; Gianlorenço, A.C.L.1.

1 Laboratório de Neurociências, Universidade Federal de São Carlos – UFSCar (Rodovia Washington Luis, km235, SP-310, São Carlos – SP, Brasil), 2Centro Universitário Central Paulista – UNICEP (Rua Miguel Petroni, 5111, São Carlos – SP, Brasil), 3 Laboratório de Fisioterapia Neurológica, Universidade Federal de São Carlos – UFSCar (Rodovia Washington Luis, km235, SP-310, São Carlos – SP, Brasil).

El cerebelo es una importante estructura con participación en procesos motores y no motores. El sistema histaminérgico está relacionado con el circuito neuronal cerebelar, pero su actividad no es completamente conocida. Ese estudio busca comprender los efectos de la histamina y de sus receptores en el vermis cerebelar, proponiendo una posible interacción de ese sistema de neurotransmisión con el cerebelo, en la modulación de funciones motoras y no motoras. Para eso, fueron hechos cinco experimentos, evaluando los efectos de la microinyección (en el vermis cerebelar) de histamina, clorfeniramina (antagonista del receptor H1), ranitidina (antagonista del receptor H2), tioperamida (antagonista del receptor H3) y VUF (agonista del receptor H4) en el comportamiento locomotor y la ansiedad de ratones expuestos a campo abierto, donde se midieron: el número de cuadrantes cruzados, el tiempo pasado en el área central, el tiempo de inmovilidad y el número de elevaciones. Los datos mostraron que para los experimentos realizados con Histamina, Ranitidina y Tioperamida, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre las dosis para las variables analizadas. Sin embargo, en los experimentos realizados con clorfeniramina y VUF, los animales que recibieron las dosis más altas, aumentaron su tiempo en el área central y mostraron un mayor número de cuadrantes cruzados y elevaciones, lo que indica una mayor actividad locomotora y exploratoria en comparación con el grupo control. En resumen, se puede decir que la clorfeniramina y VUF tienen un papel en la modulación del comportamiento locomotor y la ansiedad de los ratones.

**Area de la Farmacología:** Neuropsicofarmacología

**Dirección de Correo:** [evelynmguilherme@gmail.com](mailto:evelynmguilherme@gmail.com)

**Agradecimientos:** Esta investigación fue desarrollada gracias al apoyo financiero de la Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), proceso 2014/24774-8 y 2016/26071-0, y Coordenação de Aperfeiçoamento Profissional de Nível Superior (CAPES).

**10.- DESARROLLO DE UN BIODISPOSITIVO INTEGRADO CON CAPACIDAD OSTEOGÉNICA IN VITRO.** Development of an integrated biodevice with osteogenic ability in vitro.

**Ortiz, R. J.1;** Orellana N.1; Brown, D.2; Acevedo, C.A1.

1, Laboratorio Ingeniería de Tejidos, Centro de Biotecnología Daniel Alkalay L, Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso. 2, Laboratorio de Biología de la Reproducción y del Desarrollo, Universidad de Valparaíso, Valparaíso.

Las lesiones óseas derivadas de traumatismos y/o condiciones patológicas, llevan a la disminución de la actividad biológica del tejido. Algunos de los tratamientos actuales que incluyen el uso de autoinjertos, aloinjertos, aleaciones metálicas e implantes cerámicos, han demostrado su utilidad; pero con ciertas desventajas. Como alternativa se propone la utilización de injertos poliméricos biocompatibles, que pueden ser funcionalizados con moléculas biológicamente activas, nanopartículas (NPs) y células que aumenten el proceso osteogénico y favorezcan la regeneración del tejido dañado. El objetivo de este proyecto es fabricar un biodispositivo osteogénico integrado, compuesto por un microchip que otorga topología a la orientación celular, funcionalizado con una matriz polimérica compuesta de gelatina (G) y quitosano (Q) con nanopartículas de TiO<sub>2</sub>, y células madre osteogénicas. Los microchips se fabricaron mediante litografía blanda con polidimetilsiloxano (PDMS). Las matrices poliméricas fueron fabricadas mediante la mezcla y moldeado del material con posterior liofilización. Mediante el análisis por microscopía electrónica de barrido se analizó la microestructura del polímero, obteniendo tamaños de poro menores en los polímeros con NPs versus sin NPs. Se determinó la proliferación celular en los polímeros usando ensayos colorimétricos, y también se analizó la adhesión de las células en los polímeros mediante técnicas inmunohistoquímicas y de fluorescencia. Los resultados muestran que el material fabricado es biocompatible con el cultivo celular y que la presencia de NPs en el polímero reduce el tamaño del poro y mejora la adhesión celular. Este proyecto plantea la fabricación de nuevos materiales biocompatibles en donde puedan insertarse células del propio paciente para ofrecer mayor actividad biológica y favorecer el proceso de osteoconducción y osteoinducción en el sitio de la lesión.

**Area de la Farmacología:** Tecnología farmacológica

**Dirección de Correo:** [rina.ortiz@usm.cl](mailto:rina.ortiz@usm.cl)

**Agradecimientos:** Proyecto financiado por FONDECYT Post doctorado 3170176

**Socio Patrocinante:** Caroline Weinstein

**11.- SIMVASTATINA INDUCE LA ACTIVACIÓN DE NOTCH 1 EN LA INFECCIÓN ENDOTELIAL POR TRYPANOSOMA CRUZI.** Simvastatin induces Notch 1 activation in Trypanosoma cruzi endothelial infection.

**Guzmán-Rivera, D.1;** González-Herrera, F.1; Lapier, M.1; Pesce, B.1; Rodríguez, E.1; Castillo C.2; Liempi A.2; Carrillo, I.2; Kemmerling, U.2; Maya, J.D.1

1Laboratorio de Bioquímica, Metabolismo y Resistencia a Fármacos. Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Programa de

Farmacología Molecular y Clínica. Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. 2Laboratorio de Mecanismos de Infección Parasitaria. Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

La enfermedad de Chagas es causada por el protozoo Trypanosoma cruzi y se distribuye endémicamente en Latinoamérica, pero debido a la migración poblacional, actualmente tiene un carácter global. Clínicamente tiene dos fases: aguda, que puede evolucionar a fase crónica, donde entre 10-30 años, pueden aparecer alteraciones cardiovasculares. En la cardiomiopatía chagásica crónica (CCC), se presenta miocarditis progresiva, daño vascular, arritmias, aneurisma apical, tromboembolismo e insuficiencia cardíaca. Actualmente, no existen tratamientos exitosos capaces de detener o revertir el daño cardiovascular por lo que se deben buscar nuevas estrategias. Simvastatina, un fármaco hipolipemiente, presenta efectos pleiotrópicos, entre los cuales nuestro grupo describió que disminuye la activación endotelial e inflamación miocárdica en la infección por T. cruzi. Además, simvastatina activa el receptor Notch 1 en el SNC, aumentando la irrigación luego de un accidente vascular. Tras un daño cardiovascular, Notch 1 promueve la angiogénesis, la sobrevida de células endoteliales y cardíacas, disminuye la fibrosis y el remodelado cardíaco. Dado que en la CCC hay daño y activación endotelial con microfocos de isquemia, es interesante buscar fármacos que modulen Notch 1, para revertir el daño inducido por T. cruzi. Se propone que simvastatina revierte el daño endotelial inducido por la infección con T. cruzi, mediante la activación de Notch 1. En células endoteliales HUVEC infectadas con T. cruzi se observó que simvastatina 500 nM, aumenta la expresión y activación de Notch 1 y promueve la sobrevida celular luego de 6 horas de tratamiento. Por lo tanto, simvastatina, al activar Notch 1, mejora las condiciones endoteliales a pesar del daño inducido por T. cruzi.

**Area de la Farmacología:** Farmacología cardiovascular

**Dirección de Correo:** [dguzmanrivera@hotmail.com](mailto:dguzmanrivera@hotmail.com)

**Agradecimientos:** Proyecto FONDECYT No.1170126 (JDM), Doctorado CONICYT 2015 No. 21151001 (DGR), Eventos CONICYT No. 81170307 (DGR)

**Socio Patrocinante:** Juan Diego Maya Arango

**12.- LA ASOCIACIÓN DE VITAMINA C, N-ACETILCISTEÍNA Y DEFEROXAMINA DISMINUYE LA MUERTE CELULAR POR APOPTOSIS EN FIBROBLASTOS CARDIACOS SOMETIDOS A ISQUEMIA-REPERFUSIÓN SIMULADA.** Vitamin C, N-acetylcystein and deferoxamine association decreases cardiac fibroblast apoptosis induced by simulated ischemia-reperfusion

**Parra, P.I.1,2;** Díaz-Araya, G.1; Rodrigo R.2

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



**Introducción:** El fibroblasto cardiaco (FC) es uno de los tipos celulares de mayor abundancia en el corazón, mantiene la homeostasis de la matriz extracelular, responde frente a un proceso inflamatorio cuando hay daño, y lleva a cabo la cicatrización. Escasos estudios han evaluado la viabilidad del FC en la isquemia/reperfusión, la cual genera estrés oxidativo. Vitamina C (VITC), N-acetilcisteína (NAC) y deferoxamina (DFO) son antioxidantes que han demostrado eficacia terapéutica en modelos animales de infarto cardiaco; sin embargo, su asociación con FC no ha sido estudiada en la prevención del daño por reperfusión. **Objetivo:** Evaluar si en los FC el uso combinado de VITC, NAC y DFO previene la muerte por apoptosis en un modelo de isquemia/reperfusión simulada (I/Rs). **Metodología:** FC de ratas neonatas Sprague-Dawley, fueron privados de suero por 24 horas. Luego de 8 horas de isquemia, se realizó la reperfusión por 24 horas en presencia/ausencia de los antioxidantes. Se cuantificó viabilidad por conteo celular y AlamarBlue®; necrosis y apoptosis por citometría de flujo. **Resultados:** La isquemia aislada y la I/Rs indujeron 5% y 50% de muerte celular, respectivamente. En presencia de VITC, NAC y/o DFO la muerte alcanzó un 5-30% (dependiendo del antioxidante y concentración). VITC mostró efectos tóxicos a 10 mM, pero protegió a 100 µM; mientras que NAC y DFO mostraron efectos protectores a 10, 1 y 0,1 mM. La asociación de VITC/NAC/DFO (10 µM cada uno), mostró un mayor efecto citoprotector (10% de muerte), mientras que redujo la apoptosis en un 15%. **Conclusión.** La triple asociación de VITC/NAC/DFO mostró un efecto sinérgico en prevenir la apoptosis inducida en la I/Rs.

**Area de la Farmacología:** Farmacología cardiovascular

**Dirección de Correo:** [gfpablo@gmail.com](mailto:gfpablo@gmail.com)

**Agradecimientos:** Beca CONICYT de Doctorado Nacional 21151215, Beca de Gastos Operacionales CONICYT 21151215, FONDECYT 1170425, FONDEF ID15110285

**Socio Patrocinante:** Guillermo Díaz Araya

**13.- AJO NEGRO CHILOTE (ALLIUM AMPELOPRASUM) POSEE EFECTOS NEUROPROTECTORES EN UN MODELO CELULAR DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.** Chilean Black Garlic (*Allium ampeloprasum*) has neuroprotective effects in a cellular model of Alzheimer's Disease.

**Gavilán, J.1;** Cárdenas, D.1; Muñoz, N.2; Celis, T.M.1; Mennickent, D.1; Bustos, E.3; Pérez, C.3; Yévenes, G.2; Fuentealba, J.1

1Laboratorio de Screening de Compuestos Neuroactivos/ Departamento de Fisiología/ Facultad de Ciencias Biológicas/ Universidad de Concepción. 2Laboratorio de Neurofarmacología/ Departamento de Fisiología/ Facultad de Ciencias Biológicas/ Universidad de Concepción. 3Laboratorio de Química de Productos Naturales/ Departamento de Botánica/ Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas/ Universidad de Concepción.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa progresiva e irreversible, con deterioro de las funciones cognitivas. El principal agente tóxico descrito para esta enfermedad es el péptido β-amiloide (βA), el cual produce un importante estrés oxidativo (ROS), oxidación proteica, peroxidación lipídica y alteración mitocondrial. Recientemente, el ajo negro chilote se ha catalogado como un "súper alimento" por

sus múltiples beneficios para la salud, debido a que se encuentra enriquecido de compuestos organosulfurados estables como S-alil cisteína (SAC) y tiosulfatos, moléculas que ejercen efectos antioxidantes, anti-inflamatorios y anti-apoptóticos. Por este motivo, en este trabajo se caracterizó el efecto neuroprotector de un extracto de ajo negro chilote frente a la toxicidad inducida por el βA en modelos in vitro de la EA. Nuestros resultados muestran que el extracto no presenta un efecto tóxico en la viabilidad de células PC-12 a las concentraciones utilizadas (0,1 a 1000 µg/ml). Además, en el mismo modelo celular, fue capaz de prevenir crónicamente (24 h) la toxicidad del βA en aproximadamente un 50 %, a una concentración de 10 µg/ml. En neuronas de hipocampo de ratón, el extracto de ajo negro (10 µg/ml) incrementó las transitorias de calcio intracelular en tratamientos agudos (130±7 %) y crónicos (102±8%), evitó la falla sináptica inducida por el péptido βA (24 h) en un 54±5% y preservó la estructura sináptica observada con el inmunomarcaje de SV2, esto evidencia que el ajo negro chilote promueve la actividad sináptica y protege la red neuronal de los efectos tóxicos de βA. Nuestros resultados sugieren que el Ajo Negro podría ser una fuente potencial de nutracéutico, útil en la prevención de enfermedades neurodegenerativas, como la EA.

**Area de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales

**Dirección de Correo:** [javieragavilan@udec.cl](mailto:javieragavilan@udec.cl)

**Agradecimientos:** PROYECTO FONDECYT 1161078

**Socio Patrocinante:** Jorge Fuentealba Arcos

**14.- LA HORMONA TIROÍDEA ACTIVA LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN HEPÁTICA FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS-21 (FGF21)-PROTEÍNA QUINASA ACTIVADA POR AMP (AMPK) MEDIANTE FOSFORILACIÓN DE ERK ½.** Thyroid hormone activates liver signaling pathway fibroblast growth factor-21 (FGF21)-AMP activated protein kinase (AMPK), through ERK ½ phosphorylation.

**Fernández, J.;** Vargas, R.; Riquelme, B.; Fernández, V.; Videla, L.A.

Laboratorio de Estrés oxidativo y Hepatotoxicidad, Programa Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad De Chile.

Se ha establecido que la administración de hormona tiroidea (T3) produce múltiples efectos beneficiosos, entre ellos el precondicionamiento de órganos vía producción de agentes citoprotectores. Por lo tanto se vuelve muy importante conocer el funcionamiento y regulación de vías gatilladas por T3 para encontrar nuevos posibles blancos terapéuticos. El efecto citoprotector de T3 podría ser consecuencia de la activación de la vía de señalización FGF21/AMPK, vía fosforilación de ERK ½, componente río arriba de esta vía. Para evaluar esta hipótesis en este estudio se determinó el efecto de una dosis única de T3 sobre la fosforilación de ERK ½, cuya activación desencadenaría la activación de componentes de la vía río abajo. Ratas Sprague-Dawley recibieron una dosis única de 0,1 mg T3/kg o dosis isovolumétricas de su vehículo (NaOH 0,1N), y a las 24 h de tratamiento se determinaron niveles de mensajero de FGF21, ERK ½, RSK1, LKB1, AMPK, sestrina 2 (RT-qPCR), niveles de proteínas para FGF21, ERK ½ total, fosforilada y su relación de fosforilación (Western Blot). Los resultados arrojaron un aumento significativo (p<0,05) de los mensajeros estudiados, a la par de un aumento de

FGF21 y una elevada relación ERK ½ fosforilada/total, ambos significativos. Se concluye que T3 induce la activación de ERK ½ y éste a su vez de los componentes de la vía río abajo, la cual desemboca en la activación de AMPK. Se ha establecido que la administración de hormona tiroidea (T3) produce múltiples efectos beneficiosos, entre ellos el precondicionamiento de órganos vía producción de agentes citoprotectores. Por lo tanto se vuelve muy importante conocer el funcionamiento y regulación de vías gatilladas por T3 para encontrar nuevos posibles blancos terapéuticos. El efecto citoprotector de T3 podría ser consecuencia de la activación de la vía de señalización FGF21/AMPK, vía fosforilación de ERK ½, componente río arriba de esta vía. Para evaluar esta hipótesis en este estudio se determinó el efecto de una dosis única de T3 sobre la fosforilación de ERK ½, cuya activación desencadenaría la activación de componentes de la vía río abajo. Ratas Sprague-Dawley recibieron una dosis única de 0,1 mg T3/kg o dosis isovolumétricas de su vehículo (NaOH 0,1N), y a las 24 h de tratamiento se determinaron niveles de mensajero de FGF21, ERK ½, RSK1, LKB1, AMPK, sestrina 2 (RT-qPCR), niveles de proteínas para FGF21, ERK ½ total, fosforilada y su relación de fosforilación (Western Blot). Los resultados arrojaron un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) de los mensajeros estudiados, a la par de un aumento de FGF21 y una elevada relación ERK ½ fosforilada/total, ambos significativos. Se concluye que T3 induce la activación de ERK ½ y éste a su vez de los componentes de la vía río abajo, la cual desemboca en la activación de AMPK.

**Area de la Farmacología:** Farmacología Molecular  
**Dirección de Correo:** [fernandez.0017@gmail.com](mailto:fernandez.0017@gmail.com)  
**Agradecimientos:** Proyecto FONDECYT 1150104  
**Socio Patrocinante:** Dra. Virginia Fernández Arancibia

#### 15.- DIHIDROAGAROFURANOS COMO INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA. Dihydroagarofuranoids as inhibitors of Acetylcholinesterase.

**Muñoz E. P.** 1.; Alarcón J. 2.; Gutiérrez M. 1., Céspedes C. 2.

1Laboratorio de Síntesis Orgánica y actividad Biológica, Instituto de química de los Recursos Naturales, Universidad de Talca, Chile; 2Laboratorio de Síntesis de Productos Naturales, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad del Bío-Bío, Chile.

La enzima acetilcolinesterasa (AChE) cataliza la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina, desempeñando un rol fundamental en la memoria y la cognición. Por esta razón se ha convertido en un importante foco de investigación debido a su relación con el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer (EA), Parkinson (PD) y también para el desarrollo de insecticidas. Plantas de la familia Celastraceae se han utilizado por sus propiedades medicinales, las que se atribuyen a la existencia de sesquiterpenos con esqueleto de epoxieudesmano (agarofuranos). Los agarofuranos, constituyen una gran familia de metabolitos que muestran una amplia variedad de actividades biológicas. Estudios realizados por nuestro grupo de investigación, han demostrado que estos compuestos inhiben la actividad de la enzima acetilcolinesterasa. Con el objetivo de buscar nuevos inhibidores de acetilcolinesterasa, reportamos la síntesis de 7 dihidroagarofuranos, mediante la vía de la ciperona, y evaluamos

la actividad inhibitoria de AChE de los mismos mediante el método de Ellman, encontrándose valores de IC50 desde los 90,46 ± 0,7 hasta 167,24 ± 0,4 µg/mL.

**Area de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales  
**Dirección de Correo:** [evdmunoz@gmail.com](mailto:evdmunoz@gmail.com)  
**Agradecimientos:** Beca doctoral Conicyt N° 21140017 Proyecto Fondecyt N° 1130463

#### 16.- CAMBIOS EN EL PROCESAMIENTO PROTEOLÍTICO DE APP INDUCIDOS POR LA SOBREENEXPRESIÓN DE P2X2R. Changes in the proteolytic processing of APP induced by P2X2R overexpression.

**Mennickent, D.**1; Ramírez, O.1; Godoy, P.A.1; Silva-Grecchi, T.1; Gavilán, J.1; Fuentealba, J.1

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

La Enfermedad de Alzheimer es una patología neurodegenerativa cuya prevalencia se prevé aumentará en las siguientes décadas. Uno de sus marcadores histopatológicos clásicos es el péptido beta amiloide (Aβ), que se forma por la acción de β y γ secretasa sobre la proteína precursora amiloide (APP), luego de su endocitosis. La endocitosis de APP es regulada por la proteína adaptadora multidomínios Fe65. En nuestro laboratorio se ha descrito que tratamientos crónicos con el péptido Aβ inducen un aumento en la expresión de P2X2, un receptor purinérgico ionotrópico. La isoforma P2X2a del receptor es capaz de interactuar con Fe65, no así la isoforma P2X2b. En este contexto, se propone que la sobreexpresión de P2X2R altera la formación del complejo trimérico P2X2a/Fe65/APP, lo que produce cambios en el procesamiento proteolítico de APP. Mediante experimentos de microfluorimetría de calcio e inmunocitoquímica en células hipocámpales de ratón, hemos visto que tratamientos de 24 horas con el péptido Aβ inducen un aumento en la respuesta a ATP (Aβ: 186,43%, n=4), un aumento en la inmunoreactividad de P2X2R (Aβ: 130,98%, n=2) y un aumento en la colocalización de APP con los marcadores de endocitosis Rab5 y clatrina, tanto en soma (APP-Rab5 Aβ: 341,25%, n=3; APP-Clatrina Aβ: 350,87%, n=3) como en procesos (APP-Rab5 Aβ: 522,67%, n=3; APP-Clatrina Aβ: 447,23%, n=3). En conjunto, estos resultados sugieren que, a tiempos crónicos, el péptido Aβ estaría promoviendo la endocitosis de APP y por ende, su procesamiento por la vía amiloidogénica. Adicionalmente, se propone que P2X2R podría estar participando en la activación de este mecanismo de retroalimentación positiva de la vía amiloidogénica, potenciando así los efectos tóxicos del péptido Aβ a tiempos crónicos.

**Area de la Farmacología:** Fisiología  
**Dirección de Correo:** [gmennickent@udec.cl](mailto:gmennickent@udec.cl)  
**Agradecimientos:** Proyecto FONDECYT 1130747 (JF); 1161078 (JF).  
**Socio Patrocinante:** Dr. Jorge Fuentealba Arcos

**17.- EFECTO CITOTÓXICO SINÉRGICO DE DESACOPLANTES DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA Y DOXICICLINA EN MODELOS DE CÁNCER DE MAMA HUMANA Y MURINO.** Cytotoxic synergistic effect of the combination of uncoupling of oxidative phosphorylation and doxycycline in human and murine breast cancer models.

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

1 Programa Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. 2 Laboratorio de Resistencia Tumoral, Instituto de Biotecnología, Academia Checa de Ciencias.3 Departamento de Química Orgánica y Físico Química. Facultad de Ciencias Químicas y farmacéuticas. Universidad de Chile. 4 Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El cáncer es la segunda causa de muerte y el de mama constituye la mayor incidencia y mortalidad en mujeres. Se caracteriza por presentar una amplia heterogeneidad, pero conserva algunas características comunes en las células que lo conforman. Entre ellas, la alteración mitocondrial caracterizada por el elevado potencial de transmembrana generado en la membrana interna mitocondrial, cuya densidad de carga negativa es significativamente mayor en comparación a células normales. Esto ha permitido generar chaperonas químicas, como el grupo trifenílfosfonio (TPP+), que permiten guiar un farmacóforo. Utilizando esta herramienta hemos desarrollado agentes citotóxicos derivados de ácidos polihidroxibenzoicos unidos a TPP+ mediante una cadena de diez átomos de carbono. Estos compuestos ejercen un desacoplamiento débil de la fosforilación oxidativa, desencadenando un desbalance energético por inhibición de los procesos fosforilativos y glicolíticos, provocando una elevación significativa de AMP y la activación de AMPK, sin importar el fenotipo y metabolismo de la línea celular cancerosa. Este efecto citotóxico es incrementado de manera sinérgica con el antibiótico doxiciclina, el cual inhibe la fracción 28S del ribosoma mitocondrial, demostrado mediante la disminución concentración-dependiente de la expresión de proteínas codificadas por el material génico mitocondrial (mtCO1, mtCO2 y mtDN1), sin alterar proteínas mitocondriales de origen nuclear (VDAC1 y UQCRC2). La combinación de estos mecanismos mitocondriales desencadena en forma sinérgica una mayor activación de procesos apoptóticos en células de cáncer mamario humanas (MCF7, MDA-MB-231) y murinas (TA3/Ha). Además, en un modelo singénico la combinación fue capaz de eliminar la carga tumoral sin la aparición de recidivas luego de 60 días post-tratamiento. Estos hallazgos sugieren que la combinación de agentes desacoplantes con doxiciclina son una potencial terapia para el tratamiento del cáncer de mama.

**Área de la Farmacología:** Farmacología molecular

**Dirección de Correo:** [sebastianfuentesr@gmail.com](mailto:sebastianfuentesr@gmail.com)

**Agradecimientos:** Proyecto VID ENL022/16 (Ferreira, J.); Beca Doctorado Nacional CONICYT 21150774 (Fuentes-Retamal, S.); Beca de asistencia a eventos 81170325 (Fuentes-Retamal, S.)

**Socio Patrocinante:** Dr. Jorge Ferreira

**18.- MODULACIÓN DE RECEPTORES RECOMBINANTES Y NATIVOS DE GABA<sub>A</sub> POR EL ALCALOIDE GELSEMINA.** Modulation of recombinant and native GABA<sub>A</sub> receptors by the alkaloid gelsemine.

**Marileo, A.M.<sup>1</sup>;** Lara C.O.<sup>1</sup>; San Martín V.P.<sup>1</sup>; Aguayo, L.G., Moraga G.A.<sup>1</sup>; Yévenes G.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Neurofarmacología, Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Chile.

Los receptores de GABA<sub>A</sub> (R-GABA<sub>A</sub>) son canales iónicos permeables a Cl<sup>-</sup> activados por el neurotransmisor GABA. Los R-GABA<sub>A</sub> constituyen el principal regulador de la excitabilidad neuronal en áreas superiores del sistema nervioso central. La modulación farmacológica del R-GABA<sub>A</sub> posee un rol clave en el tratamiento de desórdenes nerviosos complejos. En este contexto, cabe destacar que la modulación de R-GABA<sub>A</sub> por parte del grupo de moduladores alostéricos sintéticos denominados benzodiazepinas ha tenido un impacto significativo en la terapia contra estados de ansiedad patológica.

Interesantemente, estudios recientes han identificado diversos compuestos de origen natural con actividad ansiolítica. Entre ellos, destacan los alcaloides gelsemina y koumima, los cuales son extraídos de plantas del género *Gelsemium*. A pesar de la importancia farmacológica de los R-GABA<sub>A</sub> en el control de la ansiedad, los posibles efectos de estos alcaloides en R-GABA<sub>A</sub> aún no han sido estudiados. El siguiente estudio tiene como objetivo evaluar los posibles efectos del alcaloide gelsemina sobre R-GABA<sub>A</sub> recombinantes y nativos utilizando registros electrofisiológicos de células HEK293 que expresan R-GABA<sub>A</sub> sensibles a benzodiazepinas y cultivos de neuronas corticales de ratón.

Nuestros ensayos mostraron que gelsemina inhibió de manera concentración-dependiente la corriente activada por GABA en receptores recombinantes de configuración alpha1beta2gamma2 (IC<sub>50</sub>=63±15uM) y alpha2beta3gamma2 (IC<sub>50</sub>=51.6 ± 15.9 uM). La inhibición máxima inducida por gelsemina fue de alrededor del 40% de la corriente total. El análisis de la sensibilidad a gelsemina de R-GABA<sub>A</sub> nativos expresados en neuronas corticales mostró características similares, lo que coincide en parte con el perfil de expresión de subunidades. En conjunto, nuestros resultados demuestran que gelsemina no ejerce acciones similares a las benzodiazepinas clásicas en R-GABA<sub>A</sub>.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Molecular

**Dirección de Correo:** [anamarileo@udec.cl](mailto:anamarileo@udec.cl)

**Agradecimientos:** Financiado por FONDECYT 1170252.

**Socio Patrocinante:** Gonzalo Yévenes

**19.- EFECTOS DE KAEMPFEROL SOBRE CÉLULAS DE CARCINOMA ESPINOCELULAR DE LENGUA.** Kaempferol's effects on tongue squamous cell carcinoma.

**Rodríguez, C.<sup>1</sup>;** Parodi, D.<sup>1</sup>, Peñailillo, C.<sup>1</sup>, Molina-Berrios, A.<sup>2</sup>, Jara, J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Odontología, Universidad de Chile. <sup>2</sup> Laboratorio de Farmacología, Instituto de investigación en ciencias odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

El carcinoma espinocelular oral es una neoplasia maligna de etiología multifactorial con mal pronóstico en estados avanzados y gran capacidad de generar metástasis principalmente a ganglios linfáticos. Kaempferol es un polifenol que se encuentra en variados frutos y sus propiedades citotóxicas se atribuyen a la capacidad de inducir apoptosis e inhibir metástasis. El objetivo de este trabajo fue determinar la concentración efectiva 50 (EC50) de kaempferol en células de carcinoma espinocelular de lengua (CAL 27) mediante la técnica de MTT. Determinar efecto de kaempferol en capacidad de migración de CAL 27 mediante el método de la herida. Además, se determinó el efecto de kaempferol en capacidad de formar colonias de CAL 27 a través del ensayo clonogénico y establecer la selectividad de kaempferol mediante la comparación de los EC50 establecidos por MTT entre el efecto citotóxico en células tumorales, células queratinocitos displásicos y queratinocitos orales normales. Además, se evaluó el efecto de la combinación con cisplatino a concentraciones crecientes y distintos tiempos. Se obtuvo un EC50 para kaempferol de 143 $\mu$ M y 120 $\mu$ M a las 48 y 72 horas respectivamente para células Cal 27. En el método de la herida se observa una inhibición en la migración de las células tumorales al respecto del grupo control. En el ensayo de las colonias no se observa una disminución significativa a las concentraciones evaluadas. No se obtuvo una disminución significativa de la viabilidad de CAL27 expuestas a la combinación de cisplatino y kaempferol. Los resultados revelan un efecto similar a otros polifenoles descritos en la literatura en otros tipos de cáncer sobre la viabilidad de células CAL27. En conclusión, se requieren más estudios para determinar un EC50 en otras líneas celulares u realizar ensayos de combinación con otros compuestos que ayuden a sensibilizar las células al efecto de quimioterápicos.

**Area de la Farmacología:** Farmacología Odontológica.  
**Dirección de Correo:** [catalina.rodriguez@ug.uchile.cl](mailto:catalina.rodriguez@ug.uchile.cl).  
**Agradecimientos:** Proyecto U-inicia 2014-82379.  
**Socio Patrocinante:** Dr. José Antonio Jara

## 20.- ESTUDIO DE LA CONTRIBUCIÓN DEL DOMINIO INTRACELULAR A LA SENSIBILIDAD A MODULADORES ALOSTÉRICOS EN EL RECEPTOR DE GLICINA ALFA3 UTILIZANDO RECEPTORES QUIMÉRICOS. Study of the contribution of the intracellular domain in the sensitivity to allosteric modulators of the glycine receptor alpha3 using chimeric receptors.

**Lara, C.O.**<sup>1</sup>; Burgos, C.F.<sup>2</sup>; Espinoza, M.P.<sup>2</sup>; San Martín, V.P.<sup>1</sup>; Marileo, A.M.<sup>1</sup>; Cáceres, M.<sup>2</sup>; Moraga-Cid, G.<sup>2</sup>; Yévenes, G.E.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Neurofarmacología, <sup>2</sup>Laboratorio de Neurofarmacología Estructural, Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Concepción.

El receptor de glicina alfa 3 (RGLi-alfa3) juega un rol clave en el procesamiento de señales nociceptivas a nivel espinal. La modulación de la función de RGLi-alfa3 ha sido asociada tanto a fenómenos de dolor crónico como a la generación de analgesia por parte de moduladores alostéricos. A nivel funcional, los sitios de acción de múltiples moduladores han sido ampliamente vinculados a los dominios extracelular (ECD) y de transmembrana (TMD) del receptor. Sin embargo, el rol del dominio intracelular (ICD) en la farmacología del RGLi-alfa3 ha sido pobremente

estudiado. A través del estudio de receptores quiméricos, pretendemos explorar la contribución del ECD, del TMD y del ICD a la modulación farmacológica del RGLi-alfa3 por parte de moduladores alostéricos con actividad analgésica. Para ello, receptores quiméricos fueron construidos fusionando el ECD del receptor procariota GLIC con diferentes módulos del receptor RGLi-alfa3. A partir de esta aproximación, dos quimeras principales fueron generadas: GLIC-GlyTMD, producto de la fusión del ECD de GLIC con el TMD de RGLi-alfa3 y GLIC-GlyICD, que contiene los módulos ECD de GLIC y TMD+ICD de RGLi-alfa3. Estudios de inmunocitoquímica realizados en células BHK transfectadas transitoriamente mostraron que ambas quimeras se expresaron a nivel de la membrana plasmática de modo similar. Registros electrofisiológicos mostraron que ambas quimeras forman un canal iónico funcional activado por protones, generando corrientes de cloruro de modo concentración dependiente. Estudios en desarrollo evaluarán la sensibilidad de estas quimeras a moduladores alostéricos del RGLi-alfa3 con actividad analgésica. Estos estudios permitirán caracterizar la contribución del ICD a la farmacología del RGLi, lo que permitirá expandir las posibilidades para el diseño de moduladores alostéricos contra el dolor crónico.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular.  
**Dirección de Correo:** [cesarolara@udec.cl](mailto:cesarolara@udec.cl).  
**Agradecimientos:** FONDECYT 1170252 (G.Y.) y 1160851 (G.M.).  
**Socio Patrocinante:** Gonzalo Yévenes Crisóstomo.

## 21.- MODULACIÓN FARMACOLÓGICA DE LA INFECCIÓN ENDOTELIAL CON TRYPANOSOMA CRUZI: ANÁLISIS TRANSCRIPTÓMICO. Pharmacological modulation of endothelial infection with trypanosoma cruzi: transcriptomic analysis.

**González-Herrera, F.**<sup>1</sup>; Guzmán-Rivera, D.<sup>1</sup>; Castillo, C.<sup>2</sup>; Campos-Estrada, C.<sup>1</sup>; Liempi, A.<sup>2</sup>; Greif, G.<sup>3</sup>; Robello, C.<sup>3</sup>; Kemmerling, U.<sup>2</sup>; Maya-Arango, J.D.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Programa de Farmacología Clínica y Molecular, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile; <sup>2</sup>Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. <sup>3</sup>Unidad de Biología Molecular, Instituto Pasteur Montevideo, Uruguay.

El Trypanosoma cruzi, causante de la enfermedad de Chagas, provoca una respuesta inflamatoria miocárdica que, en 30% de los casos, termina en una cardiopatía crónica (CCC), principal causa de muerte. La CCC involucra diversos mecanismos como agregación plaquetaria, inflamación, y alteraciones microvasculares, entre otros. El tratamiento actual está orientado a la eliminación del parásito con fármacos tripanocidas como benznidazol (Bz), pero no es eficaz en la CCC. La simvastatina (Sim), aspirina (ASA) y Bz pueden contribuir al tratamiento de la inflamación en la CCC, pero no está claro cómo. Mediante un análisis de la expresión génica provocada por estos fármacos, se estudiaron las vías de señalización involucradas en este efecto, usando un microarray de RNA y confirmación por RTqPCR. Para esto, células HUVEC incubadas por 24 horas con Sim 5  $\mu$ M, Bz 20  $\mu$ M y ASA 125  $\mu$ M, y sus combinaciones, fueron infectadas con T. cruzi Dm28c durante 16 horas. En la infección con T. cruzi se observó una expresión diferencial de 1303 genes, en los que se encontraron 953 genes subexpresados y 350 genes sobreexpresados. Los genes que se

sobreexpresaron en las células infectadas pertenecen principalmente a la respuesta inmune, y uno de los subexpresados fue Notch1. Por otro lado, el tratamiento con Bz 20  $\mu$ M y en su combinación con ASA sobreexpresaron Notch1. Este resultado adquiere gran importancia, porque fármacos de amplia utilidad en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares podrían tener un papel contra la enfermedad de Chagas, ya que Notch1 se asocia a un efecto protector del tejido cardíaco en contextos isquémicos, lo que podría generar una modulación de la respuesta del hospedero frente al parásito, evitando la progresión de la enfermedad.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular.

**Dirección de Correo:** [jd maya@u.uchile.cl](mailto:jd maya@u.uchile.cl).

**Agradecimientos:** Proyecto FONDECYT N° 1170126.

**Socio Patrocinante:** Dr. Juan Diego Maya Arango.

## 22.- ANÁLISIS METABOLÓMICO Y EFECTO SEDANTE-ANSIOLÍTICO DEL ARBUSTO NATIVO LATUA PUBIFLORA. Metabolome analysis and sedative-anxiolytic effects of the native bush *Latua pubiflora*.

**Sánchez-Montoya, E.L.**<sup>1</sup>; Reyes, M.A.<sup>2</sup>; Pardo, J.<sup>1</sup>; Núñez-Alarcón, J.<sup>3</sup>; Ortiz, J.G.<sup>4</sup>; Bórquez, J.<sup>5</sup>; Mocan, A.<sup>6,7</sup>; Simirgiotis, M.J.<sup>1,8</sup>.

<sup>1</sup>Instituto de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile; <sup>2</sup>Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile; <sup>3</sup>Instituto de Cs. Químicas, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile. Department of Pharmacology, Medical Sciences Campus, University of Puerto Rico, Puerto Rico; <sup>5</sup>Laboratorio de Productos Naturales, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad de Antofagasta; <sup>6</sup>Department of Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu", Romania; <sup>7</sup>ICHAT and Institute for Life Sciences, University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine, Romania; <sup>8</sup>Center for Interdisciplinary Studies on the Nervous System (CISNe), Universidad Austral de Chile.

*Latua pubiflora* (Griseb) Phil. es un arbusto de la familia de las solanáceas, originario de la Cordillera de la Costa del centro-sur de Chile. Se lo nombra *Latué* o *Palo Brujo* por los pueblos mapuche-huilliche, quienes lo utilizaban en algunas ceremonias religiosas. El presente estudio es una caracterización química y psicofarmacológica, de dos extractos: alcaloideo (ALK) y no alcaloideo (Non-ALK) preparados a partir de tallos y hojas de este arbusto. El análisis metabolómico realizado mediante UHPLC-PDA-MS, reveló la presencia de 18 alcaloides del tropano (peaks 1–4, 8–13, 15–18, 21, 23, 24, and 28), clásicos antagonistas muscarínicos, en el extracto ALK, mientras que el extracto Non-ALK contiene 8 ácidos fenólicos y compuestos relacionados (peaks 5–7, 14, 19, 20, 22, and 29) y 7 flavonoides (peaks 25–27 and 30–33). Ambos extractos se evaluaron mediante administración ip en dosis de 150 mg/Kg en ratones respecto a efectos sedantes y ansiolíticos utilizando el test de sueño inducido por pentobarbital y el laberinto elevado en cruz (EPM), respectivamente. Tanto ALK y non-ALK, incrementaron el tiempo de sueño, pero no el de latencia; mostrando efecto sedante, pero no hipnótico. Sólo ALK aumentó el tiempo de permanencia en las ramas abiertas del EPM, que fue revertido parcialmente por la administración previa del modulador negativo de receptores GABAA, flumazenil

(0,3mg/Kg s.c), sugiriendo una acción ansiolítica mediada por receptores GABAA. Además, hubo desplazamiento de la unión de la benzodiacepina [H3]-flunitrazepam (2nM) sobre membranas cerebrales corticales de rata, frente a la adición de ALK (10-7-10-4mg/mL). Los resultados muestran que el extracto ALK, contiene al menos un compuesto activo capaz de interactuar con subtipos del receptor inhibitorio GABAA.

**Area de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales.

**Dirección de Correo:** [esanchez@uach.cl](mailto:esanchez@uach.cl).

**Agradecimientos:** DID S2001-67, DID-PEF2017, FONDEQUIP EQM140002 y Fundación Kellog's.

## 23.- EFECTO DEL AÑO DE RECOLECCIÓN SOBRE LA COMPOSICIÓN FENÓLICA, ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA Y ANTIOXIDANTE DE HOJAS DEL GENOTIPO ZF-18 DE UGNI MOLINAE TURCZ. Effect of harvest year on phenolic composition, antimicrobial and antioxidant activity of the ZF-18 genotype of *Ugni molinae* Turcz. leaves.

**Valenzuela-Bustamante, P.**<sup>1</sup>; Campanini-Salinas, J.<sup>2</sup>; Toro, F.<sup>2</sup>; Peña-Cerda, M.<sup>1,3</sup>; Seguel, I.<sup>4</sup>; Vásquez, D.<sup>2</sup>; Delporte, C.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Productos Naturales, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile; <sup>2</sup>Laboratorio de Desarrollo de fármacos, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile; <sup>3</sup>Centro de Ciencias Básicas, Instituto de Investigación e Innovación en Salud, Universidad Central de Chile; <sup>4</sup>Instituto Nacional de Investigaciones Agropecuarias (INIA), Carillanca.

*Ugni molinae*, Myrtaceae, es un arbusto distribuido en la zona centro-sur de Chile. Se han estudiado distintos genotipos de murtila (G), destacándose el G-ZF-18 por el alto contenido fenólico de sus hojas. Con el objetivo de determinar el efecto del año de recolección sobre la composición fenólica, actividad antimicrobiana y antioxidante del G-ZF-18, se realizó un estudio de los extractos de acetato de etilo (EAE) y etanólicos (EET) de hojas recolectadas en los años 2013 y 2015. Se cuantificó el contenido fenólico total (CFT), de taninos y de flavonoides. Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) frente a *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, y la actividad antioxidante mediante la capacidad de reducir Fe(III) a Fe(II). Los resultados mostraron que el EET-2013 fue el que exhibió el mayor CFT [263,9  $\pm$  2,8 mg Eq ácido gálico/g extracto seco (ES)] y el EAE-2015 el mayor contenido de flavonoides [62,2  $\pm$  1,7 mg Eq quercetina/g ES]. El porcentaje de taninos se mantuvo alto en ambos EETs [20% p/p]. En relación al efecto antimicrobiano, el EET-2015 respecto al EET-2013, fue más activo frente a *S. aureus* [CIM: 32  $\mu$ g/mL] y menos activo frente a *K. pneumoniae* [CIM: 128  $\mu$ g/mL]. Por el contrario, los EAEs de ambos años presentaron valores iguales de CIM, siendo más activos frente a *S. aureus* y MRSA [CIM: 32  $\mu$ g/mL]. La actividad antioxidante aumentó sólo en el EAE-2015. Conclusión: el año de recolección es una fuente de variación en la composición fenólica de los EETs y EAEs provenientes de las hojas del G-ZF-18, sin embargo, la actividad antimicrobiana no varió significativamente y el G-ZF-18 continúa siendo una fuente de polifenoles.

**Area de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales.  
**Dirección de Correo:** [p.valenzuelabustamante@gmail.com](mailto:p.valenzuelabustamante@gmail.com).  
**Agradecimientos:** FONDECYT 1130155; Beca Conicyt 21130643; Beca Conicyt 21150688

**24.- DESARROLLO DE UN MODELO CELULAR PARA LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE CANNABINOIDES TIPO 2.**  
 Development of a cellular model for pharmacologic evaluation of agonists and antagonists of Cannabinoid 2 Receptor.

**Bastías, K.D.;** Romero, J.H.; Faúndez, M.A.

Laboratorio de Farmacología y Toxicología Molecular, Facultad de Química, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El sistema cannabinoide ha despertado interés científico dadas las múltiples funciones fisiológicas que éste regula y los potenciales beneficios farmacológicos que su modulación representa. Diversos estímulos son capaces de gatillar la síntesis y liberación de endocannabinoides los cuales interactuarán con sus receptores (CB1, CB2 y GPR55) desencadenando una serie de respuestas celulares y fisiológicas tales como: la migración de neutrófilos y su consecuen activación, modulación de la respuesta inmune, y una serie de funciones en las células cancerígenas como inducción de la apoptosis e inhibición de la proliferación de las señales angiogénicas, de adhesión, migración e invasión celular. Recientemente, se ha demostrado que el agonismo CB2 en neutrófilos es capaz de inducir la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Además se demostró que tal generación de ROS estaría mediada por la activación de NADPH oxidasas (NOX). Recientemente nuestro grupo de laboratorio ha desarrollado una metodología capaz de medir ROS derivados de la activación de NOX en células tipo neutrófilos humanas utilizando rojo de pirogalol (PGR). Lo anterior permite proponer que células diferenciadas a neutrófilos (dHL60), junto con los diferentes agonistas y antagonistas específicos CB2, pueden ser usados para desarrollar un modelo farmacológico celular para el estudio de agonistas y antagonistas CB2. La estimulación de dHL60 con 2-araquidonoil glicerol (2AG) indujo la oxidación de PGR, de manera dosis-dependiente evidenciado un valor de EC50 de 2 µM para 2AG, dato en concordancia con lo previamente descrito. Además, el uso de antagonistas específicos revirtió lo anterior, también de manera dosis dependiente. El uso de agonistas y antagonistas específicos permitirá describir las propiedades farmacológicas de compuestos de síntesis cuyo target sea el receptor CB2.

**Área de la Farmacología:** Farmacología molecular  
**Dirección de Correo:** [kdbastias@uc.cl](mailto:kdbastias@uc.cl)  
**Agradecimientos:** Fondecyt Inicio 11121358, Fondecyt Postdoctoral 3160402. Proyecto DIPOG Facultad de Química, PUC.  
**Socio Patrocinante:** Dr. Mario Faúndez

**25.- SÍNTESIS Y EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVOS INHIBIDORES DE LA LEUCOTRIENO A4 HIDROLASA HUMANA.**  
 Synthesis and Pharmacological evaluation of novel human Leukotriene A4 Hydrolase inhibitors.

**Diethelm B.M.,** Faúndez, M.A., Bastias, K.D., Gallardo, C.A., Romero-Parra, J.

Pontificia Universidad Católica de Chile.

Los leucotrienos son un grupo de mediadores lipídicos biosintetizados a partir del metabolismo oxidativo del ácido araquidónico. Existen dos subtipos de leucotrienos: Los no-cisteinil leucotrienos (LTB4) y los cisteinil leucotrienos (LTC4, D4 y E4). Estos compuestos son liberados por los leucocitos frente a diversos estímulos. En particular, se relacionan con enfermedades que afectan el tracto respiratorio como el asma y enfermedad obstructiva pulmonar crónica (EPOC), pero también están vinculados con el desarrollo de cáncer y patologías cardiovasculares entre otras. La Leucotrieno A4 Hidrolasa (LTA4H) es una zinc metaloenzima bifuncional que, bajo la actividad epóxido hidrolasa, cataliza la conversión de LTA4 a LTB4 pro-inflamatorio con capacidad para reclutar y activar las células del sistema inmune. Recientemente M.J. Torres et al., ha demostrado experimentalmente el efecto inhibitorio que ejerce el compuesto ácido α-lipoico [(R)-5-(1,2-ditioalan-3-il)pentanoico] sobre la actividad catalítica de la LTA4H, impidiendo así la biosíntesis del LTB4 pro-inflamatorio, de este modo dada la comprobada actividad inhibitoria sobre la LTA4H por parte del ácido α-lipoico, es razonable proponer que sustituciones sobre la estructura de este compuesto conducirían a la obtención de nuevos agentes de estructura ácido (benzo[b]tiofenil/metoxi/metilénamino)alquil/benzoil-oico que logren inhibir la enzima LTA4H Para racionalizar los patrones de sustitución de la estructura del ácido lipoico y obtener los nuevos potenciales inhibidores de la LTA4 se tomaron los resultados del estudio de acoplamiento molecular inducido (docking) del ácido α-lipoico efectuados por M.J. Torres et al. en la enzima LTA4H cristalizada y se realizó un estudio 3D-QSAR-CoMFA (Relación Estructura-Actividad Cuantitativa en 3 Dimensiones) utilizando el mismo ácido α-lipoico y más de 100 inhibidores de la enzima ya reportados.

**Area de la Farmacología:** Farmacología Molecular  
**Dirección de Correo:** [jhromero@uc.cl](mailto:jhromero@uc.cl)  
**Agradecimientos:** Fondecyt Postdoctoral 3160402  
**Socio Patrocinante:** Dr. Mario Faúndez Cáceres

**26.- NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS CARGADAS CON RHEIN: CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN IN VITRO.** Polymeric nanoparticles loaded with rhein: characterization and in vitro evaluation.

**Gómez-Gaete, C.1,** Ferreira, F.1, Bustos, P.2, Castillo, D.2, Mennickent, S.1, Godoy, R.1

1: Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción. 2: Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción.

El objetivo de este trabajo fue caracterizar y evaluar in vitro el efecto de nanopartículas poliméricas cargadas con rhein, como preparado farmacéutico para administración intra-articular, en el tratamiento de la osteoartritis. Las nanopartículas fueron desarrolladas por emulsión evaporación de solvente empleando

PLGA RG 752S como componente de matriz. Su morfología fue esférica y de superficie lisa, sin evidencia de fármaco libre a nivel superficial. El diámetro medio fue inferior a 200 nm, su distribución de tamaño fue monodispersa y la eficiencia de encapsulación fue cercana al 40 %. El perfil de liberación de rhein desde las nanopartículas se caracterizó por un "burst" inicial durante los primeros 5 minutos, seguido de una liberación continua por 24 horas. La evaluación de la citotoxicidad en células THP-1 diferenciadas a macrófagos, en el rango de concentración de 0 a 5  $\mu\text{M}$ , reflejó que las concentraciones de nanopartículas inferiores a 1.25  $\mu\text{M}$  tuvieron porcentajes de viabilidad superiores al 80 % mientras que a concentraciones mayores la viabilidad disminuyó significativamente. Al cuantificar la concentración de IL-1 $\beta$  en los sobrenadantes de cultivo recolectados a las 24 horas, previa exposición a nanopartículas cargadas y blancas, se encontró una disminución significativa de esta citoquina pro-inflamatoria en presencia de rhein (nanopartículas cargadas), respecto a las nanopartículas blancas y control. Finalmente, se cuantificó la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) encontrándose que no existen diferencias significativas en la disminución de ROS entre las nanopartículas cargadas y blancas, no existiendo un incremento de su producción respecto al control.

**Area de la Farmacología:** Tecnología farmacológica

**Dirección de Correo:** [cargomez@udec.cl](mailto:cargomez@udec.cl)

**Agradecimientos:** Proyecto FONDECYT REGULAR N° 1140706.

**Socio Patrocinante:** Carolina Gómez Gaete

**27.- DENDRÍMEROS FUNCIONALIZADOS CON FOLATO: ASPECTOS DE INTERNALIZACIÓN NEURONAL Y BIODISTRIBUCIÓN.** Folate-functionalized dendrimers: Neuronal internalization and biodistribution aspects.

**Vásquez, P.**1; Vidal, F.1; Díaz, C.2; Alderete, J.2; Guzmán, L.1

1, Laboratorio de Neurobiología Molecular, Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción. 2, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Concepción.

Los dendrímeros de poliaminoamida (PAMAM) son macromoléculas tridimensionales ramificadas empleados como nanotransportadores de fármacos debido a su alta solubilidad acuosa, y la posibilidad de modificar su superficie con ligandos que brinden especificidad a drogas que sean utilizadas en terapias, superando con esto ciertas limitantes farmacológicas como insolubilidad, baja biodisponibilidad e incapacidad de atravesar barreras biológicas. La modificación de la superficie con grupos folato ha sido utilizada, ya que es un ligando cuya endocítica mediada por receptor es conocida, y posee un mecanismo de ingreso al sistema nervioso central, lo cual ayudaría a superar la limitante del acceso al sistema por la barrera hematoencefálica. En este trabajo, se utilizaron dendrímeros PAMAM de cuarta generación con distintos porcentajes de funcionalización con folato (0%, 25%, 50% y 75%) como potencial sistema aplicable al sistema nervioso central, donde se analizaron los siguientes aspectos en neuronas hipocámpales de ratón como modelo in vitro y ratones C57BL/6 como modelo in vivo: citotoxicidad, donde se observó un descenso de efectos tóxicos al aumentar el porcentaje de funcionalización; internalización, donde se observa

que con 0% y 25% de funcionalización, los dendrímeros son capaces de ingresar a las neuronas, pero con 50% y 75% no hay ingreso; y biodistribución, donde a las 2.5 horas luego de inyección intraperitoneal, no se observa distribución preferente hacia el cerebro, y acumulación principalmente en órganos como hígado y riñones.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular

**Dirección de Correo:** [pilar.vasquez.h@gmail.com](mailto:pilar.vasquez.h@gmail.com)

**Agradecimientos:** Los autores agradecen al Centro de Microscopía Avanzada Bio-Bio (CMA), y a César Lara por la asistencia técnica.

**Socio Patrocinante:** José Leonardo Guzmán González

**28.- EFECTO DE MELATONINA FRENTE A MUERTE INDUCIDA POR ÁCIDO ALL-TRANS RETINOICO EN LA LÍNEA CELULAR DE NEUROBLASTOMA HUMANO SH-SY5Y.** Effect of melatonin in SH-SY5Y neuroblastoma cell line death induced by all-trans retinoic acid.

**Sepúlveda C.1:** Núñez R.2; Canelo T.1; Vinet, R.1,4,5; Álvarez, R.1,5

1 Carrera de Química y Farmacia, Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso. 2 Licenciatura en Ciencias, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso. 3 Laboratorio de Farmacología, Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso. 4 Centro Regional de Estudios en Alimentos y Salud (CREAS). 5 Centro de Investigación Farmacopea Chilena (CIFAR), Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso.

Estudios recientes han demostrado la capacidad protectora de melatonina (MLT) frente a procesos inflamatorios inducidos por agentes neurotóxicos en células SH-SY5Y. Por otra parte, en este mismo modelo, se ha reportado la acción proinflamatoria inducida por ácido all-trans retinoico (ATRA), un derivado de vitamina A, el cual incrementa los niveles de expresión de COX-2. El objetivo de este trabajo fue determinar el efecto del pretratamiento con melatonina sobre la viabilidad de células SH-SY5Y sometidas a una condición inflamatoria con ATRA. Para esto, las células ( $20 \times 10^3$ ) fueron sembradas en placas de 96 pocillos, mantenidas durante 24 h a 37°C y 5% CO<sub>2</sub>, y luego incubadas con los compuestos en estudio. Al finalizar el tiempo de tratamiento, la viabilidad fue determinada mediante la técnica de captación de rojo neutro y la absorbancia del colorante fue cuantificada en un lector de placas Varioskan Flash a 540 nm (Thermo Scientific, USA). MLT ( $10^{-11}$  a  $10^{-4}$  M; 24 h) no modificó la viabilidad respecto del control (n=8), mientras que ATRA ( $10^{-11}$  a  $10^{-3}$  M; 24 h) disminuyó de forma significativa la viabilidad a las concentraciones de  $10^{-5}$  y  $10^{-4}$  M ( $35,2 \pm 15,2\%$ ;  $27,7 \pm 13,1\%$ ; respectivamente;  $p < 0,0001$ ; n=7). Por su parte, ATRA ( $10^{-4}$  M, 16 h) disminuyó de forma significativa la viabilidad ( $56,2 \pm 12,8\%$ ;  $p < 0,001$ ) y el pretratamiento con MLT ( $10^{-9}$  a  $10^{-6}$  M, 2 h) disminuyó aún más la viabilidad celular, siendo esta disminución significativa respecto a la inducida por ATRA ( $10^{-4}$  M, 16 h) a todas las concentraciones ensayadas ( $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$  y  $10^{-6}$  M;  $32,3 \pm 7,6$ ;  $31,6 \pm 6$ ;  $32,9 \pm 9,8$  y  $30,3 \pm 6,3$ ; respectivamente;  $p < 0,01$ ; n=6). Los resultados obtenidos en este estudio muestran una acción sinérgica de MLT y ATRA respecto a la disminución de la viabilidad de células de neuroblastoma humano.

**Area de la Farmacología:** Farmacología

**Dirección de Correo:** [claudia.sepulvedae@alumnos.uv.cl](mailto:claudia.sepulvedae@alumnos.uv.cl)

**Agradecimientos:** Este proyecto ha sido financiado por el Convenio de desempeño UVA1315 "Los estudiantes primero: Hacia una mayor eficacia y eficiencia curricular del pregrado en la UV". A CREAS por el uso del equipo Varioskan Flash.

**Socio Patrocinante:** Dr. Raúl Vinet

**29.- ASOCIACIÓN DE NURR1 CON EL COMPLEJO LSD1-COREST-HDAC Y EL CONTROL DEL FENOTIPO DOPAMINÉRGICO.** Nurr1 association with the LSD1-CoREST-HDAC complex and the control of the dopaminergic phenotype.

**Leighton, D.1;** Rivera, C.1; Noches, V.1; González, M.1; Andrés, M.E.1

1 Laboratorio de Farmacología y Bioquímica, Departamento de Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Los circuitos formados por las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas regulan las conductas motivadas y los movimientos voluntarios. Existen enfermedades asociadas a estas neuronas como son la enfermedad de Parkinson, conductas compulsivas y adicción a drogas. Nurr1 es un factor de transcripción de vital importancia para la generación del fenotipo dopaminérgico en el desarrollo, como también para su mantención en la adultez. Este factor de transcripción modula la expresión de genes del fenotipo neuroquímico dopaminérgico como la tirosina hidroxilasa, el transportador de dopamina, entre otros. Estudios anteriores han mostrado que el corepresor transcripcional CoREST1 regula el desarrollo de las neuronas dopaminérgicas al reprimir la acción de Nurr1. CoREST1 pertenece a una familia de proteínas que también incluye CoREST2 y CoREST3. Los co-represores CoREST (1, 2 y 3) forman complejos con la desmetilasa de histonas LSD1 y las desacetilasas de histonas HDAC1/2, modificando epigenéticamente a la cromatina. CoREST1 ha sido ampliamente estudiado, sin embargo, no existen muchos estudios sobre el rol de sus parálogos. Todos los CoREST se expresan en neuronas dopaminérgicas, pero aún no se conoce el rol de CoREST2 y CoREST3 en estas neuronas. Resultados obtenidos en nuestro laboratorio indican que LSD1 interacciona con Nurr1 en cerebro de rata adulta. Por esto resulta interesante evaluar el rol del complejo LSD1-CoREST(1-2-3)-HDAC1/2 en el control del fenotipo dopaminérgico mediante su interacción con Nurr1. El objetivo de este estudio es establecer la interacción mediante co-inmunoprecipitación y la colocalización mediante inmunofluorescencia entre los distintos miembros del complejo LSD1-CoREST(1-2-3)-HDAC1/2 con Nurr1 en neuronas dopaminérgicas. Financiado por Proyecto Fondecyt N° 1150200

**Area de la Farmacología:** Farmacología Molecular

**Dirección de Correo:** [dianels.93@gmail.com](mailto:dianels.93@gmail.com)

**Agradecimientos:** Dr. Julián Sáez, Dra. Katia Gysling

**Socio Patrocinante:** Dra. Katia Gysling

**30.- MODIFICACIONES PURINÉRGICAS DE LOS TERMINALES NERVIOSOS SIMPÁTICOS Y DE LAS CELULAS ENDOTELIALES INDUCIDA POR STREPTOZOTOCINA EN LA RED VASCULAR MESENTERICA DE LA RATA.** Modified sympathetic nervous terminals and endothelial cells from the mesenteric arterial bed by streptozotocin-induced diabetes.

**Donoso, M.V.,** Huidobro-Toro, J.P.

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

Los efectos de la diabetes mellitus tipo 1 en el componente purinérgico de los nervios simpáticos peri-vasculares y las células endoteliales no está dilucidado. Se estudió la liberación y el contenido de los neurotransmisores simpáticos ATP, noradrenalina (NA) y neuropéptido tirosina (NPY) inducida por estímulo eléctrico de 20 Hz del lecho mesentérico de ratas controles y tratadas con estreptozotocina (STZ, 60 mg/kg ip), para inducir diabetes tipo1. Estas preparaciones fueron denudadas del endotelio. Además, se estudió la liberación de ATP inducida por estímulo mecánico de células endoteliales de este lecho en cultivo. La secreción basal de ATP aumenta en ratas STZ desde 82.4±36 (n=10) a 336±65 pmol (n=18, p < 0.009); la adenosina (ADO) basal también aumenta de 45±17 (n=10) a 76±8 pmol (n=18, p < 0.05), en cambio la liberación basal de NPY está reducida (7.8±0.4 (n=16) a 6±0.3 fmol (n=24, p < 0.04). Efectos similares a los observados en la secreción basal en ratas STZ, también se observan en la secreción de ATP, ADO y NPY inducida por estímulo eléctrico. En cambio, la secreción de NA, tanto basal como la por estímulo eléctrico, no cambió, como el aumento en la presión de perfusión inducida por el estímulo eléctrico. En las células endoteliales se observó un aumento en ADO basal (203±24 (n=24) a 349±56 pmol, (n=20 p < 0.008) y un aumento en el curso temporal de ATP y ADO liberada por estímulo mecánico. Estos hallazgos demuestran el rol de los neurotransmisores simpáticos y del ATP y su metabolito ADO, en complicaciones neuro-vasculares de la diabetes experimental tipo 1.

**Area de la Farmacología:** Farmacología Cardiovascular

**Dirección de Correo:** [verodonoso@hotmail.com](mailto:verodonoso@hotmail.com)

**Agradecimientos:** FONDECYT 114-1132 y 117-0842; Centro Desarrollo de NanoCiencia y Nanotecnología, CEDENNA (FB 0807)

**31.- LIGANDOS NATURALES DE LOS RECEPTORES A ÁCIDOS GRASOS DE CADENA LARGA, FFAR1 Y FFAR4, REDUCEN LA LIBERACIÓN DE IL-8 EN CÉLULAS DE ENDOMETRIO BOVINO.** Natural ligands of long chain fatty acid receptors, ffar1 y ffar4, decrease release of il-8 on bovine endometrial cells.

**Valenzuela, P.1,** Castro, P.1, Teuber, S.1, Figueroa, C.2, Burgos, R.A.1, Hidalgo, M.A.1

1 Laboratorio de Farmacología de la Inflamación, Instituto de Farmacología y Morfología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile. 2 Laboratorio de Patología Celular, Instituto de Anatomía, Histología y Patología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.



Es sabido que los ácidos grasos pueden alterar la función inmune, siendo algunos de estos promotores de la inflamación y otros teniendo un efecto antiinflamatorio. Se ha descrito que, durante el periodo de transición, las vacas lecheras desarrollan una alta movilización de sus reservas corporales, incrementándose ácidos grasos como el Ácido Oleico (AO) y el Ácido Linoleico (AL). Esta movilización lipídica puede alterar la respuesta inmune del animal dejándolo expuesto a enfermedades infecciosas como metritis. En este trabajo evaluamos la presencia de los receptores de ácidos grasos FFAR1 (GPR40) y FFAR4 (GPR120) en endometrio bovino y su función. Para esto realizamos inmunohistoquímica en biopsias uterinas, además de evaluar la presencia de los receptores en la línea celular de endometrio bovino (BEND) mediante western blot e inmunocitofluorescencia. También estimulamos células BEND con AO, AL y/o LPS para determinar el efecto de estos ligandos naturales de FFAR1 y FFAR4 sobre la liberación de IL-8. Nuestros resultados muestran que existe una fuerte expresión de ambos receptores tanto en epitelio como en glándulas endometriales. Además, hemos logrado identificar la expresión de estos receptores en el citoplasma y en membrana celular de células BEND. Los experimentos funcionales muestran que LPS aumenta la liberación de IL-8 sin embargo esta respuesta es inhibida en presencia de AO o AL. En conclusión, observamos que FFAR1 y FFAR4 están presentes tanto en tejido endometrial bovino como en la línea celular BEND y que sus ligandos naturales inhiben la liberación de IL-8 estimulada por LPS.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular  
**Dirección de Correo:** [p.valenzuela1986@gmail.com](mailto:p.valenzuela1986@gmail.com)  
**Agradecimientos:** Agradecimientos al PROYECTO FONDECYT 1151047, CONICYT-PFCHA DOCTORADO NACIONAL-2013-21140149, DID-UACH.

**32.- ESTUDIO DE ASOCIACIÓN FARMACOGENÉTICA DE LA QUIMIOTERAPIA PEB EN PACIENTES CON CÁNCER TESTICULAR.**  
 Study of pharmacogenetics association of PEB chemotherapy in patients with testicular cancer.

**Lavanderos, M.A.1;** Cayún, J.P.1; Cayún, L.M.1; Rubilar, J.C.1; Sandoval, C.1; Cáceres, D.2, Cerda, B.4, Acevedo, C.1,3, Varela, N.1; Quiñones, L.1

1. Laboratorio Carcinogénesis Química y Farmacogenética, Departamento de Oncología Básico Clínica. 2. Escuela de Salud Poblacional. 3. Hospital Clínico HCUCH, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. 4. Instituto Nacional del Cáncer (INC).

El cáncer testicular representa cerca del 1,5 % de los tumores malignos que afectan a los hombres en nuestro país y es el tipo más común de cáncer en los hombres en el rango de edad de 15 a 35 años de edad. Los ciclos de cisplatino/etopósido/bleomicina (PEB) se utilizan en primera línea de tratamiento en función de la histología y el riesgo. El objetivo de este estudio es evaluar si las variantes genéticas que codifican para las enzimas de biotransformación de cisplatino/etopósido/bleomicina aumentan la toxicidad en pacientes con cáncer testicular sometidos a quimioterapia PEB. El diseño del estudio es de tipo caso-control, retrospectivo, se realizó una revisión de efectos adversos de los pacientes y la genotipificación de los polimorfismos genéticos GSTM1 null mediante PCR-RFLP y mediante sondas TaqMan BLMH

(rs1050565), CYP3A4\*1B (rs2740574), UGT1A1\*28(rs8175347), GSTP1 (rs1695), a partir del ADN genómico total obtenido de sangre periférica en los pacientes. Los resultados muestran que pacientes con el genotipo GSTM1 null experimentan Alopecia (OR=3,3; 95% IC 1,20-9,07, p=0,021) y Mucositis (OR=4,4; 95% IC 1,1-17,9, p=0,036). Los pacientes que presentan el genotipo GG para GSTP1, presentan Cefalea (OR=5,3; 95% IC 1,20-23,66, p=0,028) y también Mucositis (OR=6,2; 95% IC 1,20-31,71 p=0,029). Pacientes con un modelo dominante para UGT1A1\*28 experimentan Vómito (OR=12,1; 95% IC 1,41-104,03, p=0,023) y con un modelo recesivo presentan Edema (OR=17,3; 95% IC 2,60-114,33, p=0,003). Finalmente, pacientes con genotipo GG para Bleomicina Hidrolasa, en un modelo codominante, presentan Fiebre (OR=4,7; 95% IC 1,17-19,02, p=0,029). En conclusión, las variantes genéticas estudiadas se encuentran asociadas con la toxicidad de la terapia PEB en pacientes con cáncer testicular.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular  
**Dirección de Correo:** [alavanderos@farmacogenetica.cl](mailto:alavanderos@farmacogenetica.cl)  
**Agradecimientos:** Proyecto Fondecyt Regular 1140434  
**Socio Patrocinante:** Luis A. Quiñones

**33.- CARACTERIZACIÓN FARMACOLÓGICA DEL EFECTO VASODILADOR DE EXTRACTOS DE BAYAS DE CALAFATE Y DE SUS TRES PRINCIPALES ANTOCIANINAS GLICOSILADAS.**

Pharmacological characterization of the vascular relaxation induced by Patagonia Calafate berry extract and three main glycosylated anthocyanins.

**Calfío, C.1;** Huidobro-Toro, J.P.1

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

Patagonia calafate (*Berberis microphylla*) is a native dark purple berry reported with the highest antioxidant profile among commercial and endemic Chilean fruits: the pharmacology of calafate berries has been scarcely investigated, except they a high polyphenol content. Since ethnomedicine links Chilean antioxidant berries with a supposed beneficial clinical effect, we assessed whether an ethanolic calafate berry extract has vasodilator properties and characterized their pharmacological properties. Hydroalcoholic calafate extract (0.1-300 µg/ml) and its 3 major anthocyanin glycosides delphinidin (D3G), petunidin (P3G) and malvidin (M3G) were evaluated (10 pM-10 µM) as mesenteric vasodilators in the rat arterial bed previously contracted with 50 µM noradrenaline. We assessed whether the effect is endothelial-dependent and involves NO. Calafate extracts elicited a concentration-dependent vasodilator response with an EC50 of 3.7 µg/ml; the maximum was reached with 10-30 µg/mL, which caused a 75-80% vasodilatation. This response was significantly reduced by either endothelium removal (after a 90 sec 0.1% saponin perfusion) or eNOS inhibition with 150 µM N-nitro-L-arginine (L-NNA). Relaxation significantly correlated with NO production (r=0.8, p<0.05, R<sup>2</sup>=0.76). The chemical extract profile of polyphenols, based on HPLC-ESI-MS/MS analysis, identified D3G, P3G and M3G as the major extract polyphenols; these compounds elicited vascular relaxation endothelial-dependent with different potencies but similar efficacies (40-50 % vasodilatation). D3G is the major anthocyanin and resulted more

potent but less effective as compared to the hydroalcoholic extract. Whether D3G plus P3G and/or M3G elicit synergic responses will be investigated. We infer that differences in the vasodilator response between the extract and the bioactive compound is due to other chemicals present in the extract that either block the vasodilator potencies induced by pure anthocyanin or increase the maximal vasodilator response of the anthocyanins.

**Area de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales.

**Dirección de Correo:** [cdp.calfio@gmail.com](mailto:cdp.calfio@gmail.com)

**Agradecimientos:** CONICYT doctoral grant 21141226, FONDECYT 117-0842

**Socio Patrocinante:** Juan Pablo García-Huidobro Toro

**34.- EFECTO DE LA COMBINACIÓN ENTRE ANDROGRAFÓLIDO Y FÁRMACOS ANTITUMORALES SOBRE LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS DE CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO (NSCLC).** Effect of the combination of andrographolide and anti-tumor drugs on proliferation of cells of non-small cell lung cancer (NSCLC).

**López-Contreras, F.J.1:** Acuña, D.1; Muñoz, M.1; López-Muñoz, R.A.1

1 Laboratorio 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 mundial. Entre ellas, el cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLC) representa más del 75% de todos los casos. La cirugía es la principal opción terapéutica para los pacientes con cáncer de pulmón primario. Gemcitabina y erlotinib han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de NSCLC en estados tempranos y avanzados, respectivamente. Por otra parte, andrografólido ha presentado efectos citotóxicos sobre otros tipos tumorales in vitro. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de andrografólido sólo y en combinación con erlotinib y gemcitabina, sobre la proliferación en las líneas celulares H1299 (metástasis proximal) y H1975 (tumor primario) de NSCLC. Ambas líneas celulares fueron expuestas a las drogas tanto individualmente como en combinación durante 96 horas. Se evaluó la viabilidad celular mediante ensayo de MTT. Los resultados fueron analizados mediante el software CompuSyn, obteniendo el Índice de Combinación (IC) al 90% del efecto sobre la viabilidad. Andrografólido ejerció el mismo efecto individual en ambos tipos celulares, mientras que erlotinib fue más efectivo en células H1299. La combinación de andrografólido con erlotinib mostró sinergismo en células H1299 con un IC de 0,69. Esta combinación mostró aditividad en células H1975 con un IC de 0,86. La combinación de andrografólido con gemcitabina en células H1299, mostró aditividad con un IC de 1,12. En células H1975, andrografólido con gemcitabina tuvieron un efecto antagónico con un IC de 1,40. Por lo tanto, proponemos la combinación andrografólido con erlotinib como estrategia terapéutica para estudios in vivo en modelos de NSCLC.

**Area de la Farmacología:** Otros

**Dirección de Correo:** [freddy.lopez@postgrado.uach.cl](mailto:freddy.lopez@postgrado.uach.cl)

**Agradecimientos:** Proyecto FONDECYT Regular #1160807.

**Socio Patrocinante:** Dr. Rodrigo López Muñoz

**35.- HIDROXI- Y METOXI-METABOLITOS DE ESTRADIOL VASODILATAN POR UN MECANISMO NO GENÓMICO QUE INVOLUCRA MOVILIZACIÓN DE CALCIO Y SÍNTESIS DE ÓXIDO NÍTRICO.** Hydroxy- and methoxy-estradiol metabolites induce vasodilatation by a non-genomic mechanism involving calcium mobilization and NO synthesis.

**Mateluna, C.1,** Guajardo-Correa, E.2, Riquelme, D.1, Leiva-Salcedo, E.1, Orihuela, P.2, Huidobro-Toro, J.P.1

1. Laboratorio de Farmacología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile. 2. Laboratorio Inmunología de la Reproducción, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile y Centro de desarrollo de Nanociencia y Nanotecnología (CEDENNA)

Utilizando docking molecular, propusimos que los polifenoles modulan de manera positiva la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). En apoyo a esta idea caracterizamos el efecto vascular de flavonoides y estilbenos; se encontró una correlación entre la energía de unión al sitio alostérico propuesto en eNOS y la potencia vasodilatadora de 13 polifenoles ( $r$  Spearman= 0.66,  $p < 0.05$ ). En la búsqueda de posibles ligandos endógenos para este sitio, se propuso la hipótesis que esteroides, particularmente metabolitos de estrógenos, podrían interactuar como ligandos alostéricos positivos de eNOS. Con este propósito, se perfundió la red arterial mesentérica de rata precontraída con noradrenalina con concentraciones variables de estradiol (E2), 2- y 4-hidroxiestradiol (2- y 4-OHE2) y 2- y 4-metoxiestradiol (2-ME2 y 4-ME2) realizando curvas dosis-respuesta. E2 y metabolitos inducen una respuesta vasodilatadora rápida (~30 segundos), que es concentración dependiente. Esta respuesta no es bloqueada por ICI 182708, antagonista del receptor nuclear estrogénico. Mientras E2 causa una respuesta máxima de 35% de relajación con EC50 de 189  $\mu$ M ( $n=4$ ), la EC50 de los metabolitos hidroxilados 2- y 4-OHE2 es 13.8 y 0.43  $\mu$ M ( $n=4$ ), respectivamente y causan respuestas máximas del 85%. De la misma manera, la EC50 de los 2-ME2 y 4-ME2 es 0.33 y 0.63  $\mu$ M ( $n=4$ ), respectivamente con eficacias de 100%. Además, la vasodilatación de E2 y sus metabolitos es endotelio-dependiente e inducen liberación de NO. También observamos que estos compuestos inducen movilización  $Ca^{2+}$  en células endoteliales medido por fluorescencia utilizando Fura-2. Estos resultados afirman que los metabolitos de estradiol inducen vasodilatación endotelio-dependiente, sin embargo, estos resultados no permiten diferenciar si esta actividad es por modulación alostérica de eNOS o por activación de receptores esteroidales de membrana.

**Area de la Farmacología:** Farmacología cardiovascular.

**Dirección de Correo:** [carlos.mateluna@usach.cl](mailto:carlos.mateluna@usach.cl)

**Agradecimientos:** FONDECYT 117-0842 y FB0807 (CEDENNA)

**Socio Patrocinante:** Juan Pablo García-Huidobro Toro

**36.- CARACTERIZACIÓN IN SILICO Y FARMACOLÓGICA DE LA SECRECIÓN DE ATP MEDIADA POR EL TRANSPORTADOR VESICULAR DE NUCLEÓTIDOS.** In silico and pharmacological characterization of ATP secretion mediated by the vesicular nucleotide transporter.

**Hernández, F.1;** Cabezas, F.2; Mascayano, C.2; Huidobro-Toro, J.P.1

1Laboratorio de Farmacología, Departamento de Biología, Facultad de Química y Biología y Centro de Desarrollo de NanoCiencia y Nanotecnología, Universidad de Santiago de Chile  
2Laboratorio de Simulación Molecular y Diseño Racional de Fármacos, Departamento de Ciencias del Ambiente, Facultad de Química y Biología

Estudios farmacológicos determinaron que las células endoteliales liberan ATP al medio de cultivo, y que esta secreción tiene un componente vesicular, posiblemente asociado a un transportador de ATP como VNUT que se inhibe por azul de Evans (AE). VNUT tiene un 75% de identidad con un transportador vesicular de glutamato (VGLT). VNUT pertenece a la familia de transportadores de aniones orgánicos (SLC7) con 12 segmentos de membrana y 68 kDa. Para esclarecer si la secreción de ATP es mediada por VNUT, se estudió el efecto de AE y análogos estructurales en dicho proceso. La secreción extracelular de ATP se estudió en cultivo primarios de células endoteliales. Los nucleótidos extracelulares se derivan a eteno-derivados fluorescentes, que se separan por HPLC y se cuantifican por fluorescencia. Tratamiento de células con 3, 10 y 30 nM de AE, inhibe la secreción de ATP  $68,9 \pm 6,5$ ,  $64,5 \pm 14,9$ ,  $64,5 \pm 16,5$ , respectivamente. Por medio de herramientas bioinformáticas se realizó un modelo por homología estructural de VNUT utilizando la estructura cristalizada de VGLUT. VNUT fue minimizado y se calculó su energía de estabilidad y la estereoquímica de la proteína. Además, se determinó por estudios de docking molecular el sitio de unión de AE y análogos estructurales. Basado en la modelación por homología con VGLUT, se logró construir un modelo estructural de VNUT que se validó con los parámetros de energía de estabilidad y estereoquímica. En una segunda fase de este estudio se evaluó el docking molecular tanto de ATP como AE y sus análogos. Estudios en progreso investigan la energía de unión de ATP y de EA a sitios de unión a VNUT para co-relacionar energía de unión con la potencia de EA y análogos para disminuir la secreción de ATP.

**Area de la Farmacología:** Farmacología cardiovascular  
**Dirección de Correo:** [felipe.hernandezv@usach.cl](mailto:felipe.hernandezv@usach.cl)  
**Agradecimientos:** FONDECYT 117-0842 y FB 0807, CEDENNA.  
**Socio Patrocinante:** Juan Pablo García-Huidobro Toro

**37.- PRODUCCIÓN DE NEUROTROFINAS RECOMBINANTES CON POTENCIAL TERAPÉUTICO, EN BACTERIA E. COLI.** Production of neurotrophins recombinant with therapeutic potential in bacteria, E. coli.

**Urrea, L.E.1,2;** Herrera, P.1; Contreras, M.A.1; Zamponi, P.1,2; Gómez, C.2; Sánchez, O.1; Rojas, R.A.1

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

El Factor de crecimiento nervioso (NGF) y el Factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) son neurotrofinas, y modulan procesos neuroplásticos en el sistema nervioso central, por esto son moléculas de alto interés para el desarrollo de nuevos tratamientos en salud mental y enfermedades neurodegenerativas. El objetivo de este trabajo fue producir las proteínas NGF y BDNF mediante expresión recombinante en bacterias E. coli. La metodología se inicia con la construcción de los vectores para la expresión de NGF y BDNF incluyendo tag de histidinas para facilitar su detección y purificación. Para esto se clonaron los genes correspondientes en el vector pET-22b entre los sitios de restricción NdeI y XhoI. Bacterias E.coli cepas SHuffle T7 y BL21 fueron transformadas con los vectores construidos y se evaluó la expresión de las proteínas recombinantes probando distintas concentraciones del inductor IPTG, temperaturas y tiempos de inducción. La ruptura celular se realizó usando homogenizador y sonicador, y las fracciones solubles e insolubles se analizaron mediante electroforesis en geles de poliacrilamida (SDS-PAGE). Así, se observó una banda reforzada en la fracción insoluble para BDNF de 27 kDa y una banda única en la fracción soluble e insoluble de 22 kDa para NGF, correspondiente a los pesos moleculares estimados para cada proteína. Las mejores condiciones de expresión para BDNF fueron en cepa BL21, 0.4mM IPTG, 16°C por 48 horas y para NGF fueron en cepa BL21, 0.4mM IPTG, 37°C por 6 horas. Actualmente se trabaja en la confirmación de estos resultados mediante inmunoensayos.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular  
**Dirección de Correo:** [lurrea@udec.cl](mailto:lurrea@udec.cl)  
**Agradecimientos:** Centro de Biotecnología y Biomedicina Spa.  
**Socio Patrocinante:** Romina Rojas Ponce

**38.- EXPRESIÓN Y PURIFICACIÓN DEL RECEPTOR DE GLICINA ALFA1 EN CÉLULAS DE DROSOPHILA (S2): UNA APROXIMACIÓN ESTRUCTURAL A LA FARMACOLOGÍA DEL RECEPTOR DE GLICINA.** Expression and purification of Glycine receptor alpha1 in Drosophila cells (S2): A structural approach to the pharmacology of the Glycine receptor.

**Espinoza, M.P.1;** Cáceres, M.1; Muñoz-Montesino, C.1; Yevenes, G.E.2; Moraga-Cid, G.1

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

El receptor de glicina (RGLI) es un canal iónico activado por ligando, el cual juega un rol clave en la neurotransmisión rápida a nivel del sistema nervioso central (SNC). Aun cuando el RGLI constituye un importante blanco farmacológico, los mecanismos estructurales envueltos en esta modulación están pobremente disponibles. Esta falta de información estructural, se debe a la enorme dificultad de expresar y purificar proteínas de membranas, en cantidad y calidad suficiente para realizar estudios cristalográficos. En este

trabajo hemos desarrollado y establecido un sistema de expresión eucariota, el cual permite la expresión y purificación del RGLi humano. Para esto hemos generado líneas estables en células S2 (*Drosophilla Schneider cells S2*). Las células S2 fueron transfectadas con el plásmido pMT-puro/GlyRa1, el cual contiene el gen del RGLi alfa1, unido a un epítipo de 6 histidinas, bajo el dominio del promotor de metalotioneína. Una vez seleccionadas con puomicina, la expresión del RGLi alfa1 fue inducida con CuSO<sub>4</sub> y evaluada mediante ensayos de inmunocitoquímica los cuales mostraron un patrón de expresión en membrana característico del receptor. Además, ensayos en geles SDS y western blot en extractos completos, muestran como resultado una proteína de aproximadamente 55 kDa, la cual es reconocida tanto por un anticuerpo anti-histidina como por uno anti-RGLi. Estudios en desarrollo se enfocarán en la purificación del RGLi mediante cromatografía de afinidad en columnas de Ni-NTA y cromatografía de exclusión de tamaño. Una vez purificado el RGLi será sometido a ensayos de cristalización en complejo con varios moduladores alostéricos. Esta información estructural será clave para dilucidar los mecanismos moleculares involucrados en la modulación alostérica del RGLi.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular  
**Dirección de Correo:** [maria.espinosa.melgarejo@gmail.com](mailto:maria.espinosa.melgarejo@gmail.com)  
**Agradecimientos:** Fondecyt Regular 1160851/1170252  
**Socio Patrocinante:** Gustavo Moraga-Cid

**39.- EL DOMINIO INTRACELULAR DEL RECEPTOR DE GLICINA ALFA1 ES ESENCIAL PARA ORTORGARLE SENSIBILIDAD A DIFERENTES MODULADORES ALOSTERICOS.** Intracellular domain of Glycine receptor is essential to confer sensitivity to allosteric modulators.

**Moraga-Cid, G.1,** Burgos, C.F.1, Espinoza, M.P.1, Muñoz-Montesino, C.1, Marileo, A.M.2, San Martín, V.P.2, Lara, C.O.2, Yévenes, G.E.2

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

El receptor de glicina (RGLi) es un complejo pentamérico compuesto por cinco subunidades homologas. Cada subunidad esta formada por un dominio extracelular (ECD), cuatro dominios transmembrana (TMD) y un largo dominio intracelular (ICD) conectando los TMD 3 y 4. A la fecha, es ampliamente aceptado que tanto el ECD como el TMD constituyen el principal blanco de acción de diferentes moduladores alostéricos, relegando la función del ICD solo a un domino accesorio. En el presente trabajo, usando proteínas quiméricas como aproximación experimental, hemos investigado la contribución del ICD a la farmacología del RGLi alfa1. Hemos construido dos proteínas quiméricas principales, mediante la fusión del ECD de un canal bacteriano (GLIC) y el dominio TMD (LilyWT) o el TMD mas el ICD (LilyICD) del RGLi humano. Ambas quimeras fueron transfectadas transitoriamente en células BHK y su función analizada mediante registros electrofisiológicos. Nuestros resultados de inmunocitoquímica muestran que ambas proteínas se expresan a niveles similares en

la superficie de la membrana plasmática. A nivel funcional, ambas quimeras fueron activadas por protones, mostrando valores de EC<sub>50</sub> y corrientes máximas similares. Sin embargo, etanol no fue capaz de potenciar las corrientes evocadas en la quimera sin el ICD LilyICD, donde etanol potenció las corrientes en una forma análoga a lo observado en el RGLi silvestre. Además, hemos estudiado la sensibilidad de ambas quimeras a propofol, un reconocido modulador de RGLi, encontrando similares resultados a los observados con etanol, siendo la quimera LilyWT insensible a concentraciones farmacológicas de propofol. En conjunto, nuestros resultados muestran que el ICD, aun cuando no es necesario para formar un canal funcional, es altamente requerido para otorgarles sensibilidad a varios moduladores alostéricos del RGLi.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular  
**Dirección de Correo:** [gumoraga@udec.cl](mailto:gumoraga@udec.cl)  
**Agradecimientos:** Fondecyt Regular 1160851/3170108/1170252  
**Socio Patrocinante:** Gustavo Moraga-Cid

**40.- EXPRESIÓN Y PURIFICACION DEL HETERODIMERO G BETAGAMA: UNA HERRAMIENTA MOLECULAR PARA EL ESTUDIO DE LA MODULACION INTRACELULAR DEL RECEPTOR DE GLICINA ALFA1.** Expression and purification of heterodimer G betagama: A molecular tool for the study of intracellular modulation of the glycine receptor alfa1.

**Cáceres, M. 1,** Espinoza, M.P. 1, Moraga-Cid, G.1

Laboratorio de Neurofarmacología Estructural, Departamento de Fisiología, Facultad de Cs. Biológicas, Universidad de Concepción, Chile.

El heterodímero G betagama es un componente clave en la señalización intracelular activada por receptores acoplados a proteínas G (GPCRs). Gbetagama actúa sobre un amplio espectro de efectores intracelulares, entre los que se incluyen quinasas (PI3K, BARK) adenilato ciclasa (AC II, IV), canales iónicos (GirK2, RGLi) entre otros. En este contexto, la modulación alostérica del RGLi, ocurre por una interacción del heterodímero con residuos localizados en el dominio intracelular (ICD) del receptor. Aun cuando esta interacción ha sido demostrada de manera indirecta, su naturaleza estructural y molecular permanece completamente desconocida. Esta falta de información se debe principalmente a: 1) los problemas que presenta la cristalización del ICD del RGLi, debido a su alta movilidad espacial y 2) los bajos rendimientos de la expresión de Gbetagama en sistemas de expresión convencionales. En este trabajo pretendemos estandarizar un sistema de expresión heterólogo con el fin de obtener un rendimiento adecuado para estudios de interacción con el RGLi. Con este propósito, hemos generado líneas estables en células S2 (*Drosophilla Schneider cells S2*). Las células S2 fueron cotransfectadas con los plásmidos pMT-puro/Gβ1 y pMT-puro/Gy2, los cuales contienen los genes para la subunidad Gβ1 y Gy2 respectivamente, ambas fusionadas a un epítipo de 6 histidinas para su posterior purificación. La expresión de Gbetagama fue evaluada mediante análisis de inmunocitoquímica, geles SDS y western blot. Estudios en desarrollo estarán enfocados en la purificación del heterodímero usando columnas de afinidad a metales (Ni-NTA) y cromatografía de exclusión por tamaño. Una

vez purificado el heterodímero, será sometido a ensayos de cristalización con el RGLi completo. Esto permitirá comprender como ocurre la modulación del RGLi por un modulador alostérico de naturaleza intracelular.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular.

**Dirección de Correo:** [mcaceresbioing@gmail.com](mailto:mcaceresbioing@gmail.com)

**Agradecimientos:** Fondecyt Regular 1160851

**Socio Patrocinante:** Gustavo Moraga-cid

**41.- GENOTIPIFICACION DE VARIANTES GENÉTICAS DE CYP2D6 EN UNA MUESTRA DE VOLUNTARIOS DE LA PROVINCIA DE CONCEPCIÓN.** Genotyping of genetic variants in CYP2D6 in a sample of volunteers from the province of Concepcion.

**Sáez N.1,2,** Véjar, C.1, Castillo, M.P.1, Lagos, P.1, Rojas, R.2, 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 del CYP450 polimórfica se ha asociado con diferencias en la respuesta a fármacos, determinando fenotipos metabólicos lento, normal o rápido. 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 convencional y el análisis por PCR en tiempo real en un panel de polimorfismos específicos descritos en tres exones del gen CYP2D6. Se realizó un estudio observacional en voluntarios sanos, se analizaron 4 polimorfismos en CYP2D6, mediante PCR anidada. Se generó un amplicón del gen desde DNA genómico con enzima Phusion®High-Fidelity DNA Polymerase 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  $164 \pm 5$  ng/ $\mu$ 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 Mg<sup>++</sup>, 98° x 30 s, 35 ciclos de 98°C x 10 s, 73,2°C x 30s, 72°C x 2,5s y 72°C 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 estas variantes por Real Time PCR-HRM las que serán verificadas por secuenciación.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular.

**Dirección de Correo:** [nicolasaez@udec.cl](mailto:nicolasaez@udec.cl)

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

**Socio Patrocinante:** Dra. Romina Rojas Ponce

**42.- ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA ACTIVIDAD DE LA ALFA-GLUCOSIDASA DE PROPÓLEOS DE LA REGIÓN METROPOLITANA, CHILE.** Alpha-glucosidase inhibitory activity of propolis from Región Metropolitana, Chile.

**Veas R.1,** Torres, P.1, Galaz, A.1, Delporte, C.1

1. Laboratorio de Productos Naturales, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

El propóleo es una sustancia resinosa generada por abejas *Apis mellifera*, mediante la recolección de exudados de plantas mezcladas con sus secreciones salivales, cera y polen principalmente, con el fin de dar protección a la colmena de factores ambientales, insectos y patógenos. La composición del propóleo (P) es variable dependiendo de la época y lugar de recolección y de las especies vegetales que visitan las abejas. De forma general, el 50% de este producto apícola corresponde a resina que está constituida principalmente por polifenoles como flavonoides y sus heterósidos y ácidos fenólicos y sus derivados éster. El objetivo de esta investigación fue evaluar comparativamente los extractos etanólicos globales (EEG) obtenidos desde propóleos de 3 localidades de la RM, como inhibidores de la actividad de la alfa-glucosidasa de *Saccharomyces cerevisiae*, siguiendo la metodología de Kim et al. (2001) con las modificaciones correspondientes. Las muestras fueron recolectadas en Peñaflo (Ppe), Pirque (Ppi) y Pudahuel (Ppu). El contenido fenólico total se determinó por Folin-Ciocalteu (CFT). Resultados: el EEG del Ppe fue significativamente más potente como inhibidor de la actividad de la alfa-glucosidasa que los Ppi y Ppu (cuyas CI50 fueron 5,9 micg/mL, 11,6 micg/mL y 14,7 micg/mL, respectivamente). Además, todos los EEGs fueron más potentes que el compuesto de referencia, acarbosa (CI50: 251,0 micg/mL). Los perfiles fenólicos determinados por c.c.f. fueron diferentes para cada EEG. El CFT de los EEGs, no se correlacionó con la capacidad de inhibir la actividad enzimática. Conclusión: los EEGs obtenidos desde los Ppe, Ppi y Ppu inhibieron la actividad de la alfa-glucosidasa. El Ppe fue el más potente. Todos los Ps fueron más potentes que la acarbosa.

**Area de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales

**Dirección de Correo:** [re.veas.a@gmail.com](mailto:re.veas.a@gmail.com)

**Agradecimientos:** Beca CONICYT Doctorado Nacional N° 211515

**43.- NANOHÍBRIDO BASADO EN PARTÍCULAS "HOLLOW" MESOPOROSAS DE SÍLICE COMO TRANSPORTADORES PARA FITOESTRÓGENOS: PERFIL ANTIOXIDANTE.** Hollow mesoporous silica particles-based nanohybrid as carriers for phytoestrogens: Antioxidant behavior.

**Arriagada, F.J.1;** Olea-Azar, C.A.2; Morales, J.E.1

1 Laboratorio de Farmacocinética, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. 2 Laboratorio de Antioxidantes y Radicales libres, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

Las nanopartículas de sílice, han sido de gran interés por su utilidad en el drug delivery y para estabilizar compuestos farmacológicamente activos que tienen uso limitado dado su baja

estabilidad en formas farmacéuticas tradicionales. Un ejemplo es el cumestrol, el cual es un fitoestrógeno que ha mostrado ser beneficioso en la prevención del fotoenvejecimiento, inhibiendo la actividad quinasa de FLT3. Sin embargo, posee una baja solubilidad en medio acuoso y es altamente inestable. El objetivo del presente trabajo es obtener un nanocarrier híbrido para incorporar una molécula modelo de fitoestrógeno y protegerla de estímulos degradativos. Para esto se optimizó la síntesis de nanopartículas "hollow" mesoporosas de sílice con una metodología de un solo paso y luego se unió covalentemente un antioxidante (ácido cafeico, CA). Los resultados muestran nanopartículas esféricas con un tamaño de  $131,7 \pm 3,86$  nm, el cambio en el potencial zeta sugiere la correcta unión covalente de CA, lo que se corrobora con los espectros IR. La incorporación del fitoestrógeno no fue perturbada por la presencia del CA. El comportamiento antioxidante, muestra una elevada capacidad antirradicalaria frente al DPPH similar al CA libre, inhibición de la peroxidación lipídica y una habilidad de quelar ion ferroso superior al CA libre debido a los grupos amino presentes. Los datos obtenidos in vitro sugieren un nanomaterial con alta capacidad de carga y potencialmente capaz de proteger al compuesto y al medio biológico cuando son sometidos a estímulos degradativos.

**Area de la Farmacología:** Tecnología farmacológica

**Dirección de Correo:** [farriagada@gf.uchile.cl](mailto:farriagada@gf.uchile.cl)

**Agradecimientos:** Proyecto FONDECYT 1160757; Beca CONICYT 21160932.

#### 44.- EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA QUIMERA LP60 EN LEVADURA METILOTRÓFICA PICHIA PASTORIS. Chimeric LP60 protein expression in methylotrophic yeast Pichia pastoris.

**Araneda C. 1;** Gutiérrez N. 1, Farnós O. 1; Toledo JR. 1; Montesino R. 1

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

La bacteria intracelular *Lawsonia intracellularis* es el organismo responsable de la Enteropatía Proliferativa, enfermedad intestinal que afecta a diversos animales. La enfermedad presenta una alta incidencia a nivel mundial y su tratamiento consiste básicamente en el uso de antibióticos y vacunas de bacterias vivas atenuadas. La generación de vacunas recombinantes ha surgido como una estrategia para combatir el patógeno. Sin embargo, se requiere de una respuesta inmune de tipo celular efectiva, considerando que la bacteria es intracelular obligada. Las pseudopartículas virales (VLP en inglés) son una alternativa a la vacunación tradicional y han sido utilizadas por sus propiedades de auto-ensamblaje, inmunogenicidad intrínseca y por permitir expresar epítopos inmunogénicos en su superficie. El presente trabajo tiene como objetivo la expresión de una pseudopartícula quimera, LP60, compuesta por la proteína de cápside del virus causante de la fiebre hemorrágica del conejo (VP60) y epítopos T seleccionados de *Lawsonia intracellularis* en levaduras metilotróficas *Pichia pastoris*. La ventaja del uso de *P. pastoris* como sistema de expresión radica en la posibilidad de condicionar la expresión de proteínas quiméricas recombinantes bajo un promotor inducible (AOX1), lo cual permite que la proteína sólo sea expresada en

presencia de metanol como única fuente de carbono. Para ello se generó un plásmido que contiene el gen de interés (pNao-LP60) que se amplificó en bacterias *E. coli* y posteriormente se transfirió el genoma de las levaduras. Los clones con mayor expresión del gen LP60 se crecieron en cultivos controlados en presencia de metanol. La proteína fue detectada por Western Blot. Los resultados sientan las bases para la posterior purificación de las partículas virales y su evaluación como antígeno vacunal contra *Lawsonia intracellularis*.

**Area de la Farmacología:** Tecnología farmacológica

**Dirección de Correo:** [caranedac@udec.cl](mailto:caranedac@udec.cl)

**Agradecimientos:** Financiado por el proyecto FONDEF, Folio: ID14I10335.

**Socio Patrocinante:** Dra. Raquel Montesino Seguí, Dr. Jorge Roberto Toledo

#### 45.- ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES EN COMBINACIÓN CON EFLORNITINA (DFMO) AUMENTAN EL EFECTO DE ANTITUMORALES SOBRE CÉLULAS DE CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO (NSCLC). Non-steroidal antiinflammatory drugs in combination with eflornithine (DFMO) increases the effect of antitumorals over non-small cell lung cancer cells.

**García-Jaramillo, R.1;** Acuña, D.1, López, F.1; Muñoz, M.1; Martin, A.1; López-Muñoz, R.1.

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

El cáncer de pulmón no microcítico (NSCL) es la forma más letal y prevalente del cáncer de pulmón. Está ampliamente documentado que en el NSCLC los niveles aumentados de poliaminas (putrescina, espermidina y espermina) son fundamentales para la proliferación tumoral. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) han demostrado tener actividad antitumoral in vitro en diferentes tipos de cáncer, la cual se ha relacionado con la inducción de la expresión de la enzima Espermidina/Acetiltransferasa (SSAT), enzima clave en el catabolismo de poliaminas. Por otra parte, eflornitina (DFMO) es un inhibidor clásico de la ornitina descarboxilasa (ODC) enzima marcapaso en la síntesis de poliaminas. En este trabajo, evaluamos el efecto de DFMO y su combinación con dos AINEs: celecoxib (inhibidor COX-2) e indometacina (inhibidor COX-1) sobre células H1299 (NSCLC, metástasis de nódulo linfático). Evaluamos la viabilidad usando la técnica de reducción de MTT, y el nivel de interacción entre fármacos combinados (aditividad, sinergismo o antagonismo) fue analizada usando el software Compusyn. Ambas combinaciones resultaron ser sinérgicas. Además, estos fármacos fueron combinados con cuatro antitumorales usados contra NSCLC: gemcitabina, taxol, pemetrexed y carboplatino. Se construyeron poligonogramas para evaluar la interacción triple entre DFMO, AINE y cada antitumoral. De estas triadas, la mejor combinación fue entre celecoxib/gemcitabina/DFMO, mientras que indometacina mostró antagonismo en casi todas las combinaciones con antitumorales. Por otra parte, se evaluó el efecto de las combinaciones AINE/DFMO sobre la migración celular mediante scratch assay. Ambos AINEs fueron capaces de reducir significativamente el cierre de herida sólo a

concentraciones altas y en combinación con DFMO. Estos resultados indican que la combinación celecoxib/DFMO podría ser una buena estrategia para futuros estudios en modelos in vivo de NSCLC.

**Area de la Farmacología:** Otros

**Dirección de Correo:** [rodolfogarciajaramillo@gmail.com](mailto:rodolfogarciajaramillo@gmail.com)

**Agradecimientos:** proyecto FONDECYT # 1160807

**Socio Patrocinante:** Dr. Rodrigo A. López Muñoz

**46.- POLIMORFISMOS EN GENES DE GLUTATIÓN S-TRANSFERASAS GSTM1 (-), GSTP1 (RS1695) A>G, GSTT1 (-) Y MDR1 (RS1045642) COMO FACTORES DE RIESGO EN CÁNCER TESTICULAR.** Glutathione S-transferases GSTM1(-), GSTP (rs1695), GSTT1(-) and MDR1 (rs1045642) genetic polymorphisms as testicular cancer risk factors.

**Rubilar, J.C.1**, Roco, A.1, Cayún, J.P.1, Cerro. R.1 Cerda. L.1, García, E.2, Agúndez, J.A.2, Cerda, B.3, Peña, K.4, Acevedo, C.1, Varela, N.1, Cáceres. D.5, Cánepa. A.5, Quiñones, L.1.

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

El cáncer testicular es un tumor maligno que en Chile presenta altas tasas de incidencia y mortalidad (7 de 100,000 hombres al año lo padecen). La familia de genes glutatión-S-transferasas (GSTs) que codifican para enzimas de metabolización de fase II, tienen función en la biotransformación y desintoxicación de xenobióticos, incluyendo agentes carcinógenos, mutágenos y medicamentos antineoplásicos, que forman conjugados con glutatión. La glicoproteína P es codificada por un gen de resistencia a multidroga (MDR1) y es un transportador de cassette unido a ATP (ABC) que es clave en la absorción y el eflujo de fármacos. Mutaciones en estos genes han sido asociadas a mayor incidencia de diversos tipos de cáncer. El objetivo de este trabajo fue relacionar la presencia de polimorfismos GSTP1 (rs1695), MDR1 (rs1045642), GSTT1(-) y GSTM1(-) y su posible asociación con la incidencia de cáncer testicular (CT). Metodología: Se obtuvo DNA genómico de 247 voluntarios de población chilena (PCh) y 192 pacientes con CT. El análisis genotípico fue realizado mediante RealTime-PCR y PCR-RFLP. Resultados: El polimorfismo GSTP1 presenta una frecuencia alélica (FA) de G de 0,36 en PCh y 0,49 en pacientes con CT, asociado con el incremento del riesgo en CT (OR = 2,09; IC = 1,27-3,43; p-value 0,004) para la condición heterocigota y homocigota mutada (OR = 5,24; IC = 2,35-11,7; p-value = <0,001). Para la GSTT1(-) la frecuencia genotípica (FG) es de 7% en PCh y de 13% en CT. GSTM1(-) presenta una FG de 34% en PCh y 37% en pacientes con CT y MDR1 para PCh, una FA de 0,36 y 0,41 en pacientes con CT (OR = 3,80; IC = 1,43-10,08; p-value = 0,007) para la condición homocigota mutada. Conclusión: La FA y FG para estos polimorfismos es mayor en pacientes con CT, y se asocian con un incremento en el riesgo en presentar CT en población chilena.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular

**Dirección de Correo:** [jcarlos.rubilar.esp@gmail.com](mailto:jcarlos.rubilar.esp@gmail.com)

**Agradecimientos:** Trabajo financiado a través del proyecto Fondecyt regular N° 1140434

**Socio Patrocinante:** Dr. Luis Abel Quiñoñes Sepúlveda

**47.- EFECTO DE ANALGÉSICOS NO ESTEROIDALES DADORES DE ÓXIDO NÍTRICO (NO-AINES) SOBRE CÉLULA DE CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO (NSCLC).** Effect of nitric oxide-releasing non-steroidal anti-inflammatory drugs (NO- NSAIDs) on non-small cell lung cancer cells (NSCLC).

**Martin, A.1**, López-Contreras, F.1; Muñoz, M.1; García-Jaramillo, R.1; Acuña, D.1, López-Muñoz, R.1

Laboratorio de Farmacología y Morfofisiología, Instituto 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 una mayor eficacia antitumoral que los AINES tradicionales en células de cáncer de ovario. Sin embargo, la eficacia de estos compuestos no ha sido evaluada en células de cáncer de pulmón. El objetivo de este trabajo es estudiar el efecto de dos NO-AINES derivados del ácido acetilsalicílico (NCX-4040 y NCX-4016) sobre células de NSCLC. Estudiamos la viabilidad mediante reducción de MTT y la proliferación por captación de 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) y encontramos que NCX4016 y NCX4040 son aproximadamente 25 y 250 veces más potentes que ácido acetilsalicílico, respectivamente. Por otra parte, ambos compuestos son capaces de liberar NO•, medido por fluorescencia de DAF-2. Por otra parte, el efecto de ambos sobre la viabilidad celular es revertido por Carboxy-PTIO, un atrapador de NO•, demostrando que la liberación de NO• es parte del mecanismo de acción de NCX4040 y NCX4016. Finalmente, estudiamos la combinación de ambos compuestos con quimioterapéuticos como erlotinib y carboplatino, encontrando en ambos casos efectos cercanos a la aditividad. Estos resultados sugieren que el efecto de los AINES más la liberación de NO• puede ser una estrategia interesante para estudiar en modelos in vivo de NSCLC.

**Area de la Farmacología:** Farmacología Oncológica

**Dirección de Correo:** [antonia\\_911@hotmail.com](mailto:antonia_911@hotmail.com)

**Agradecimientos:** Financiado por Proyecto Fondecyt #1160807.

**Socio Patrocinante:** López-Muñoz R

**48.- EFECTO COMBINATORIO DE EXTRACTOS ETANÓLICOS DE HOJAS DE CUATRO GENOTIPOS DE UGNI MOLINAE TURCZ. CON ACARBOSA PRESENTA UNA POTENTE INHIBICIÓN DE ALFA-GLUCOSIDASA.** Combinational effect of ethanolic extracts from leaves of four genotypes of Ugni molinae Turcz. with acarbose presents a powerful inhibition of alpha-glucosidase.

**Arias-Santé, M.F.1**, Veas, R.1, Arancibia-Radich, J.1, Seguel, I.2, Delporte, C.1

1 Facultad Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago. 2 INIA, Carillanca, IX Región, Chile.

En investigaciones anteriores realizadas por Laboratorio de Productos Naturales de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, hemos observado que extractos etanólicos (EET) ricos en compuestos fenólicos, hechos a partir de hojas de distintos genotipos de murtila han tenido una potente actividad inhibitoria frente a alfa-glucosidasa, enzima que al inhibirse produce una reducción del peak de glucosa post-prandial. Este gran efecto de inhibición es 200 veces mayor por sobre el fármaco comercialmente disponible que es la acarbosa. El objetivo de este trabajo fue determinar en forma conjunta si la mezcla entre cada genotipo con acarbosa puede llevar a disminución de la concentración inhibitoria (IC50) del fármaco cómo una proyección al uso de ambos productos para lograr una reducción en las dosis y así también una menor incidencia de reacciones adversas. El material vegetal se obtuvo desde las hojas de cuatro genotipos de *Ugni molinae*, provenientes desde el banco de germoplasma del INIA (Carillanca). Los ensayos de inhibición se llevaron a cabo de acuerdo a la metodología descrita por Kim et al. (2005), donde se mezclaron cada extracto etanólico a una concentración fija y variando concentraciones de acarbosa para obtener curvas dosis-respuesta de la mezcla. Los datos son analizados mediante ANOVA para ver diferencias estadísticamente significativas. Se obtiene que todas las mezclas realizadas a partir de los extractos con acarbosa disminuyen el IC50 de la acarbosa que es  $251 \pm 34$  ug/ml. Se obtienen valores de IC50 de  $4.81 \pm 0.35$  ug/ml para la mezcla con EET 14-4, de  $10.26 \pm 0.69$  ug/ml para la combinación con EET 19-1, de  $13.92 \pm 0.68$  ug/ml para mezcla con EET 23-2 y  $42.29 \pm 0.86$  ug/ml para mezcla de EET 27-1.

**Area de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales

**Dirección de Correo:** [ma.fernanda.arias@gmail.com](mailto:ma.fernanda.arias@gmail.com)

**Agradecimientos:** FONDECYT 1130155; Beca Conicyt 21130672; Beca Conicyt 21120377.

**49.- EVALUACIÓN DE CATIONES LIPOFÍLICOS DERIVADOS DE F16 (YODURO DE 4-[(E)-2-(1H-INDOL-3-IL)-VINIL]-1-METIL-PIRIDINIO) UNIDOS A GEMFIBROZILLO COMO AGENTES CITOTÓXICOS SELECTIVOS EN LÍNEAS CELULARES DE CARCINOMA ORAL.** (Evaluation of Lipophilic cations derived of F16 (iodide of 4-[(E)-2-(1H-indol-3-yl)-vinyl]-1-methyl-pyridinium) linked to gemfibrozil as selective cytotoxic agents on oral carcinoma cell lines).

**Palominos, C. 1,2,** Valencia, M.2,3, Reyes, C. 2,3, Molina, A.1, Jara, J.A.1.

1, Laboratorio de Farmacología, Instituto de Investigación de Ciencias Odontológicas (ICOD), Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile. 2, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación, Santiago, Chile. 3, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

El cáncer oral es el sexto tipo de cáncer más común a nivel mundial. Esta enfermedad es generada por la proliferación descontrolada de células anormales o mutadas, las cuales pierden el control de su división celular. Las células tumorales se caracterizan por un rápido crecimiento y división, capacidad de angiogénesis, evasión de apoptosis, invasividad y metástasis. Entre las características diferenciales de estas células, podemos destacar

el mayor potencial de transmembrana mitocondrial. Con esto, la mitocondria se ha transformado en un blanco farmacológico de gran relevancia en la búsqueda de nuevas moléculas que permitan aumentar el efecto y la selectividad de los fármacos. En este trabajo se han utilizado una serie de cationes lipofílicos derivados de F16 (yoduro 4-[(E)-2-(1H-indol-3-il)-vinil]-1-metil-piridinio) como agentes citotóxicos selectivos, cuya citotoxicidad fue evaluada mediante la técnica de rojo neutro sobre líneas de células tumorales CAL-27, células displásicas DOK y fibroblastos de encía como células no tumorales; a través de la obtención de sus respectivos IC50. Por otra parte, se ha descrito que gemfibrozilo es capaz de alterar el funcionamiento mitocondrial en células tumorales presentando valores de IC50 de  $30 \mu\text{M}$  en CAL 27. Por lo que se evaluó el efecto citotóxico y la selectividad de gemfibrozilo unido a F16. Además, la muerte por apoptosis y/o necrosis se determinó a través de citometría de flujo. Los resultados indican que los derivados de F16 exhiben un efecto citotóxico más potente en la línea celular de carcinoma oral que en la línea de displasia oral y que en células normales. Además, esperamos que gemfibrozilo unido a F16 sea más potente y selectivo frente a células tumorales.

**Area de la Farmacología:** Farmacología Odontológica

**Dirección de Correo:** [palominos.ch@gmail.com](mailto:palominos.ch@gmail.com)

**Socio Patrocinante:** Dr. José Antonio Jara S.

**50.- INHIBICIÓN DE LA POTENCIACIÓN DEL ETANOL SOBRE EL RECEPTOR DE GLICINA EN NEURONAS DEL NUCLEUS ACCUMBENS POR UNA MOLÉCULA QUE SE UNE A LA SUBUNIDAD G BETA GAMMA DE LA PROTEÍNA G HETEROTRIMERIC.** Inhibition of the ethanol-induced potentiation of glycine receptor in nucleus accumbens neurons by a small molecule that binds to Gβγ.

**Cayumán, F.R.1;** Gallegos, S.2; Viveros, R.2; Chunyang, J.3; Aguayo, L.G.2 y Guzmán, L.1

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

El etanol es una de las drogas lícitas de más alto consumo en nuestra sociedad, su consumo produce modificaciones en la función motora, sensorial y cognitiva. Se ha reportado que el etanol modifica la excitabilidad celular a través de distintos efectores y uno de los más estudiados es el receptor de glicina (GlyR) que se expresa en medula espinal, tronco encefálico, núcleo accumbens (nAC), hipocampo y otros centros neuronales. El nAC forma parte del sistema de recompensa del cerebro, recibe inervación de neuronas dopaminérgicas que se proyectan desde el área tegmental ventral, se cree que el desarrollo de la adicción al alcohol se relaciona con el incremento de los niveles de dopamina inducidos por este. Por otra parte, la unión de glicina a GlyR produce un aumento en la conductancia al ion cloruro el que ingresa a la célula produciendo hiperpolarización de la membrana celular. Se ha demostrado que etanol potencia la actividad del GlyR aumentando la amplitud de la corriente de cloruro mediante interacción directa entre la subunidad Gβγ de la proteína G



heterotrimérica y los residuos aminoácidos básicos 316-320 y 385,386 presentes en el dominio intracelular del GlyR. Previamente en nuestro laboratorio se identificó una molécula denominada M554 que interfiere en esta interacción lo que produce una disminución de la potenciación de la corriente provocada por etanol in vitro. El objetivo de este trabajo es determinar el efecto de M554 en la modificación de los parámetros farmacológicos del GlyR de neuronas agudamente disociadas del nAC, por medio de técnicas de electrofisiología.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular  
**Dirección de Correo:** [fcayuman@udec.cl](mailto:fcayuman@udec.cl)  
**Socio Patrocinante:** Dr. José Leonardo Guzmán

**51.- MELATONINA MEJORA LA FUNCIÓN CEREBROVASCULAR EN NEONATOS DE OVEJA GESTADOS EN HIPOXIA CRÓNICA.** Melatonin improves cerebrovascular function in ewes born in chronic hypoxia.

**Candia, A.A.1;** González-Candia, A.1, Figueroa, E.G.1; González-Candia, C.1; Reyes, R.V1; Ebensperger, G.1; Llanos A.J.1,2; Herrera E. A.1,2.

1 Programa de Fisiopatología, ICBM, Facultad de Medicina, 2 Centro internacional de estudios andinos; Universidad de Chile, Santiago, Chile.

**Introducción:** La hipoxia crónica es una condición que genera un aumento del estrés oxidativo llevando a cambios en la función y morfología de los vasos sanguíneos. Cuando se presenta durante la etapa perinatal puede ocasionar una disfunción cerebrovascular, aumentando la morbilidad y mortalidad neonatal. Melatonina es una neurohormona que actúa como antioxidante y vasodilatadora nivel cerebral. Debido a esto, el objetivo de este estudio es proponer un tratamiento postnatal con melatonina para mejorar la función cerebrovascular en ovejas gestadas en hipoxia. **Material y métodos:** Diez corderos gestados y nacidos en hipoxia hipobárica (3600 m) fueron utilizados en este estudio, cinco recibieron vehículo y cinco recibieron melatonina en dosis diarias de 1 mg\*kg<sup>-1</sup> desde el día 4 a 21 postnatal. Después de 1 semana de finalización del tratamiento, se obtuvieron arterias cerebrales medias (ACM) para evaluar su función por miografía de alambre y estructura por histología. **Resultados:** El tratamiento con melatonina disminuyó la respuesta máxima contráctil a potasio, serotonina, tromboxano y endotelina-1 en ACM. Además, melatonina aumentó la vasodilatación dependiente de endotelio en respuesta a metacolina. A nivel estructural no hubo diferencias en el área luminal ni en los porcentajes de capa media y adventicia en relación con el área total. **Discusión y conclusión:** Con estos resultados se concluye que melatonina mejora la función vascular a nivel de ACM disminuyendo el tono vasoconstrictor y mejorando la función vasodilatadora endotelial, sin cambios morfoestructurales del vaso. **Financiamiento:** Proyecto Fondecyt 1151119.

**Area de la Farmacología:** Farmacología respiratoria  
**Dirección de Correo:** [eherrera@med.uchile.cl](mailto:eherrera@med.uchile.cl)

**52.- CARACTERIZACIÓN DE UN TRANSPORTADOR MITOCONDRIAL DE ASCORBATO EN LINEAS CELULARES HUMANAS.** Characterization of a mitochondrial-ascorbate transporter in human cell lines.

**Panes, J.1,2;** Inostroza, E.1; Peña, E.1; Roa, F.1; Sweet, K.1, Burgos, C.F.2; Moraga-Cid, G. 2; Muñoz-Montesino, C.1; Rivas, C.1.

1 Laboratorio de Antioxidantes. 2 Laboratorio de Neurofarmacología Estructural. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad de Concepción. Concepción. Chile.

Debido a que las células humanas no sintetizan ácido ascórbico de forma endógena, deben adquirirlo de fuentes externas, proceso mediado por los transportadores de la familia SLC23. A la fecha, dos miembros funcionales de esta familia han sido descritos: SVCT1 y SVCT2. Recientemente una forma funcional del transportador SVCT2 localizada a nivel mitocondrial ha sido reportada (mSVCT2). Sin embargo, los datos experimentales obtenidos sobre este transportador no son suficientes para catalogarlo como la isoforma SVCT2 previamente descrita (650 aminoácidos ~80 KDa). Con el objetivo de caracterizar si el mSVCT2 corresponde a la isoforma encontrada a nivel de membrana plasmática, hemos investigado su patrón de expresión en diferentes líneas celulares humanas. Ensayos de wester blot, utilizando un anticuerpo policlonal contra el N-terminal de SVCT2, demostraron que en muestras de lisado celulares total, dos proteínas son reconocidas por el anticuerpo, una de 90 KDa y una segunda de 45KDa. Sin embargo, en muestras de lisados de mitocondrias aisladas, solo una isoforma es reconocida por el anticuerpo, correspondiente a la proteína de 45Kda. Análisis de secuencias in silico del SVCT2, utilizando librerías de expresión, revelaron una proteína putativa con una secuencia de 373 aminoácidos, la cual conserva la región N-terminal del SVCT2. Basados en esta secuencia, una batería de partidores específicos fueron diseñados y el mSVCT2 putativo fue clonado desde una librería de ARN obtenida a partir de células ZR-75. Finalmente, mSVCT2373 fue sobre expresado en distintas líneas celulares y su patrón de expresión y función fue analizado. Además, análisis de modelamiento por homología muestran que el mSVCT2 podría formar un transportador funcional a nivel de la mitocondria. Así, nuestros datos de los patrones de expresión, función y análisis de modelamiento molecular, sugieren que SVCT2373 corresponde a un isoforma mitocondrial funcional de SVCT2.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular  
**Dirección de Correo:** [jpanes@udec.cl](mailto:jpanes@udec.cl)  
**Agradecimientos:** Fondecyt Regular 1140429, 1160851  
**Socio Patrocinante:** Dra Coralía Rivas

**53.- COMPORTAMIENTO PSICÓTICO A DOSIS SUBANESTÉSICAS DE KETAMINA A LARGO PLAZO EN RATAS.** Psychotic behavior at long-term subanesthetic doses of ketamine in rats.

**Campos-Florián, J.1;** Castañeda-Saavedra, L.2; Chunga-Flores, B.2; Díaz-Gamarra, Y.2; Floreano-Mercedes, K.2; Lombardi-Pérez, C.3; Ybañez Julca, R.1

1 Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo – Perú 2 Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo – Perú 3 Laboratorio de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Particular Antenor Orrego, Trujillo – Perú.

La ketamina a dosis subanestésicas es utilizada como modelo de esquizofrenia experimental, sin embargo, en este contexto poco se conoce de sus efectos a largo plazo. En esta investigación se evalúan los efectos a largo plazo de ketamina a nivel de comportamiento, parámetros oxidativos e histológicos en ratas. Se administró ketamina a 15, 30 y 45 mg/kg vía intraperitoneal durante 20 días. El open field se utilizó para determinar los efectos en actividad locomotora y estereotipia, las concentraciones de malondialdehído (MDA) y actividad de catalasa cerebrales, se determinaron por el método de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) y por el coeficiente de extinción molar, respectivamente. La histología del tejido cerebral se realizó por coloración hematoxilina-eosina. Las tres dosis aumentan la actividad locomotora y la estereotipia, siendo más marcado a 30mg/kg ( $p < 0.05$ ), los niveles de MDA y actividad de catalasa cerebrales aumentan significativamente ( $p < 0.05$ ). A nivel histológico se evidencia neurodegeneración del tejido cerebral a medida que la dosis de ketamina aumenta. El aumento de la actividad locomotora y estereotipia son congruentes con el modelo de esquizofrenia. La ketamina bloquea los receptores de NMDA, y así, genera aumento del estrés oxidativo a nivel central, según MDA y catalasa. Este aumento en el estrés oxidativo induce agenesia a nivel neuronal. Concluimos que la ketamina a largo plazo induce comportamiento psicótico y genera cambios congruentes con la fisiopatología de la esquizofrenia. Palabras clave: ketamina, comportamiento psicótico, MDA, catalasa, rata.

**Area de la Farmacología:** Neuropsicofarmacología  
**Dirección de Correo:** [jcamposf@unitru.edu.pe](mailto:jcamposf@unitru.edu.pe)

**54.- AMD1 COMO POTENCIAL BLANCO TERAPÉUTICO EN CÁNCER DE PULMÓN: GENERACIÓN DE UNA LÍNEA KNOCK OUT ESTABLE MEDIANTE CRISPR/CAS9.** AMD1 as a potential therapeutic target in lung cancer: generation of a stable knock out cell line using CRISPR/cas9.

**Muñoz, M.1;** Acuña, D.1; Lopez, F.1; Rojas, A.2; Lopez-Muñoz, R.1

1, Instituto de farmacología y Morfofisiología, Facultad de Ciencias veterinarias, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile ; 2, Center for Interdisciplinary Studies on the Nervous System (CISNe) and Institute of Medicine, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

S-Adenosilmetionina descarboxilasa (AMD1) es una enzima crítica en el metabolismo de poliaminas la cual actúa transformando a la S-adenosil-metionina (SAM) en adenosil-metionina descarboxilada (dcSAM). dcSAM sirve como donador de grupos aminopropilo en la síntesis de espermidina y espermina. Los niveles de poliaminas se encuentran aumentados en pacientes con diversos tipos de cáncer, como cáncer de mamas, colon o pulmón. Algunos inhibidores farmacológicos de AMD1 reducen el crecimiento de células de cáncer de pulmón in vitro. Sin embargo, el tratamiento con inhibidores de AMD1 no ha sido completamente efectivo en pacientes, principalmente por efectos adversos generados por estos fármacos. De este modo, el rol específico de AMD1 en el cancer de pulmón no está completamente dilucidado. El objetivo de este trabajo fue generar una línea celular estable, knock out para AMD1, utilizando la técnica CRISPR/Cas9. Diseñamos 4 gRNA específicos contra los exones 7 y 8 del gen de AMD1, la cual insertamos en un vector que además contiene el gen codificante de la enzima Cas9. Este vector fue luego transfectado exitosamente en células H1299, células de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). La delección de la proteína fue confirmada por western blot y las células knock out fueron caracterizadas en su capacidad proliferativa y metastásica. La línea celular generada servirá en la investigación de la vía de las poliaminas en cáncer y cómo la delección o inhibición de AMD1 puede aumentar el efecto farmacológico de otras moléculas en uso contra el NSCLC.

**Area de la Farmacología:** Farmacología oncológica  
**Dirección de Correo:** [matiasmu.ur@gmail.com](mailto:matiasmu.ur@gmail.com)  
**Agradecimientos:** Agradecimientos proyecto Fondecyt N°1160807  
**Socio Patrocinante:** Dr. Rodrigo Lopez Muñoz

**55.- LA CONDUCTANCIA DE LA SUBUNIDAD ALFA3 DEL RECEPTOR DE GLICINA ES REDUCIDA POR FOSFORILACIÓN VÍA PKA: UN MECANISMO MOLECULAR PARA EL DISEÑO DE NUEVOS ANALGÉSICOS.** The conductance of glycine receptor alpha 3 subunit is reduced by PKA-mediated phosphorylation: a molecular mechanism for the design of novel analgesics.

**San Martín, V.P.1;** Lara, C.O.1; Marileo, A.M.1; Moraga-Cid, G.2; Yévenes, G.E.1

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

Una de las características del dolor crónico es la disminución de las corrientes glicinérgicas en el asta dorsal de la médula espinal. La liberación de prostaglandinas endógenas activa receptores EP2, promoviendo la fosforilación vía PKA de la subunidad alfa3 del receptor de glicina (R-Gli) en el residuo S346. Pese a la importancia de este evento, los mecanismos moleculares asociados a la inhibición de alfa3-R-Gli por fosforilación aún no están dilucidados. En este trabajo, hemos determinado los mecanismos moleculares involucrados utilizando técnicas electrofisiológicas, inmunocitoquímicas y moleculares. Experimentos electrofisiológicos en células HEK293 que expresaron alfa3-R-Gli junto con receptores EP2 o junto con una adenilil ciclasa fotoactivable (b-PAC) mostraron que la activación de PKA genera una disminución significativa de la corriente activada por glicina.

Sin embargo, la fosforilación no alteró la expresión de alfa3-R-Gli en la superficie celular. Registros electrofisiológicos de canales únicos mostraron que la activación de la vía de PKA generó una disminución significativa de la conductancia de alfa3-R-Gli. Coincidentemente, ensayos utilizando alfa3-R-Gli mutados que imitan la conformación fosforilada del receptor (i.e. S346E) mostraron una conductancia disminuida y una expresión de membrana normal. Interesantemente, la aplicación del modulador alostérico con actividad analgésica 2,6-di-tert-butylphenol (2,6-DTBP) logró reestablecer la conductancia del canal iónico a niveles similares al receptor salvaje. En conjunto, nuestros resultados demuestran que la inhibición funcional de alfa3-Gli mediada por fosforilación vía PKA está asociada principalmente a una reducción de la conductancia. Por otra parte, nuestros resultados utilizando 2,6-DTBP sugieren que el mecanismo asociado a la analgesia in vivo de este compuesto está asociado al restablecimiento de la conductancia de alfa3-Gli expresados en neuronas del asta dorsal de la médula espinal.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular  
**Dirección de Correo:** [victoriasanmart@udec.cl](mailto:victoriasanmart@udec.cl)  
**Agradecimientos:** FONDECYT 1170252 (G.Y.) FONDECYT 1160851 (G.M.)  
**Socio Patrocinante:** Gonzalo Yévenes C.

**56.- EFECTO INHIBITORIO SOBRE LA ACTIVIDAD DE A-GLUCOSIDASA DE DIFERENTES EXTRACTOS DE LA ESPECIE MEDICINAL GLEICHENIA SQUAMULOSA.** Inhibitory effect on a-glucosidase activity of different extracts of medicinal species *Gleichenia squamulosa*.

**Céspedes, C.1;** Iturriaga-Vásquez, P.2; Hormazábal, E.2; Mutis, A.2; Vargas, M.3; Alvarado, F.4

1, Programa de Doctorado en Ciencias de Recursos Naturales, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile; 2, Departamento de Ciencias Químicas y Recursos Naturales, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile; 3, Profesor de Estado en Ciencias m. Química, Liceo Ramón Freire, Achao, Chiloé; 4, Estudiante Pedagogía en Ciencias m. Química, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

La diabetes mellitus es un síndrome metabólico de naturaleza multifactorial, dificultando su tratamiento. Sin embargo, el conocimiento etnobotánico ha proveído diferentes plantas que, gracias a sus diferencias fitoquímicas, permiten el control de enfermedades tan complejas como la diabetes mellitus a través de la inhibición de enzimas involucradas en la absorción de carbohidratos. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto inhibitorio sobre a-glucosidasa de extractos de *Gleichenia squamulosa* proveniente de la isla de Chiloé. Los extractos fueron preparados por medio de Soxhlet (acetato de etilo, y metanol) y por maceración en agua:metanol (70:30), y concentrados en evaporador rotatorio. Se estudió la capacidad inhibitoria sobre a-glucosidasa utilizando p-nitrofenil-1,4-a-glucopiranosido como sustrato. Se prepararon soluciones acuosas a diferentes concentraciones de cada uno de los extractos (entre 10 y 2000 ug mL-1). Los extractos a diferentes concentraciones fueron probados como inhibidores enzimáticos utilizando acarbose como control positivo. El porcentaje de inhibición se determinó por colorimetría

en un espectrofotómetro UV-VIS a 400 nm. Se realizó un screening fitoquímico para detectar presencia de diferentes metabolitos secundarios. Los resultados de inhibición enzimática mostraron valores de IC50 variables de acuerdo con cada solvente. 270, 645 y 733 ug mL-1 para metanol, acetato de etilo e hidroalcohólico respectivamente. En el caso de la acarbose, ésta presentó un IC50 = 1016 ug mL-1. Por otra parte, los estudios fitoquímicos mostraron la presencia de flavonoides, lactonas sesquiterpénicas, cumarinas, taninos y fenoles. Se ha documentado que algunos compuestos fenólicos son responsables de inhibir a-glucosidasa. En conclusión, se ha observado una capacidad inhibitoria del extracto metanólico de *Gleichenia squamulosa* sobre a-glucosidasa, como alternativa de tratamiento contra diabetes mellitus.

**Area de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales  
**Dirección de Correo:** [c.cespedes01@ufromail.cl](mailto:c.cespedes01@ufromail.cl)  
**Agradecimientos:** FONDECYT Regular Competition N° 1150615. FONDECYT Initiation into Research N° 11140668  
**Socio Patrocinante:** Dr. Patricio Iturriaga-Vásquez

**57.- EFECTO DE ATORVASTATINA EN EL MANEJO DEL DOLOR NEUROPÁTICO INDUCIDO POR QUIMIOTERAPIA.** Efficacy of atorvastatin on chemotherapy-induced neuropathic pain.

**Zygier, N.1;** Ried, V.1; Pinto, M.2; Burgos, P.1; Wimmer, J.1; Valenzuela, F.2; Noriega, V.1; Miranda, H.F.1; Zepeda, R.J1

1 Laboratorio de Neuroanalgesia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile; 2 Centro Internacional de Estudios Clínicos.

Aproximadamente un 20-40% de los pacientes que reciben taxanos o platinos desarrollan dolor neuropático. El dolor neuropático inducido por la quimioterapia puede persistir años después de completada la quimioterapia, causando un impacto significativo en la función y calidad de vida. La fisiopatología involucrada en la génesis y mantención del dolor neuropático no es conocida del todo, Más aun, casi la totalidad de las drogas analgésicas probadas en estudios clínicos randomizados no han demostrado efectos preventivos o terapéuticos. Estudios previos en nuestro laboratorio demostraron que la administración oral de simvastatina y atorvastatina por 1 o 3 días inducen una inhibición de la nocicepción en modelos animales de dolor neuropático. Este estudio clínico busco evaluar el efecto adyuvante de atorvastatina sobre el dolor inducido por quimioterapéuticos después de 8 semanas de tratamiento, a través de un estudio prospectivo, doble ciego, randomizado, controlado que evaluara si el grupo tratamiento (atorvastatina 20/día y duloxetina 10/día) es superior al grupo control (placebo 1 comp/día y duloxetina 10/día) en el tratamiento de la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia usando métodos cuantitativos de sensibilidad y cuestionario Breve para evaluación del dolor. Participaron 20 pacientes, un 30% evoluciono con dolor neuropático al administrarse paclitaxel. Los individuos con dolor neuropático presentaron en promedio un significativamente menor umbral de dolor  $40,5 \pm 0,59$  °C que individuos que evolucionaron sin dolor  $43,3 \pm 0,75$  °C al inicio de la quimioterapia. Los pacientes tratados por 8 semanas presentan una mayor reducción del dolor de grupo atorvastatina+duloxetina ( $30,8 \pm 13,4$ ) en comparación a placebo+duloxetina ( $16,7 \pm 8,6$ ) sin alcanzar a ser significativa. Sin

embargo el grupo tratado con atorvastatina+duloxetine fue superior significativamente en mejorar el estado de ánimo, capacidad de caminar y la actividad general.

**Area de la Farmacología:** Farmacología del dolor

**Dirección de Correo:** [rzepeda@ciq.uchile.cl](mailto:rzepeda@ciq.uchile.cl)

**Agradecimientos:** FONDECYT 11140757

**Socio Patrocinante:** Ramiro Javier Zepeda Iriarte

**58.- ANÁLISIS HISTOLÓGICO DE UNA FORMULACIÓN MICROTECNOLÓGICA DE RIVASTIGMINA ADMINISTRADA COMO DEPÓSITO INTRAMUSCULAR.** Histological analysis of rivastigmine-loaded microparticles administered as intramuscular depot.

**Miranda, A.1**, Gómez-Gaete, C.2, Mennickent, S.2

1 Departamento de Ciencias Biológicas y Químicas, Facultad de Ciencia, Universidad San Sebastián. 2 Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción.

Las micropartículas (MP) son sistemas elaborados con polímeros biocompatibles, pudiendo lograr con ellos liberación controlada de fármacos encapsulados, buscando entregar el activo por un periodo de tiempo prolongado, minimizando en algunos casos los efectos adversos del mismo. En este trabajo, se determinó la tolerancia tisular a MP elaboradas con PLGA y cargadas con rivastigmina (RV) administradas vía intramuscular en ratas Sprague Dawley, a través de análisis histológico. Para ello, se trabajó con grupos de ratas a quienes se les administró RV, micropartículas blancas (MPB), micropartículas cargadas (MPC), suero fisiológico (SF) y un último grupo al cual se le realizó la maniobra de inyección. Se recolectaron muestras de músculo post-mortem a distintos tiempos y estas se trataron y finalmente tiñeron con hematoxilina-eosina para luego observar bajo microscopio. No se encontraron diferencias significativas durante el estudio en las muestras de tejido al evaluar presencia de células inflamatorias, hiperemia y hemorragia, entre los grupos a los que se les administró SF y quienes fueron inyectados. El grupo de MPB mostró resultados similares, con una leve tendencia a presentar mayor hiperemia, lo cual puede relacionarse con el efecto de la degradación de la matriz de MP en el músculo. Al comparar los grupos a quienes se les administró RV y MPC, se obtuvieron resultados similares entre ellos, aunque con una mayor presencia de células inflamatorias, fibroblastos e hiperemia en el tejido. El grupo de MPC presentó una inflamación e hiperemia levemente mayor a las MPB, sin observar efectos deletéreos. Dado que las MPC no provocaron necrosis ni fibrosis en el tejido, se concluye que éstas fueron bien toleradas, por lo que potencialmente podrían utilizarse para futuros ensayos farmacológicos.

**Area de la Farmacología:** Tecnología farmacológica

**Dirección de Correo:** [arnoldo.miranda@uss.cl](mailto:arnoldo.miranda@uss.cl)

**Agradecimientos:** CONICYT-PCHA/Magíster Nacional/2013-22131316, Proyecto UCO 1201

**59.- GLUT1 PRESENTA DETERMINANTES ESTRUCTURALES PARCIALMENTE COMUNES PARA EL TRANSPORTE DE GLUCOSA Y ÁCIDO DESHIDROASCÓRBICO.** GLUT1 presents partially common structural determinants for the transport of glucose and dehydroascorbic acid.

**Villagrán, M.1,2**, Burgos, F.3, Sweet2, Morales, M.1, San Martín, C.1, Muñoz, M.1, Del Pozo, R.1, Mardones, L.1 y Rivas, C.1.2

1 Depto. de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. 2 Depto. de Fisiopatología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción. 3. Depto. de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción.

Además de transportar glucosa, GLUT1 media la captación de la forma oxidada de la vitamina C o ácido deshidroascórbico (DHA). Se han reportado con detalle los determinantes estructurales para el transporte de la glucosa por GLUT1, pero no existe información respecto a los determinantes del transporte de DHA. Nuestros estudios de docking molecular entre DHA y la cavidad de unión a glucosa en la estructura cristalográfica de GLUT1, predicen que la mayoría de los residuos aminoácidos que contactan glucosa también están involucrados en la unión de DHA, excepto T30 y E380 que serían exclusivos para la unión de DHA. Realizamos un barrido de alanina de los residuos de GLUT1 involucrados en la unión directa de glucosa. Los respectivos transportadores mutantes fueron expresados en ovocitos de *Xenopus laevis* para estudiar los cambios en las propiedades cinéticas. En concordancia con nuestras predicciones in silico, las mutaciones en residuos involucrados en la unión de glucosa F26A, Q161A, I164A Y292A y W388A; provocan una drástica disminución de la velocidad de transporte y aumento de la Km aparente para el transporte de glucosa y DHA. Sin embargo, la mutación N317A provocó una disminución de la velocidad de transporte del 90% para glucosa y sólo un 20% para DHA. Estos datos indican que la mayoría de los residuos involucrados en la unión de glucosa lo son también para la unión de DHA, a excepción de N317 que altera diferencialmente el transporte de DHA y glucosa. Por otro lado, la mutación E380A alteró solamente los parámetros cinéticos del transporte de DHA y no el de glucosa, indicando que constituye un determinante estructural exclusivo para el transporte de DHA en GLUT1.

**Area de la Farmacología:** Fisiología

**Dirección de Correo:** [marcelo.villagran@ucsc.cl](mailto:marcelo.villagran@ucsc.cl)

**Agradecimientos:** Financiamiento por Fondecyt Postdoctorado 3150285.

**Socio Patrocinante:** Coralía Rivas

**60.- DESMINA, MIOGENINA Y CADENA PESADA DE MIOSINA COMO MARCADORES DE DIFERENCIACIÓN MUSCULAR DE LA LÍNEA CELULAR C2C12.** Desmin, Myogenin and myosin heavy chain as markers of C2C12 cell line muscle differentiation.

**Morales, G.1;** Weinstein-Oppenheimer, C.1,2; Brown, D.I.3; Orellana, N.4; Acevedo, C.4,5

1 Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso. 2 Centro de Investigación Farmacopea Chilena, Universidad de Valparaíso. 3 Laboratorio de Biología de la Reproducción y el Desarrollo, Instituto de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso. 4 Centro de Biotecnología Dr Daniel Alkalat, Universidad Técnica Federico Santa María. 5 Departamento de Física, Universidad Técnica Federico Santa María.

El proceso de diferenciación muscular es de interés en múltiples ámbitos, en especial la ingeniería de tejidos aplicada a la medicina regenerativa, farmacología y ciencias de los alimentos. Para poder estudiar este proceso es necesario contar con marcadores que exhiban un comportamiento diferencial cuantificable durante la diferenciación miogénica. Para avanzar en este sentido, esta investigación se propuso como objetivo evaluar el comportamiento de los transcritos para desmina, miogenina y cadena pesada de miosina durante el proceso de diferenciación de la línea celular de ratón C2C12. Para ello, se cultivó esta línea celular en condiciones promiogénicas durante siete días y se cuantificó la expresión de transcritos para desmina, miogenina y cadena pesada de miosina a través de retrotranscripción acoplada a qPCR. En paralelo, se evaluó la expresión proteica para los mismos marcadores mediante inmunohistoquímica. La expresión relativa con respecto al gen de referencia para los transcritos de desmina, miogenina y cadena pesada de miosina fue de 1,9; 5,6 y 104,8; respectivamente. Con respecto a los resultados de expresión proteica, se encontró consistencia especialmente con los marcadores de desmina y cadena pesada de miosina que aumentaron su expresión en células que exhibían morfología alargada asociada a la diferenciación miogénica. En conclusión, los marcadores evaluados permiten efectuar un seguimiento del proceso de diferenciación muscular utilizando la línea celular C2C12.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular

**Dirección de Correo:** [gonzamoras@gmail.com](mailto:gonzamoras@gmail.com)

**Agradecimientos:** Fondecyt 1160311

**Socio Patrocinante:** Caroline Ruth Weinstein-Oppenheimer

**61.- CITOTOXICIDAD DE UN EXTRACTO ETANÓLICO SEMIPURIFICADO DE SENECIO ERIOPHYTON REMY EN UN MODELO IN VITRO DE OSTEOSARCOMA.** Cytotoxicity of semipurified ethanolic extract of Senecio eriophyton Remy on osteosarcoma in vitro model.

**Alucema, A.1,** Galindo, M.2, Delporte, C.1

1 Laboratorio Productos Naturales, Depto. Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. 2 Programa de biología celular y molecular, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Especies del género Senecio, han mostrado citotoxicidad en líneas celulares tumorales humanas. Por este motivo, el objetivo de este trabajo fue investigar la citotoxicidad de un extracto etanólico semipurificado (EETSP) obtenido desde la parte aérea de la especie nativa Senecio eriophyton sobre líneas celulares humanas provenientes de hueso de pacientes con osteosarcoma. El EETSP fue obtenido agotando la parte aérea seca y molida (1,6 kg) en forma secuencial con hexano, diclorometano, acetato de etilo y etanol. El rendimiento del EETSP fue 10,7 % de extracto seco. El EETSP se evaluó en: U-2 OS (ATCC® HTB-96TM), Saos-2 (ATCC® HTB-85 TM), 143 B (ATCC® CRL-8303TM), H-OS (ATCC® CRL-1543 TM), MG-63 (ATCC® CRL-1427TM) y en una línea de osteoblasto como control no tumoral: hFOB1.19 (ATCC® CRL-11372 TM). Se determinó la CE50 a 24, 48 y 72 h. La viabilidad celular fue evaluada por tinción vital utilizando ioduro de propidio (1µg/ml) y Hoescht 33342 (1 µg/ml) durante 10 min. La cuantificación fue realizada utilizando Arrayscan (Cellomics). A las 24 h se observó un efecto citotóxico potente sobre las líneas tumorales (línea H-OS CE50 < 250,0 µg/ml) y no sobre el control no tumoral (CE50 846,9 ± 28,8). A las 48 h y 72 h la más sensible al EETSP fue MG-63 (CE50 141,2 ± 66,7 y CE50 107,4 ± 0,0 respectivamente), mientras que la más resistente fue Saos-2 (CE50 468,8 ± 5,19 y CE50 763,6 ± 64,1 respectivamente). Conclusión: a las 24 h el EETSP exhibió citotoxicidad sobre las líneas tumorales, ésta fue más potente que en el control no tumoral. Mediante Ehrlich se determinó la presencia de alcaloides de pirrolizidina y por Folin Ciocalteu y HPLC-MS/MS compuestos fenólicos.

**Area de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales

**Dirección de Correo:** [jany.alucema.v@gmail.com](mailto:jany.alucema.v@gmail.com)

**Agradecimientos:** FONDECYT 1130155, Beca CONICYT 21140364

**62.- CONTAMINACIÓN SISTÉMICA CON AS(III) EN RATAS JÓVENES Y SU EFECTO EN PERMEABILIDAD INTESTINAL.** Systemic contamination with As(III) in young rats and its effect on intestinal permeability.

**Barrera-Bugueño, C.1,** Rossi-Vargas, G.1, Escobar-Luna, J.1, López, S.2, 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 agua potable puede causar enfermedades, sin embargo los mecanismos por el cual se producen estas a nivel sistémico y los efectos directos de la exposición en órganos son aún desconocidos. Por ejemplo, no se sabe cuál será el efecto del As en la función barrera intestinal en animales. Para esto, se administró arsenito (As(III)) a una concentración de 10000 ppb en el agua de bebida durante 24 horas a un grupo de ratas Sprague-Dawley de 35 días de edad (PND35). Además se incluyó un segundo grupo que se trató con el mismo compuesto a una concentración de 1000 ppb durante siete días y se compararon con ratas sin tratamiento. Durante el tratamiento se evaluó el bienestar animal de cada grupo y se determinaron los cambios en permeabilidad intestinal a un dextrano de 4,4kDa mediante el uso de la técnica de saco evertido a los 60, 120 y 180 minutos. Los animales no mostraron alteraciones físicas atribuibles a la

contaminación por As(III) en cada grupo, sin embargo si hubo un aumento significativo en permeabilidad intestinal al dextrano en el grupo de exposición aguda a los 180 minutos en comparación al grupo control y al grupo expuesto de forma crónica durante siete días. Estos resultados indican que As(III) aumenta la permeabilidad intestinal cuando se administra en forma aguda pero no crónica. En esta última no hay cambios significativos en permeabilidad, por el contrario esta se mantiene relativamente constante en el tiempo, lo que genera más interrogantes sobre la dependencia de la concentración y tiempo de exposición de As(III) para determinar los efectos que puede causar a nivel sistémico.

**Area de la Farmacología:** Toxicología

**Dirección de Correo:** [camila.barrera.b@mail.pucv.cl](mailto:camila.barrera.b@mail.pucv.cl)

**Agradecimientos:** Proyecto financiado por Fondecyt #1140776

**Socio Patrocinante:** Javier A. Bravo

**63.- NEUROTRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICA EN UN MODELO ANIMAL DE TOC BASADO EN LA SOBREEXPRESIÓN DEL TRANSPORTADOR DE GLUTAMATO EAAT3.** Dopamine neurotransmission in an OCD animal model based in the overexpression of the glutamate transporter EAAT3.

**Escobar, A.P.;** Moya, P.R.

Laboratorio de Neurogenética, Núcleo Milenio de Biología de Enfermedades Neuropsiquiátricas NuMIND, Centro Interdisciplinario de Neurociencias de Valparaíso CINV, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso.

Obsessive compulsive disorder (OCD) is a neuropsychiatric disease characterized by the performance of repetitive, highly-structured behaviors (compulsions) performed in response to the occurrence of distressing thoughts (obsessions). Recently, a new animal model of OCD has been developed in which the neuronal glutamate transporter EAAT3 is overexpressed in neurons receiving glutamate inputs (CamKII-EAAT3 OE mice). CamKII-EAAT3 OE mice exhibit increased anxiety-like behavior and augmented compulsive-like behaviors such as water mist-induced grooming and marble burying. Abnormalities in the dopamine system within the cortico-striato-thalamo-cortical loop have been described to accompany the development of OCD. Dopamine neurons are sensitive to changes in the expression of EAAT3. Indeed, EAAT3 knock out mice showed a decreased number of dopamine neurons in the substantia nigra (SN). Moreover, EAAT3 knock out mice showed decreased amphetamine-induced grooming behavior and dopamine release, indicating that EAAT3 on dopamine neurons plays a central role on the action mechanism of amphetamine. The main objective of this work is to evaluate the changes in dopamine neurotransmission and the response to amphetamine on CamKII-EAAT3 OE mice. Preliminary data of immunofluorescence assays indicate that CamKII-EAAT3 OE mice show increased Tyrosine Hydroxylase immunoreactivity in the SN, suggesting that the augmented expression of EAAT3 in the SN may lead to an augmented dopamine neurotransmission in target areas. Currently, freely-moving microdialysis experiments are being carried out in order to study basal dopamine levels and amphetamine-induced dopamine release in the Striatum of CamKII-EAAT3 OE while behavior is concomitantly evaluated.

**Area de la Farmacología:** Neuropsicofarmacología

**Dirección de Correo:** [angeescobar.m@gmail.com](mailto:angeescobar.m@gmail.com)

**Agradecimientos:** The present work has been supported by FONDECYT grant #1141272, ICM-MINECON # NC130011-NU-MIND and ICM-MINECON #P-09-022-F-CINV.

**Socio Patrocinante:** Pablo Moya

**64.- EXPOSICIÓN A ETANOL DURANTE EL DESARROLLO RETARDA EXTINCIÓN DE LA MEMORIA DE MIEDO CONDICIONADO Y AUMENTA EL CONSUMO DE ETANOL. DIFERENCIAS ENTRE MACHOS Y HEMBRAS.** Developmental ethanol exposure delays the extinction of conditioned fear memory and increases ethanol consumption, differentially in males and females.

**Plaza, W.1;** Carrizo, J.1; Gaschino, F.1; Fernández, M.2; Pautassi, R.2; Haeger, P.1

1. Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile. 2. Instituto de Investigación Médica M. y M. Ferreyra, INIMEC-CONICET, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, C.P. 5000, Argentina.

Estudios pre clínicos han propuesto que la exposición repetida a etanol aumenta la recuperación de la memoria al miedo, la cual se asocia a desorden de estrés postraumático (PTSD). Por otro lado, individuos con PTSD son más propensos a desarrollar desórdenes relacionados con el consumo problemático de alcohol presumiblemente para aliviar síntomas del PTSD. Nuestro estudio consiste en determinar si los animales expuestos a etanol en el desarrollo (EED) son más susceptibles a retener la memoria del miedo inducida por un evento traumático y consumen más etanol posterior al evento. Ratas Sprague-Dawley preñadas fueron expuestas a agua o etanol (10% v/v), endulzadas con 64 mg/L de sucralosa. El condicionamiento auditivo del miedo fue realizado en las crías a los 45 días de edad. Se midió el comportamiento de freezing durante la adquisición, retención y extinción de la memoria (días 1, 2 y 9, respectivamente). La ingesta de etanol (preferencia y gramos de etanol consumidos) fue medida cada dos días por 3 semanas después de la prueba de extinción de memoria. Los resultados indicaron que la adquisición y retención de la memoria aversiva fue similar en ambos grupos. Machos y hembras EED, mostraron mayor persistencia de la memoria aversiva durante la extinción, comparado con ratas controles. Ratas hembras, tanto controles como EED, exhibieron significativamente mayor preferencia por etanol que machos. En tanto, hembras y machos EED mostraron mayor ingesta de etanol que los respectivos controles después de la fase de extinción. Estos resultados sugieren que animales EED son más vulnerables a retener memoria aversiva y en consecuencia, aumentar el consumo de etanol.

**Area de la Farmacología:** Neuropsicofarmacología

**Dirección de Correo:** [wлади.pla.b@gmail.com](mailto:wлади.pla.b@gmail.com)

**Agradecimientos:** Fondecyt 1140855, IBRO-PROLAB

**Socio Patrocinante:** Dr Ramón Sotomayor-Zárate

**65.- TRATAMIENTO CON NIFEDIPINO MEJORA LA FUNCIÓN MUSCULAR EN RATONES VIEJOS Y RECUPERA LOS NIVELES BASALES DE ATP EXTRACELULAR.** Nifedipine treatment improves muscle function in aged mice restoring normal ATP release.

**del Campo, A.1,2,** Chacón, C.2, Jorquera, G.2, Jaimovich, E.2 and Casas, M.2

1 Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Ingeniería, Ciencia y Tecnología, Universidad Bernardo O'Higgins. 2 ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Entre los cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento, aquellos que afectan al músculo esquelético son una causa frecuente de discapacidad en la población. Se ha demostrado que el ATP extracelular actúa como un estímulo autocrino en este tejido; sin embargo, los efectos del ATP durante el proceso de envejecimiento no han sido investigados. Se ha demostrado que el Nifedipino, una dihidropiridina que inhibe el canal de Calcio tipo L (Cav1.1 o DHPR), proteína que actúa como sensor de voltaje en los procesos de acoplamiento excitación-contracción y excitación-transcripción en el tejido muscular, produce una disminución de los niveles basales de ATP extracelular en ratones con distrofia muscular de Duchenne. En este trabajo, se midió la liberación de ATP a partir de fibras musculares aisladas de flexor digitorum brevis (FDB) de ratones C57/BL6 de diferentes edades. Los resultados muestran que existe un aumento de los niveles basales de ATP extracelular en cultivos de fibras musculares de ratones envejecidos. En este grupo etario, se inyectó Nifedipino a una dosis de 1 mg/Kg durante 10 días y se realizaron pruebas tanto para evaluar la función muscular como para determinar los niveles de ATP extracelular a través de un kit Luciferina/ luciferasa. Con este tratamiento, se observó que los ratones mayores de 18 meses inyectados con Nifedipino, presentan una recuperación de la función muscular y una normalización de los niveles basales de ATP extracelular. Dado que este tratamiento farmacológico también ha demostrado ser eficiente en modelos de distrofia muscular, nuestros resultados abren nuevos objetivos para la terapia de diversos trastornos neuromusculares.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular

**Dirección de Correo:** [andreadelcamposfeir@gmail.com](mailto:andreadelcamposfeir@gmail.com)

**Agradecimientos:** FONDECYT 1151293 (EJ), FONDEF IDEA ID1610101 (MC/AdC)

**Socio Patrocinante:** Andrea del Campo Sfeir

**66.- ESTUDIO IN SILICO DE LA UNIÓN DE ESTRADIOL, Y METABOLITOS HIDROXILADOS Y METOXILADOS CON EL RECEPTOR GPR-30.** In silico analysis of estradiol, hydroxy and methoxylated estrogen metabolites with GPR-30 receptor.

**Latapiat, V.,** Mateluna, C., Huidobro-Toro, J.P.

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

Resultados recientes demuestran que estradiol (E2), y con mayor potencia sus metabolitos hidroxilados y metoxilados (mE2), causan una rápida movilización de calcio intracelular en cultivos de células

endoteliales. Además, mE2 vasodilatan, con distinta potencia, la red arterial del mesenterio de rata de manera endotelio y concentración-dependiente; la respuesta máxima ocurre en 1-2 min. Estos hallazgos permiten suponer que la acción de estas moléculas ocurre por activación de una vía no genómica, descartando la participación del receptor nuclear ER. Para dilucidar el/los mecanismo(s) involucrados en estas respuestas de E2 y mE2, se propuso la activación del receptor de membrana GPR-30 por E2 y mE2 y fitoestrógenos. Con el fin de determinar la energía de unión de E2 y mE2 y correlacionar estos resultados con la potencia vasodilatadora de E2 y mE2, se utilizaron herramientas bioinformáticas. Como el alineamiento de GPR-30 contra la base de datos de estructuras cristalográficas mostró una identidad de secuencia menor al 32%, se obtuvo un modelo tridimensional del receptor GPR-30, mediante técnicas ab-initio y métodos basados en plegamiento de proteínas. A través de técnicas híbridas como conservación de regiones funcionales de secuencias, geometría de la superficie del receptor y acoplamiento molecular, se establecen las interacciones y energías de unión producidas entre los aminoácidos claves de GPR-30 en la unión de E2 y mE2 y el fitoestrógeno genisteína. Finalmente, para validar los resultados, se realizó un estudio comparativo entre la potencia vasodilatadora versus i. La energía de unión de E2 y mE2 con el receptor GPR-30 ii. La energía de unión con el sitio propuesto de modulación alostérica positiva para la unión de polifenoles en el segmento oxidasa de la enzima eNOS.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular

**Dirección de Correo:** [vlatapiatg@gmail.com](mailto:vlatapiatg@gmail.com)

**Agradecimientos:** Fondecyt 117-0842 y CEDENNA, PFB 0807.

**Socio Patrocinante:** Juan Pablo García-Huidobro Toro

**67.- EVALUACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN Y CAPACIDAD ANTIOXIDANTE EN EXTRACTOS DE BERBERIS MICROPHYLLA PARA SU POTENCIAL USO FARMACOLÓGICO.** Evaluation of the concentration and antioxidant capacity in extracts of Berberis microphylla and its potential to be used as infusion and pharmacological use.

**Nova, D.,** Vergara, C., Bustamante, L. y Mardones, C.

Laboratorio de Análisis Instrumental, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile

Frutos de diferentes Berberis han sido reportados por su alto contenido de polifenoles, principalmente antocianos, ácidos hidroxicinámicos (HCA) y flavonoles<sup>123</sup>, los cuales pueden ayudar a la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles (ENT)<sup>4</sup>. El fruto de Berberis. microphylla es estival, limitando la cantidad disponible para su consumo, resultando interesante buscar en la misma planta otra fuente de polifenoles. En este trabajo se evaluó la presencia y concentración de HCA en hojas de Berberis microphylla y Berberis vulgaris, mediante extracción metanólica y HPLC-DAD. Los resultados muestran que las hojas de Berberis son una fuente rica en HCA, siendo Berberis microphylla la especie con concentración significativamente mayor, alcanzando  $270,4 \pm 53,6 \mu\text{mol}$  de equivalentes de ácido 3 cafeoilquínico por gramo de peso seco (eq 3CQ/gPS). Para evaluar el potencial antioxidante de las hojas se realizaron diversas técnicas in vitro (CUPRAC, ABTS y ORAC). Los resultados mostraron que B. microphylla posee una capacidad antioxidante

significativamente mayor mediante todos los métodos evaluados, existiendo una correlación entre la actividad antioxidante y el contenido de HCA, indicando que el potencial antioxidante se relacionaría directamente con el contenido de HCA. Finalmente, se evaluó la extracción acuosa como método de extracción de HCA desde hojas, emulando la preparación de una infusión (tipo té) de hojas de Berberis. La cuantificación del extracto acuoso de *B. microphylla* mostró altas concentraciones de HCA ( $180,9 \pm 2,5$   $\mu\text{mol eq 3CQ/gPS}$ ), indicando que es posible extraer el 66% de los ácidos presentes en la hoja mediante este método. Este resultado permite concluir que la hoja de *B. microphylla* es una excelente fuente de compuestos antioxidante, y se vislumbra como un compuesto con alto potencial farmacológico para ENT.

**Area de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales  
**Dirección de Correo:** [daninovabaza@gmail.com](mailto:daninovabaza@gmail.com)  
**Agradecimientos:** Programa Nacional de Becas de Postgrado 2017, CONICYT

**68.- LA PRESENCIA DE ÁCIDO D (-) LÁCTICO A NIVEL ARTICULAR EJERCE UN EFECTO PRO-INFLAMATORIO EN BOVINOS CON ACIDOSIS RUMINAL.** Presence of D(-) lactic acid in the joint induce a pro-inflammatory response in cattle with ruminal acidosis.

**Hidalgo A.I.;** Cardenas, S.; Carretta, M.D.; Teuber, S.; Hidalgo, M.A.; Burgos, R.A.

Laboratorio de Farmacología Molecular, Instituto de Farmacología y Morfofisiología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

La acidosis ruminal es un trastorno metabólico que se presenta en bovinos sometidos a dietas con exceso de carbohidratos, que se caracteriza por un aumento de la concentración de ácido D(-) láctico. Los animales afectados presentan cojeras y dolor en sus extremidades, reduciendo la rentabilidad productiva. En la actualidad es desconocida la etiología de este cuadro. En el presente estudio evaluamos si la acidosis D(-) láctica contribuye al desarrollo de cuadros de polisinovitis en bovinos. Se utilizaron 5 vaquillas a las cuales se administró una dosis de 13 g/kg de oligofruktosa por vía oro-ruminal. Posteriormente se colectaron muestras de líquido sinovial a las 0, 9 y 24 hrs del tratamiento. Se determinó a las 24 hrs posterior a la inducción de la acidosis ruminal. Un aumento a nivel articular de IL-1 $\beta$ , IL-6 y PGE<sub>2</sub>, además de presencia de neutrófilos que liberan ADN, en forma de trampas extracelulares (NET). Mediante análisis de HPLC y separación quiral, se observó un aumento de las concentraciones de ácido D(-) láctico en el líquido sinovial a las 9 y 24 horas posterior a la inducción de acidosis, lo que se asoció a una disminución significativa de pH articular. Una de las principales células encargadas de iniciar la respuesta inflamatoria en la articulación, son los sinoviocitos tipo fibroblastos. Para evaluar el rol de los sinoviocitos en el inicio del proceso inflamatorio articular inducido por ácido D(-) láctico, se utilizaron cultivos primarios de sinoviocitos proveniente de articulación de bovinos sanos. Demostramos que la incubación con ácido D(-) láctico incrementó la producción de IL-6 de manera dosis dependiente. Estas células además expresan los transportadores de monocarboxilatos MCT1, MCT2 y MCT4, que permitirían la entrada del ácido a la célula. Nuestros resultados sugieren que la presencia de ácido D(-)

láctico, sería capaz de inducir la respuesta inflamatoria en la articulación de los animales con acidosis ruminal.

**Area de la Farmacología:** Otros  
**Dirección de Correo:** [rburgos1@uach.cl](mailto:rburgos1@uach.cl)  
**Agradecimientos:** FONDECYT 1151035

**69.- ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DE FLORFENICOL EN PELLETS ALIMENTO PARA SALMONES MEDIANTE ANÁLISIS DE IMÁGENES HIPERESPECTRALES INFRARROJO MEDIO CON TÉCNICAS QUIMIOMÉTRICAS.** Studying of florfenicol distribution in feed pellets for salmones with hyperspectral images analyzed with chemometric techniques.

**Bastidas, C.Y.1,** von Pressing, C.2, Troncoso, J.3, Castillo, R.1

1Departamento de Análisis Instrumental, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile. 2 Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile. 3 Ewos Innovation, Colaco, Chile.

El análisis de imágenes hiperespectrales obtenidas con espectroscopía infrarrojo medio con técnicas quimiométricas cada vez es más utilizado por la industria farmacéutica para estudiar la distribución tanto de principios activos como excipientes, compactación de ingredientes, liberación ingredientes, entre otros, de comprimidos farmacéuticos a nivel microscópico. Las imágenes hiperespectrales son un cubo de información, en donde cada píxel de la imagen obtenida es un espectro infrarrojo. Es necesario el uso de algoritmos complejos pero de muy fácil interpretación como la técnica quimiométrica resolución de curva multivariada con cuadrados mínimos alternantes (Multivariate Curve Resolution-Alternating Least Squares, MCR-ALS) para lograr desenmascarar y dilucidar los componentes químicos que están presentes en la imagen. En la industria del salmón, el uso de pellets con antibióticos es la forma más común y práctica de realizar un tratamiento efectivo en contra de diferentes enfermedades que afectan el crecimiento saludable de los peces. Florfenicol es el principal antibiótico utilizado e incluido en los pellets de alimentación para peces, que se administra sólo en caso de infección en los cultivos. La empresa estadounidense Cargill Ltda. ha querido incorporar al mercado un pellet con florfenicol que sea altamente efectivo como tratamiento farmacológico y nutritivo. En este trabajo, obtuvo imágenes hiperespectrales con espectroscopía infrarrojo medio y se analizaron con MCR-ALS para estudiar heterogeneidad de la distribución de florfenicol en la superficie e interior de pellets alimento para salmones de Cargill Ltda.

**Area de la Farmacología:** Tecnología farmacológica  
**Dirección de Correo:** [cbastidas@udec.cl](mailto:cbastidas@udec.cl)  
**Agradecimientos:** Cargill Ltda. y Beca doctorado nacional conicyt 21160721.



**70.- ESTUDIO QUÍMICO-BIOLÓGICO DE NUEVOS HETEROCICLOS NITROGENADOS DERIVADOS DE NITROINDAZOLES, DIHIDRO-B-CARBOLINAS Y TETRAHIDRO-B-CARBOLINAS CON POTENCIALES ACTIVIDADES ANTICHAGÁSICA.** Chemical-Biological study of new nitrogen heterocycles derived of nitroindazole, dihidro- $\beta$ -carboline and tetrahidro-  $\beta$ - carboline with antichagasic potential activity.

**Tarifeño-Inostroza, C.;** Rodríguez-Becerra, J.; Lapier, M.; Herrera, A; Maya, J.D.; Olea-Azar, C.

1 Departamento de Química, Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación (UMCE), Santiago, Avenida José Pedro Alessandri 774, Santiago, Chile.

La enfermedad de Chagas es causada por el parásito *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), endémica de América Latina. Alrededor de 7 millones de personas en el mundo se encuentran infectadas debido a la migración de portadores. Los fármacos disponibles son nifurtimox y benznidazol, sin embargo generan efectos adversos en pacientes. Con el propósito de identificar nuevas drogas con actividad antichagásica, se ha obtenido una nueva serie de derivados heterociclos nitrogenados; nitroindazoles y  $\beta$ -carbolinas. Para los nitroindazoles, la reducción del grupo nitro puede ser clave en la actividad biológica, pues provocan estrés oxidativo en el parásito. Estudios electroquímicos y de espectroscopia de resonancia de spin electrónico (EPR), confirman la formación de una especie radicalaria que podría estar involucrada en la actividad biológica. Por su parte las  $\beta$ - carbolinas presentan insaturaciones en el anillo de piridina, experimentalmente se demostró que ésta última es la condición más favorable para la actividad antiparasitaria. Además, el anillo de  $\beta$ -carbolina presenta una estructura aromática plana, esta podría apilarse en los pares de bases de ADN y tales intercalaciones contribuirían a su actividad biológica. Los resultados mostraron que durante la reducción electroquímica se generó una especie nitro-radical aniónico, la cual fue caracterizada por EPR y en cuyo caso se determinó que la deslocalización del electrón está centrada en el grupo nitro del anillo aromático. Paralelamente, ensayos de viabilidad en cultivos de *T. cruzi* y células murinas, se determinó que las  $\beta$ -carbolinas son potenciales tripanocidas pero con baja selectividad, a diferencia de los compuestos derivados de nitroindazoles que presentaron menor actividad. Estos estudios permiten evaluar nuevas propuestas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

**Área de la Farmacología:** Farmacología molecular

**Dirección de Correo:** [camila.tarifeno.i@gmail.com](mailto:camila.tarifeno.i@gmail.com)

**Agradecimientos:** Este trabajo fue financiado por FONDECYT-11100308 (CONICYT, Chile) y Proyecto MYS I/15/2017 (DIUMCE, Chile)

**Socio Patrocinante:** Juan Diego Maya Arango.

**71.- ACTIVIDAD INHIBITORIA SOBRE ALFA-GLUCOSIDASA DE EXTRACTOS FENÓLICOS DE FRUTOS DE 8 GENOTIPOS DE UGNI MOLINAE TURCZ.** Inhibitory activity on alfa glucosidase of phenolic extracts from fruits of 8 genotypes of *Ugni Molinae Turcz.*

**Ordóñez, J.L.1;** González, J.1; Pérez, R.1; Rivas, F. 1; Seguel, I.2; Delporte, C.1.

1, Laboratorio de Productos Naturales, Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. 2, Instituto de investigaciones agropecuarias (INIA) Carillanca

Una de las estrategias para encontrar productos naturales hipoglicemiantes es investigar especies utilizadas por la medicina folclórica, como *Ugni molinae*, Myrtaceae, conocida popularmente como murtilla. Previamente hemos demostrado la actividad inhibitoria sobre alfa-glucosidasa de hojas de 8 genotipos de murtilla provenientes del banco de germoplasma del INIA-Carillanca, cultivados en las mismas condiciones. El objetivo de este trabajo fue demostrar en forma comparativa la actividad inhibitoria sobre dicha enzima y el contenido de fenoles totales (CFT) de los frutos de los mismos genotipos. Éstos presentan un alto contenido polifenólico (ácidos fenólicos, flavonoides y antocianinas). Se evaluó espectrofotométricamente tanto el CFT expresados en mg equivalentes de ácido gálico (EAG) por g de extracto seco (ES) como la capacidad inhibitoria de la actividad de alfa-glucosidasa. Ésta se ubica en las microvellosidades de los enterocitos, hidrolizando carbohidratos complejos y disacáridos a monosacáridos absorbibles, provocando así un aumento en los niveles de glicemia postprandial. El CFT fue estadísticamente diferente entre los genotipos, siendo mayor ( $p \leq 0,05$ ) en los extractos acetónicos (EACs, promedio 93 mg EAG/g ES) que en los etanólicos-ácidos (EEAs, promedio 27 mg EAG/g ES). Todos los extractos evaluados presentaron CI50 inferiores a la acarbosa (CI50= 323 ug/mL) siendo más potentes ( $p \leq 0,05$ ) los EACs (CI50 entre 1,4-2,4 ug/mL) que los EEAs (CI50 entre 21-44 ug/mL). Los frutos de *U. molinae* son una fuente de compuestos fenólicos bioactivos, con proyecciones en el tratamiento de la hiperglicemia, a través del desarrollo de un alimento funcional o un fitofármaco. Además, el INIA-Carillanca podrá clasificar los genotipos por sus potenciales efectos hipoglicemiantes, lo que permitirá a futuro promover el cultivo de murtilla tanto por su valor agronómico como por sus propiedades medicinales.

**Área de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales

**Dirección de Correo:** [jordonez@postqvf.uchile.cl](mailto:jordonez@postqvf.uchile.cl)

**Agradecimientos:** FONDECYT N°1130155, Beca Conicyt N°21150851, INIA-Carillanca, SouthAm Freeze Dry.

**72.- EFECTO DE SEPARACIÓN MATERNA EN LA EXPRESION HIPOCAMPAL DEL RECEPTOR 5-HT1A DE RATAS INFANTES Y JUVENILES.** Maternal separation (MS) effects on hippocampal 5-HT1A receptor expression in infants and juveniles rats.

**Rossi-Vargas, G. 1,** Escobar-Luna, J.1, Barrera-Bugueño, C.1, Astudillo-Guerrero, C.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. 2Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

La separación materna (SM) en ratas es un modelo validado para estudiar conductas similares a depresión, y alteraciones gastrointestinales en el animal adulto, sin embargo poco se conoce de los efectos de la SM en animales jóvenes, etapa crítica para intervenciones terapéuticas. Previamente se han presentado

resultados que indican que la SM por 3h diarias entre los días post-natales (PND) 2 al 12 en ratas Sprague-Dawley macho no altera la permeabilidad intestinal a PND21, pero sí a PND35, donde se observa que la SM produce un aumento en la permeabilidad intestinal a un dextrano de 4,4kDa. En el presente trabajo determinó la expresión del receptor 5-HT1A mediante hibridación in situ para el transcrito e inmunohistoquímica en el hipocampo, área del cerebro relacionada con memoria, aprendizaje y respuestas conductuales asociadas al estrés. En PND21 y 35 se observa un aumento en la expresión del mRNA de 5-HT1A en el hipocampo de animales expuestos a SM, en comparación con controles. Sin embargo, en PND21 se observa una disminución de la proteína de 5-HT1A. No se observan cambios en para la proteína en PND35 en comparación con ratas sin separar. Estos resultados sugieren que la expresión del receptor 5-HT1A es sensible a los efectos de la SM, cambio que se detecta al menos en el mRNA hasta PND35. Sin embargo, la disminución de la proteína a PND21 sugiere efectos compensatorios ante un aumento en el transcrito. Además, estos cambios van de la mano con alteraciones en permeabilidad intestinal, lo que apoya que el estrés en etapas tempranas de la vida afecta la función del eje cerebro-intestino, cambios que son detectables en animales infantiles y jóvenes.

**Area de la Farmacología:** Neuropsicofarmacología  
**Dirección de Correo:** [gabriela.rossi.v@gmail.com](mailto:gabriela.rossi.v@gmail.com)  
**Agradecimientos:** Proyecto financiado por Fondecyt #1140776  
**Socio Patrocinante:** Javier A. Bravo

**73.- EFECTO DE LA EXPOSICIÓN TEMPRANA A ANTIBIÓTICOS EN LA EXPRESIÓN DE MIRNA122A EN LA MUCOSA INTESTINAL DE RATA JÓVENES.** Effect of early-life exposure to antibiotics and miRNA122a expression in the intestinal mucosa of young rats.

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

1 Grupo 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. 2 Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

La microbiota intestinal es importante en etapas tempranas de la vida para el neurodesarrollo. En particular, la microbiota intestinal afecta entre otras cosas la función barrera intestinal. En la mucosa intestinal, la expresión de proteínas de unión estrecha, como por ejemplo ocludina (OCC), se modula por microRNA's. Existe evidencia que miR122a disminuye la expresión de OCC, uniéndose a la región 5'UTR. El objetivo de este trabajo será evaluar la expresión de este miRNA en mucosa de colon de ratas macho de 35 días, que fueron expuestas en edad temprana a una microbiota alterada. Para esto, se estableció un modelo de disbiosis materna (DM) generado tras la administración oral de antibióticos no absorbibles de amplio espectro a ratas hembras preñadas tres días antes de parir y hasta los 7 días post-natal (PN7). Además de las ratas con DM, se evaluará el efecto del probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG administrado en el agua de bebida a la rata madre desde el día PN8-PN22, con el fin de revertir los efectos de los antibióticos. Las observaciones se realizarán en las crías de estas madres, y se compararán con crías de madres sin tratamientos. Hemos observado que estas intervenciones no afectan la ganancia

de peso en ningún grupo experimental. Tampoco se afecta el bienestar general animal. Para evaluar la expresión de miRNA122a se empleará QRT-PCR, con sondas TaqMan. Mediante esta técnica cuantificaremos a miRNA122a, para así evaluar si este marcador molecular se ve afectado por los cambios tempranos en microbiota intestinal. Así, se podrá establecer si la exposición a antibióticos en etapas tempranas de la vida afecta la expresión de miRNA's relacionados con la función barrera intestinal.

**Area de la Farmacología:** Farmacología gastrointestinal  
**Dirección de Correo:** [francescazm94@gmail.com](mailto:francescazm94@gmail.com)  
**Agradecimientos:** FONDECYT #1140776  
**Socio Patrocinante:** Javier A. Bravo

**74.- ASPIRINA LIBERADORA DE OXIDO NITRICO AUMENTA LA SUSCEPTIBILIDAD DE BIOFILMS DE CANDIDA ALBICANS RESISTENTES A FLUCONAZOLASPIRINA LIBERADORA DE OXIDO NITRICO AUMENTA LA SUSCEPTIBILIDAD DE BIOFILMS DE CANDIDA ALBICANS RESISTENTES A FLUCONAZOL.** Nitric oxide releasing aspirin increases susceptibility of biofilms of *C. albicans* resistant to fluconazole.

**Suárez, N.1;** Parodi, D.1; Delgadillo, D.1; Jara-Sandoval, J.1; Fernández-Ramires, R.2; Urzúa, B.3; Molina-Berríos, A.1

1 Laboratorio de Farmacología, Instituto de Investigación en Ciencias Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad de Chile. 2 Departamento de Patología y Medicina Oral, Facultad de Odontología, Universidad de Chile. 3 Laboratorio de Bioquímica Oral, Instituto de Investigación en Ciencias Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

La capacidad de *C. albicans* de formar biofilms se asocia fuertemente al desarrollo de estomatitis protésica y además actúa como mecanismo de resistencia a antifúngicos. Al respecto, se ha descrito que los biofilms pueden llegar a ser hasta 100 veces más resistentes a los antifúngicos de la familia de los azoles en comparación a las células planctónicas. La aspirina liberadora de óxido nítrico (NO-ASA) posee actividad antibiofilm, mecanismo que se relacionaría con la inhibición de síntesis de prostaglandina E2 en el hongo. En este estudio se evaluó si NO-ASA es capaz de sensibilizar a biofilms resistentes a fluconazol. Metodología: para este estudio se ensayaron 5 aislados clínicos de pacientes con estomatitis protésica (Clínica Odontológica, Facultad de Odontología, Universidad de Chile) y 2 cepas de referencia (ATCC 90020 y 10231). Luego de la obtención de un cultivo estandarizado de *C. albicans* (0,5 McFarland), los biofilms fueron desarrollados en placas de 96 pocillos a 37°C (RPMI 1640, SFB 10%) en ausencia y presencia de los fármacos durante 24 y 48 horas. La viabilidad de los biofilms fue evaluada a través del método de reducción de XTT y se obtuvo el IC50 para fluconazol en ausencia y presencia de NO-ASA. La estructura de los biofilms fue analizada a través de microscopía electrónica de barrido. Resultados: El pre-tratamiento con NO-ASA disminuyó el IC50 observado para fluconazol en los biofilms en las cepas ensayadas. De manera similar, la estructura de los biofilms fue afectada en mayor medida por fluconazol después del pretratamiento con NO-ASA. Conclusión: NO-ASA a través de su efecto antibiofilm potencia el efecto de fluconazol en cepas resistentes.

**Area de la Farmacología:** Farmacología Odontológica

**Dirección de Correo:** [Nicole.suarez@ug.uchile.cl](mailto:Nicole.suarez@ug.uchile.cl)

**Agradecimientos:** Proyecto FONDECYT de iniciación n°11140227 (CONICYT), UINICIA-2014-82383 y URED-2014-007 de la Vicerrectoría de Investigación, Universidad de Chile. Las cepas de *Candida spp.* fueron cordialmente donadas por la Dra. Ximena Lee y Profesora Leyla Gómez, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

**Socio Patrocinante:** Alfredo Molina Berríos

**75.- EFECTO DEL HÍGADO GRASO EN LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE HEPÁTICA EN RATONES HEMBRAS.** Effect of fatty liver on the hepatic antioxidant capacity in female mice.

**López-Ortega, A.A.**<sup>1</sup>; Flores, C.A.<sup>1</sup>; Aranguren, A.J.<sup>1</sup>; Plaza, M.A.<sup>2</sup>; Murillo, M.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad Investigación Cs Funcionales Dr. H. Moussatché, Decanato de Ciencias Veterinarias, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Barquisimeto, Venezuela. <sup>2</sup> Departamento Farmacología y Fisiología, Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza, España.

En el estrés oxidativo (EO) el equilibrio redox tisular se dirige hacia un estado más oxidado, que desencadenará adaptaciones funcionales y la célula tendrá una compleja respuesta homeostática orientada a recuperar la normalidad redox. El organismo posee sistemas antioxidantes que aminoran los efectos dañinos del EO. El objetivo de este estudio fue determinar la respuesta antioxidante hepática en el hígado graso (HG) experimental inducido por DL-etionina (7,5 mg/20 g peso corporal) seguido de un ayuno de 48 horas. Se utilizaron 20 ratones hembras NMRI adultas provenientes del Bioterio Central-UCLA. El HG se evaluó mediante histología y cuantificación de los triglicéridos hepáticos. La actividad de las enzimas superóxido dismutasa citosólica (SODc) y mitocondrial (SODm), glutatión peroxidasa (GPx) y la concentración de glutatión (GSH), se determinó en el hígado mediante kits comerciales. Los resultados se expresaron como la media±ES; la significación estadística se obtuvo mediante la prueba “t” de Student. La histopatología mostró metamorfosis grasa hepática severa, concordante con la elevada concentración de triglicéridos hepáticos (0,18±0,02 a 0,86±0,12 mg/mg proteínas; P<0,001). La inducción de HG produjo un descenso de la SODc (38,59±2,88 a 6,35±0,53 U/mg proteínas; P<0,001), de la SODm (1,90±0,21 a 0,72±0,23 U/mg proteínas; P<0,01) y de la GPx (17,72±2,34 a 14,14±2,17 nmoles/min/mg proteínas; P<0,05). Por el contrario, aumentó el GSH (34,94±5,34 a 45,02±3,07 umoles/L/mg proteínas; P<0,05). Se concluye que en el HG inducido por etionina en ratones hembras hay una disminución de la actividad hepática de las enzimas SODc, SODm y GPx. Esta alteración en la respuesta antioxidante hepática disminuiría su función neutralizadora de radicales libres provocando un estado de EO hepático observado previamente en nuestro laboratorio en este modelo experimental (Proyecto 011-VE-2012).

**Area de la Farmacología:** Fisiología

**Dirección de Correo:** [alopez@ucla.edu.ve](mailto:alopez@ucla.edu.ve)

**76.- DIFERENCIAS ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS Y PLAMÁTICOS DE MIRNA DE CONTROLES Y PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.** Differential miRNA expression levels between plasma and serum from control and acute myocardial infarction patients.

**Hermenegildo, C.1,2;** Mompeón, A.1,2; Januario, T.3; Vidal-Gómez, X.2; Pujol, M.4; Pérez-Cremades, D.1,2; García-Blas, S.2,5; Ortega, L.4; Sanchís, J.2,5; Dantas, AP.3; Novella, S.1,2

<sup>1</sup> Dep. Physiology, University of Valencia. <sup>2</sup> INCLIVA Biomedical Research Institute, Valencia. <sup>3</sup> Ins. Clínic del Tòrax and IDIBAPS, Barcelona. <sup>4</sup> Hospital Clínic de Barcelona. <sup>5</sup> Hospital Clínic de Valencia and Univ. Valencia, Spain.

Objective: MicroRNAs (miRNA) regulate post-transcriptional gene expression via suppression of specific target mRNAs. Being easily accessible and given their stability in the blood, miRNAs in plasma and serum have been suggested as diagnostic and/or prognostic biomarkers in cardiovascular diseases. Previous reports have suggested that circulating miRNA concentration may be affected by blood sample preparation method. The aim of this study is to compare the expression of several miRNAs that have been associated with acute myocardial infarction (AMI), between plasma and serum from healthy control individuals and Non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) patients. Design and method: Plasma and corresponding serum samples were collected by centrifugation of whole blood from 20 healthy control individuals and 40 NSTEMI patients. Purification of circulating miRNA from total serum or plasma from the same donors was performed with the miRCURY RNA Isolation Kit – Biofluids. Taqman miRNA assays were used to assess the expression of individual miRNAs. Relative quantification was performed using QuantStudio Software. Values were normalized to the expression of the endogenous RNU6 and miR-484 to calculate  $\Delta Ct$  values. Results: Variability in the levels of endogenous controls RNU6 and miR-484 was higher among plasma samples than the corresponding serum samples. We measured the expression of certain miRNAs that had been suggested as potential predictive biomarkers for AMI. Between them, miR-26a and miR-133a showed the same pattern expression in plasma and serum, whereas miR-92a and miR-21 showed opposite pattern expression. Conclusion: Our results suggest that plasma and serum exhibit differences on the measurement of miRNA expression. These results highlight the importance of standardization of methods to ensure accurate quantitation and further develop circulating miRNA based biomarker.

**Area de la Farmacología:** Farmacología cardiovascular

**Dirección de Correo:** [carlos.hermenegildo@uv.es](mailto:carlos.hermenegildo@uv.es)

**Agradecimientos:** This work was supported by Spanish Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III - FEDER-ERDF (grants FIS PI13/00617, PI16/00229, FIS PI16/00091 and RD12/0042/0052). A.M. is a “Formación de Profesorado Universitario” fellow (grant number FPU13/02235 Spanish Ministerio de Educación, Cultura y Deporte).

**77.- REGULATORY PATHWAYS ASSOCIATED TO miRNA-mRNA PROFILE IN ESTRADIOL-TREATED HUMAN ENDOTHELIAL CELLS.**

**Hermenegildo, C.1.** Pérez-Cremades, D.1, Vidal-Gómez, X.1, Mompeón, A.1, Dantas, A.P.2, Novella, S.1

1Dep. Physiology, Univ. València and INCLIVA Biomedical Research Institute, València, Spain, 2IDIBAPS and Ins. Clinic Torax, Barcelona, Spain.

**Objective.** Estrogens play an important role in the regulation of endothelial function. MicroRNA (miRNA) are small non-coding RNA that modulate post-transcriptional expression of their target messenger RNA (mRNA). The objective of this study was to determine the role of estradiol (E2)-regulated miRNA in important vascular pathways through identifying specific miRNA-mRNA associations in cultured human umbilical vein endothelial cells (HUVEC).

**Design and Method.** HUVEC were exposed to E2 (1 nmol/l) for 24 hours and miRNA were isolated by miRNeasy Mini Kit. miRNA expression was performed with GeneChip miRNA 4.0 Array (Affymetrix) and validated by qRT-PCR. miRNA-mRNA interactions were assembled using our previous mRNA microarray data of HUVEC treated with E2 in the same conditions (PLoS One. 2009; 4: e8242). miRNA-mRNA pairings and their associated canonical pathways were determined using Ingenuity Pathway Analysis software.

**Results.** 114 miRNA were significantly modified after E2 exposition: 70 up-regulated and 44 down-regulated. Fold changes of E2-regulated miRNA range from -1,76 to 2,02. Most significantly expressed miRNA obtained (miR-30b-p, miR-487a-5p, miR-4710, miR-501-3p, miR-378h and miR-1244) were validated by qRT-PCR. Bioinformatic analysis determined specific miRNA-mRNA interactions: 81 miRNA with 1599 mRNA targets. miRNA-mRNA pairings with an inversely correlated expression were selected. After applying these settings, we obtained 73 miRNA targeting 698 mRNA: 47 miRNA were up-regulated (with a total of 474 mRNA targets) and 26 were down-regulated (with a total of 224 mRNA targets). Data analysis revealed significant canonical pathways important for endothelial function such as ERK/MAPK signalling, integrin signalling and actin cytoskeleton signalling.

**Conclusions.** This study identifies global miRNA-mRNA pairings obtained by integrative microarray analysis and establishes new biological processes by which estradiol could regulate vascular function.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular

**Dirección de Correo:** carlos.hermenegildo@uv.es

**Agradecimientos:** Spanish Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III - FEDER-ERDF (grants FIS P113/00617, P116/00229 and RD12/0042/0052). A.M. is a "Formación de Profesorado Universitario" fellow (grant number FPU13/02235 Spanish Ministerio de Educación, Cultura y Deporte).

**78.- REPROGRAMACIÓN NEONATAL CON HORMONAS SEXUALES MODULA LA EXPRESIÓN DEL mRNA DEL RECEPTOR DE GHRELINA EN ÁREA TEGMENTAL VENTRAL DE RATAS SPRAGUE-DAWLEY ADULTAS.**

Neonatal reprogramming with sexual hormones modulate the expression of ghrelin receptor mRNA in the ventral tegmental area of adult Sprague-Dawley rats.

**Delgado, N.;** Martínez, J.; Sotomayor-Zárate, R.

Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología, Centro de Neurobiología y Plasticidad Cerebral, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

La reprogramación neonatal con hormonas sexuales al día postnatal (PND)-1 produce alteraciones perdurables a largo plazo sobre circuitos cerebrales relacionados con motivación y locomoción. Por ejemplo, la exposición neonatal a Estradiol-Valerato (EV) y Testosterona-Propionato (TP) aumenta el contenido de dopamina en Sustancia Negra y Área Tegmental Ventral (VTA) siendo este aumento producido por una mayor expresión de tirosina hidroxilasa, mientras que la administración neonatal de Dihidrotestosterona (DHT), un andrógeno no aromatizable, no genera los efectos observados con la administración neonatal de EV y TP.

Por otro lado, se ha demostrado que la ghrelina, una hormona peptídica sintetizada en el estómago y que regula el estado energético y la liberación de la hormona del crecimiento, incrementa el consumo de drogas de abuso, mientras que antagonistas de su receptor (GHSR-1a) localizado en el Circuito de la Recompensa, disminuyen su consumo. Además, se ha observado que los niveles circulantes de ghrelina presentan diferencias sexuales, sugiriendo que su expresión puede ser modulada por hormonas sexuales.

El propósito de este estudio es evaluar mediante RT-qPCR si la reprogramación neonatal con EV (0,1mg/50µL s.c.), TP (1mg/50µL s.c.), DHT (1mg/50µL s.c.) o aceite de sésamo (50µL s.c.) afecta la expresión del mRNA de GHSR-1a en VTA de ratas de ambos sexos al PND-60. Los resultados indican que la administración neonatal de EV disminuye significativamente la expresión del GHSR-1a en hembras, y TP y DHT en machos. Estos resultados podrían sugerir que la exposición neonatal a hormonas sexuales con actividad estrogénica en hembras y androgénica en machos modifica el sistema de ghrelina, desfavoreciendo a largo plazo la neurotransmisión dopaminérgica que llevaría a disminuir la liberación de dopamina, requiriéndose otros estudios para demostrarlo.

**Área de la Farmacología:** Neurofarmacología.

**Dirección de Correo:** ramon.sotomayor@uv.cl

**Agradecimientos:** Financiamiento otorgado por Proyecto FONDECYT N° 116-0398.

**Socio Patrocinante:** Dr. Ramón Sotomayor-Zárate.

**79.- DETERMINACIÓN DE FENOLES, FLAVONOIDES TOTALES Y CAPACIDAD ANTIOXIDANTE DE EXTRACTOS DE SEMILLA Y TEGUMENTO DE *PERSEA AMERICANA* MILL. CV. HASS, OBTENIDOS POR MICROONDAS Y SOXHLET.** Determination of total phenols, flavonoids and antioxidant capacity of extracts of seed and integument of *Persea americana* Mill. Cv. Hass, obtained by microwave and Soxhlet.

**Figuroa, V.;** Garrido, G.

Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Universidad Católica del Norte, Av. Angamos 0610, Antofagasta.

En el procesamiento industrial de la fruta del aguacate solo se utiliza la pulpa, resultando en miles de toneladas de semillas como subproducto de desecho. Estos productos representan una fuente potencial de moléculas con aplicaciones en las industrias alimentaria, farmacéutica y cosmética.

En este trabajo se demuestra la presencia de fenoles (método de Folin-Ciocalteu y Fast Blue) y flavonoides totales (método de cloruro de aluminio), así como la capacidad antioxidante (DPPH, CUPRAC, ABTS y FRAP) de extractos etanólicos de semilla y tegumento de *Persea americana* Mill. cv Hass los cuales fueron obtenidos mediante los métodos de extracción asistida por microondas y Soxhlet.

Los extractos de tegumento obtenidos por microondas exhibieron una cantidad de fenoles totales de 683,6 mg<sub>EAG</sub>/100g<sub>ES</sub>, extractos de semilla obtenidos por microondas de 879,3 mg<sub>EAG</sub>/100g<sub>ES</sub> y extractos de semilla obtenidos por Soxhlet de 231,1 mg<sub>EAG</sub>/100g<sub>ES</sub>. Además, se determinó la capacidad antioxidante se calculó la concentración a la cual los extractos demostraron el 50% de inhibición sobre los diferentes radicales e iones (EC<sub>50</sub>), arrojando mayores resultados en las muestras obtenidas mediante microondas.

En este trabajo se demuestra que los extractos obtenidos exhiben capacidad antioxidante, por lo tanto, explotar el contenido fitoquímico de estos residuos puede conducir a nuevos productos con valor agregado.

**Área de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales.

**Dirección de Correo:** [vianka.figuroa.matamoros@gmail.com](mailto:vianka.figuroa.matamoros@gmail.com)

**Agradecimientos:** Financiado por Proyecto FONDECYT N°1130601.

**Socio Patrocinante:** Gabino Garrido Garrido

**80.- PACIENTES PORTADORES DE LA VARIANTE POLIMÓRFICA DE *GGCx* (rs11676382, G carriers) Y SU INCIDENCIA EN EL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIVITAMÍNICOS Y SU INCIDENCIA EN EL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIVITAMÍNICOS K.** Carrier's patients of polymorphic variant of *GGCx* (rs11676382, G carriers) and his incidence in the treatment with antivitamin K drugs.

**Verón, G.<sup>1</sup>,** Roco, A.<sup>1</sup>, Suarez, M.<sup>1</sup>, Nieto, E.<sup>2</sup>, Canepa, A.<sup>2</sup>, Cruz, D.<sup>2</sup>, Gallardo, H.<sup>3</sup>, Quiñones, L.<sup>1</sup>

1 Laboratorio Carcinogénesis Química y Farmacogenética, Programa Farmacología Molecular y Clínica ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. 2 Policlínico Tratamiento Anticoagulante, Hospital San Juan de Dios, Servicio de Salud Metropolitano Occidente. 3Departamento de Coordinación Red Asistencial, Servicio de Salud Metropolitano Occidente.

Antecedentes: Los antivitaminicos K son fármacos empleados en el tratamiento anticoagulante oral (TACO), cuyo mecanismo de acción se basa en interrumpir el ciclo de la vitamina K y en consecuencia se previene la activación de la cascada de la coagulación. Hoy en día se conoce que las variantes polimórficas de los genes *VKORC1* (-1693G>A) y *CYP2C9* (alelos \*2 y \*3), son las más influyentes en el ajuste de dosis de antivitaminicos K. Sin embargo, la acción de la Gamma Glutamil Carboxilasa, codificada por el gen *GGCx*, es la encargada de catalizar la activación de estos factores de coagulación. La variante polimórfica de *GGCx* (rs11676382) ha sido determinada como un factor menor en el ajuste de dosis de antivitaminicos K, lo cual nos inspiró a profundizar más en esta variante polimórfica. Objetivo general: "Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas de la variante polimórfica de *GGCx* (rs11676382, c.2084+45G>C), relacionándolas con cambios en el tratamiento anticoagulante oral". Metodología: Se obtuvieron muestras de sangre a partir de pacientes reclutados desde el Servicio de Salud Metropolitano Occidente; a partir de las cuales se extrajo DNA a partir de un kit; y se realizó un análisis de PCR en tiempo real con metodología de sondas *TaqMan*. Resultados: Los resultados se basan en el análisis de 80 muestras obtenidas de pacientes reclutados desde el Servicio de Salud Metropolitano Occidente, luego de genotipificarlos nos encontramos con que 3 de los pacientes reclutados son heterocigotos (con una frecuencia alélica del alelo G de 0,0375, frecuencia alélica similar a la de población sudamericana), relacionado a estos individuos con requerimientos de dosis reducida de antivitaminicos K para aquellos individuos portadores del alelo G (G carriers).

**Área de la farmacología:** Farmacología cardiovascular

**Dirección de Correo:** [gaboveronespinoza@gmail.com](mailto:gaboveronespinoza@gmail.com)

**Socio patrocinante:** Ángela Roco Arriagada.

**81.- EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN NEONATAL DE ESTRADIOL VALERATO SOBRE EL CONSUMO VOLUNTARIO DE ALCOHOL EN RATAS SPRAGUE-DAWLEY ADOLESCENTES: EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DEL SISTEMA OPIOIDÉRGICO ENDÓGENO.** Effects of neonatal estradiol valerate administration on voluntary ethanol consumption in adolescent Sprague-Dawley rats: Pharmacologic evaluation of the Endogenous Opioidergic System.

**Rosas-Escobar, D.;** Delgado, N.; Martínez, J.; Sotomayor-Zárate, R.

Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología, Centro de Neurobiología y Plasticidad Cerebral, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso.

La reprogramación neonatal inducida por hormonas sexuales produce efectos a largo plazo en órganos reproductivos y no reproductivos, como el cerebro. Recientemente nuestro laboratorio demostró que la administración neonatal de estradiol valerato (EV) aumenta el contenido de Dopamina (DA) en Sustancia Nigra y Área Tegmental Ventral (VTA). Conductualmente, hemos observado que este modelo de reprogramación neonatal con EV aumenta del consumo voluntario de etanol y los efectos farmacológicos de morfina.

El objetivo de este trabajo fue estudiar si el aumento del consumo de etanol observado en ratas EV es dependiente de la activación del sistema opioidérgico endógeno. Para responder esta interrogante estudiamos si la administración de Naloxona

(antagonista mu opioide) reduce el consumo de etanol usando el paradigma de libre elección entre dos botellas. Durante las primeras 2 hr de acceso a este paradigma el consumo promedio de etanol fue de  $1,12 \pm 0,15$  g/kg/120min en hembras y  $0,94 \pm 0,05$  g/kg/120min en machos durante 3 sesiones. En las siguientes 3 sesiones, en cada una de ellas al comenzar el periodo de 2 hr se inyectó solución salina (1 mL/kg s.c.), observándose un consumo promedio de  $1,36 \pm 0,05$  g/kg/120min en hembras y  $1,37 \pm 0,20$  g/kg/120min en machos. Finalmente, en las siguientes 3 sesiones, en cada una de ellas al comenzar el periodo de 2 hr se inyectó Naloxona (2 mg/kg s.c), observándose una disminución significativa en el consumo de etanol (Hembras:  $0,66 \pm 0,10$  g/kg/120min; Machos:  $0,62 \pm 0,13$  g/kg/120min).

Éstos resultados indican que nuestro el consumo de etanol en ratas reprogramadas con EV es sensible a la modulación del sistema opioidérgico endógeno. Adicionalmente se estudiará la expresión del receptor mu opioide en VTA.

**Área de la Farmacología:** Neurofarmacología

**Dirección de Correo:** [ramon.sotomayor@uv.cl](mailto:ramon.sotomayor@uv.cl)

**Agradecimientos:** Financiamiento otorgado por Proyecto FONDECYT N° 116-0398.

**Socio Patrocinante:** Dr. Ramón Sotomayor-Zárate.

**82.- EFECTOS DE LA REPROGRAMACIÓN NEONATAL CON HORMONAS SEXUALES SOBRE LA EXPRESIÓN DEL TRANSPORTADOR DE DOPAMINA EN VÍAS MESOLÍMBICA Y NIGROESTRIATAL DE RATAS ADULTAS.** Effects of neonatal reprogramming with sex hormones on the expression of dopamine transporter in mesolimbic and nigrostriatal pathways of adult rats.

**Selva, M.,** Martínez, J., Sotomayor-Zárate, R.

Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología, Centro de Neurobiología y Plasticidad Cerebral, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso.

La reprogramación neonatal con hormonas sexuales produce cambios funcionales a largo plazo en el cerebro. Se ha descrito que la administración neonatal de estradiol valerato (EV) aumenta el contenido de dopamina (DA) en Sustancia Nigra-Área Tegmental Ventral (SN-VTA), en Núcleo Accumbens (NAcc) y en Cuerpo Estriado (CE) de ratas adultas. Este aumento de DA se asocia a un aumento de la inmunoreactividad para tirosina hidroxilasa en SN-VTA. Sin embargo, los efectos de la reprogramación neonatal con hormonas sexuales sobre la expresión del transportador de DA (DAT). En este trabajo evaluamos el efecto de la administración neonatal de EV (0,1 mg/50uL), Testosterona Propionato (TP, 1 mg/50uL) o Dihidrotestosterona (DHT, 1 mg/50uL) sobre la expresión de DAT en SN, VTA, CE y NAcc de ratas adultas mediante inmunoblot y RT-qPCR. Los resultados demuestran en hembras tratadas con EV una disminución del mRNA de DAT en SN-VTA y un aumento en VTA de ratas DHT. Respecto a los niveles de proteína, se observó que DAT glicosilado (glyco-DAT) disminuyó en CE-NAcc en ratas EV, TP y DHT. Respecto a DAT no glicosilado (non-glyco-DAT) disminuyó la expresión sólo en CE. En machos tratados con EV y DHT hay un aumento del mRNA de DAT en SN y una disminución en la expresión en VTA de ratas TP-DHT. Respecto a los niveles de proteína, machos tratados con EV se evidencia una disminución de glyco-DAT en NAcc.

Estos resultados demuestran que la exposición neonatal a hormonas sexuales modifica la expresión DAT diferencialmente en los principales núcleos del sistema mesolímbico. Son necesarios estudios posteriores para determinar la funcionalidad de los cambios en los niveles de esta proteína.

**Área de la farmacología:** Neurofarmacología

**Dirección de Correo:** [ramon.sotomayor@uv.cl](mailto:ramon.sotomayor@uv.cl)

**Agradecimientos:** Financiamiento otorgado por Proyecto FONDECYT N° 116-0398.

**Socio Patrocinante:** Dr. Ramón Sotomayor-Zárate.

**83.- LA PROGRAMACIÓN NEONATAL CON ESTRADIOL AUMENTA LOS EFECTOS NEUROQUÍMICOS Y RECOMPENSANTES INDUCIDOS POR MORFINA EN RATAS ADULTAS.** Neonatal programming with estradiol increases the neurochemical and rewarding effects induced by morphine in adult rats.

**Velásquez, V.;** Sotomayor-Zárate, R.

Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología, Centro de Neurobiología y Plasticidad Cerebral, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso.

Se ha demostrado que la reprogramación neonatal con hormonas sexuales produce cambios funcionales a largo plazo en diversos tejidos, entre ellos el cerebro. Por ejemplo, la exposición neonatal a estradiol valerato (EV) aumenta el contenido de catecolaminas en circuitos cerebrales relacionados con la recompensa y locomoción. Por otro lado, las hormonas sexuales han demostrado que pueden aumentar la expresión del receptor mu-opioide y de beta-endorfinas. El objetivo de este trabajo fue evaluar la conducta de preferencia de lugar condicionado (CPP) y la liberación de dopamina (DA) en núcleo accumbens (NAcc) inducidas por morfina en ratas adultas expuestas durante el primer día de vida postnatal (PND) a aceite de sésamo (50 µL s.c.) o EV (0.1 mg/50µL s.c.). El protocolo de CPP se realizó desde el PND-56 con una duración de 5 días e inyectando durante el condicionamiento morfina (3 mg/kg s.c.) o salino (1 mL/Kg s.c.). Los estudios de microdialisis se realizaron al PND-60, midiendo la liberación de DA basal y estimulada por morfina (5 mg/kg i.v.) en NAcc. Los resultados muestran que la preferencia de lugar inducida por morfina es significativamente mayor a la producida por salino. Además, en animales tratados con EV la preferencia de lugar inducida por morfina fue mayor a la observada en animales control. Coherentemente con estos resultados, se observó una mayor liberación de DA en NAcc en las ratas EV respecto a ratas control.

Estos resultados demuestran que la administración neonatal de EV aumenta los efectos farmacológicos de morfina, posiblemente a través de una mayor expresión de receptores mu-opioides en interneuronas GABAérgicas del área tegmental ventral. Para probar esta hipótesis, se realizarán experimentos de QPCR e inmunoblots.

**Área de la Farmacología:** Neurofarmacología.

**Dirección de Correo:** [ramon.sotomayor@uv.cl](mailto:ramon.sotomayor@uv.cl)

**Agradecimientos:** Financiamiento otorgado por Proyecto FONDECYT N° 116-0398.

**Socio Patrocinante:** Dr. Ramón Sotomayor-Zárate.

**84.- LA RESOLVINA E1 PREVIENE LA ADHESIÓN DE SMC SOBRE FIBROBLASTOS CARDIACOS ESTIMULADOS CON LPS.** Resolvin E1 prevents spleen mononuclear cells adhesion on LPS-stimulated cardiac fibroblast

**Ramírez Saavedra, N.;** Vivar Sánchez, R.; Díaz-Araya, G.

Laboratorio de Farmacología Molecular, Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica y centro FONDAP ACCDIS, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile; Santiago, Chile.

Introducción: Los fibroblastos cardiacos (FC) actúan como células centinelas del corazón, y responden a LPS, desencadenando una fuerte respuesta inflamatoria, caracterizada por la expresión de ICAM-1 y VCAM-1, que permiten el reclutamiento de linfocitos. La Resolvina E1 es un mediador pro-resolutivo con propiedades antiinflamatorias, provocando el cese del reclutamiento linfocitos; sin embargo, en FC no existe evidencia de su actividad antiinflamatoria. Objetivo: Demostrar que en FC la RvE1 disminuye los niveles de ICAM-1, VCAM-1 y la adhesión de células mononucleares derivadas de bazo SMC inducidos por LPS. Materiales y métodos: FC de ratas neonatas fueron privadas de suero por 24 horas y posteriormente estimuladas con RvE1 y/o LPS. La viabilidad y proliferación se cuantificaron por AlamarBlue® y conteo celular. Los niveles de ICAM-1 y VCAM-1 se cuantificaron por IWB. La adhesión de SMC a FC se determinó por microscopía. La Isquemia/Reperusión (I/R) fue medida por conteo celular. Resultados: La RvE1 no afectó la viabilidad celular ni los niveles de expresión de ICAM-1 y VCAM-1. Sin embargo, en FC estimulados con LPS la RvE1 disminuyó los niveles de expresión de ICAM-1 y VCAM-1 inducidos por LPS, lo que concuerda con la disminución de la adhesión de SMC inducida por LPS. Por otra parte, la proliferación celular se vio disminuida en presencia de RvE1, mientras que las RvE1 no protegió de la muerte inducida por I/Rs. Conclusión: La RvE1 disminuyó los niveles de ICAM-1 y VCAM-1 frente a un estímulo pro-inflamatorio como LPS, y como consecuentemente la adhesión de SMC a FC.

**Dirección de Correo:** [ninoska.vrs@gmail.com](mailto:ninoska.vrs@gmail.com)

**Agradecimiento:** FONDECYT 1170425

**Socio Patrocinante:** Guillermo Díaz Araya

**85.- SEROTONINA REGULA LA EXPRESIÓN DE OREXINA A TRAVÉS DE SU RECEPTOR 5-HT<sub>1A</sub> POR REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN FOXA2, EN CULTIVO PRIMARIO DE HIPOTÁLAMO.**

**Reyes, C.<sup>1,2</sup>**, Cossio, M.<sup>1,2</sup>, Ibarra, R.<sup>2,3</sup>, Arriagada, G.<sup>2,3</sup>, Moya, P.R.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Neurogenética, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso. <sup>2</sup>Laboratorio de Virología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Andrés Bello. <sup>3</sup>Núcleo Milenio Enfermedades neuropsiquiátricas NuMIND.

Introducción: Se ha descrito que el sistema serotoninérgico (5-HT) y el sistema Orexigénico (ORX) pueden regular comportamientos como el sueño/vigilia y la ingesta de alimentos. 5-HT puede regular la actividad de las neuronas ORX a través del receptor 5-HT<sub>1A</sub> (5-HT<sub>1AR</sub>). El 5-HT<sub>1AR</sub>, es un receptor acoplado a proteína G<sub>i/o</sub> que puede activar diversos segundos mensajeros, entre ellos Akt1.

Un sustrato relevante de Akt1 es el factor de transcripción Foxa2, el cual puede controlar al gen de ORX.

Métodos: En células de cultivo primario de ratones (P1-P2) que fueron incubadas con 5-HT, R-8-OH-DPAT (agonista selectivo del 5-HT<sub>1AR</sub>) y WAY100135 (antagonista del 5-HT<sub>1AR</sub>). Se determinaron niveles del *propéptido* de ORX (RT-qPCR), niveles de ORXA (inmunofluorescencia) la translocación al núcleo de FOXA2 (Inmunofluorescencia) y de Akt fosforilado (inmunofluorescencia). Resultados: El *propéptido* de ORX disminuyó sus niveles de mRNA y de ORX-A en células tratadas con 5-HT y el agonista de 5-HT<sub>1A</sub> R-8-OH-DPAT (p<0,05), efecto que fue bloqueado con el uso de WAY100135. Este efecto fue evaluado a distintas concentraciones de 5-HT y R-8-OH-DPAT (50, 100 y 200 nM). Donde se observó una mayor disminución de los niveles de ORX-A a 100nM. Por otra parte, FOXA2 disminuyó sus niveles en el núcleo, (p<0,05) con un aumento concomitante en el citosol, cambios que fueron normalizados al tratamiento con WAY100135. Finalmente, los resultados anteriores se correlacionaron con un aumento de la fosforilación de Akt en células tratadas con R-8-OH-DPAT (p<0,05).

Conclusión: Se demuestra que 5-HT a través del 5-HT<sub>1AR</sub> puede disminuir los niveles de ORX, lo que se relaciona con una disminución de la translocación de FOXA2 al núcleo y un aumento de la fosforilación de Akt.

**Dirección de Correo:** pablo.moya@uv.cl

**Agradecimientos:** Fondecyt regular 1141272; NuMIND NC 130011

**86.- DETERMINACIÓN DE FENOLES, FLAVONOIDES TOTALES Y ACTIVIDAD ANTIRRADICALARIA DE SEMILLA DE *Olea europaea* VARIEDAD AZAPA MEDIANTE EXTRACCIÓN EN MICROONDAS Y SOXHLET.** Determination of total phenols, flavonoids and antiradical capacity of *Olea europaea* seed var. Azapa through microwave and Soxhlet extraction.

**Vega, C.,** Garrido, G.

Depto. de Ciencias Farmacéuticas, Universidad Católica del Norte, Antofagasta, Chile.

Los desechos de la industria de la oliva son un problema por los daños que pueden traer a los suelos perjudicando al medio ambiente, por esto es necesario buscar un uso biológico que impacte positivamente la salud. Durante los recientes años, el estrés oxidativo ha tomado gran importancia por el efecto negativo y las consecuencias que este puede traer al organismo, como el desarrollo de cáncer y diabetes. Para determinar los posibles beneficios de la semilla de oliva *Olea europaea* variedad Azapa se desarrollaron diferentes pruebas químicas, todas con un fundamento diferente. Las semillas fueron trituradas a un mínimo tamaño y secadas en un horno hasta peso constante. Luego se realizó, por los métodos de microondas y Soxhlet, una primera extracción con *n*-Hexano para obtener aceite. Posteriormente, este marco fue sometido a una segunda extracción con etanol en el caso de microondas, mientras que para Soxhlet se utilizó como solvente etanol y una mezcla de etanol-agua (1:1) para obtener compuestos fenólicos. Mediante la prueba de Folin-Ciocalteu se determinó que el extracto con una mayor cantidad de fenoles totales fue Soxhlet con etanol-agua para extractos y aceite. Mientras que por el método Fast-Blue la mayor cantidad de fenoles se obtuvieron en Soxhlet etanol-agua para extractos y

microondas para aceites. Para el método de cloruro de aluminio, los valores de flavonoides totales más altos fueron observados en microondas para extractos y para aceites Soxhlet etanol-agua. La capacidad antirradicalaria se estudió con diferentes métodos colorímetros, DPPH, ABTS, CUPRAC y FRAP, donde en todos ellos se presentó actividad antirradicalaria por parte de los extractos, otorgándole un valor agregado a la semilla, convirtiéndola en una fuente potencial de sustancias bioactivas con actividad farmacológica.

**Área de la Farmacología:** Farmacología de productos naturales.

**Dirección de Correo:** [carolinaa.vegaalvarado@gmail.com](mailto:carolinaa.vegaalvarado@gmail.com)

**Agradecimientos:** Proyecto FONDECYT N°1130601.

**Socio patrocinante:** Dr. QF Gabino Garrido G.

**87.- EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE GLICINA SENSIBLES AL ETANOL EN REGIONES CEREBRALES DEL SISTEMA DE RECOMPENSA.** Expression of ethanol-sensitive glycine receptors in brain regions of the reward system.

**Gallegos, S.;** Viveros, R.; Muñoz, B.; Aguayo, L.G.

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

Los receptores de glicina (GlyR) se expresan abundantemente en médula espinal y tronco encefálico. Sin embargo, actualmente se reconoce su presencia en regiones cerebrales supra-espinales, pero sus propiedades y funciones son ampliamente desconocidas. El sistema de recompensa es un circuito neuronal que participa en la codificación de estímulos recompensantes naturales y así como durante el consumo de drogas adictivas, como el etanol. Para iniciar la caracterización del rol del receptor de glicina en la regulación del sistema de recompensa y consecuentemente el consumo de etanol, es que analizamos tres regiones importantes del sistema, como área tegmental ventral (VTA), núcleo Accumbens (nAc) y corteza prefrontal (PFC).

En este estudio, analizamos mediante técnicas de inmunohistoquímica la presencia de transmisión glicinérgica en estas tres regiones utilizando un ratón transgénico que expresa la proteína GFP bajo control del promotor del transportador neuronal de glicina (GlyT<sub>2</sub>), por lo que es un marcador de neurona glicinérgica. Utilizando registros de patch camp en modalidad célula completa en rebanadas de cerebro de ratones C57BL/6J detectamos la presencia de actividad sináptica espontánea que fueron sensibles a estircina (4 μM). También, analizamos las corrientes activadas por aplicación de glicina a neuronas disociadas de estas tres regiones. Análisis de las curva concentración-respuesta mostro que el EC<sub>50</sub> fue distinto entre las tres regiones. Los receptores de glicina en neuronas del nAc y VTA, pero no en PFC, fueron sensibles a 100 mM etanol.

En conclusión, los GlyR en estas tres regiones mesolímbicas podrían ser importantes para la regulación del circuito de recompensa y las propiedades recompensantes de etanol.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Molecular

**Dirección de Correo:** [scarletgallegos@udec.cl](mailto:scarletgallegos@udec.cl)

**Agradecimientos:** Proyectos DPI 2014008 y NIH1R01AA025718

**Socio Patrocinante:** Luis Aguayo

**88.- FORMULACIONES BIOPOLIMÉRICAS SÓLIDAS MICROESTRUCTURADAS LIBRES DE COMPONENTES MAMÍFEROS PARA EL CULTIVO DE CÉLULAS MUSCULARES.** Formulation of solid microstructured biopolymers using non-mammalian components for culture of muscle cells.

**Orellana, N.E.<sup>1</sup>;** Avarias, K.A.<sup>1</sup>; Benavente, D.<sup>1</sup>; Ortiz, R.<sup>1</sup>, Sánchez, E.<sup>1</sup>; Brown, D.<sup>2</sup>; Acevedo, C.A.<sup>1</sup>

1 Laboratorio Ingeniería de Tejidos, Centro de Biotecnología, Universidad Técnica Federico Santa María. 2 Laboratorio de Biología de la Reproducción y del Desarrollo, Universidad de Valparaíso.

Diversos estudios desarrollados en los últimos años en el campo de la biotecnología han presentado novedosas formas de cultivar células sobre formulaciones sólidas. Una de ellas consiste en sembrar las células en materiales biopoliméricos microestructurados. La principal aplicación de estos nuevos aportes en materia de tecnología farmacéutica apunta a usos biomédicos como ingeniería de tejidos y producción de biocompuestos usando células inmovilizadas. Además, como alternativa al uso convencional de fuentes de origen animal, este estudio tiene como objetivo el desarrollo de matrices, usando biopolímeros no mamíferos (quitosano, gelatina de pez y alginato) que permitan el cultivo de células musculares, en conjunto con excipientes gelificantes y plastificantes. Para la fabricación de las formulaciones sólidas microestructuradas se usaron las técnicas de *freeze-drying*, *solvent casting* y *micropatterning*.

Se determinó la viabilidad de las células en las formulaciones sólidas microestructuradas usando el ensayo colorimétrico WST-1, y también se analizó la distribución de las células en las matrices mediante técnicas inmunohistoquímicas y de fluorescencia. Para la caracterización de las formulaciones se analizaron imágenes obtenidas con microscopio electrónico de barrido, obteniendo un recuento de microestructuras. Para las formulaciones obtenidas mediante *freeze-drying* se realizaron recuentos de microporos, y las obtenidas con solvent casting y micropatterning el diámetro de los microcanales.

Los resultados muestran que en las formulaciones son biocompatibles con el cultivo de células musculares y que además la microestructura mejora el cultivo mediante la orientación celular dentro de las formulaciones.

Este estudio surge como una propuesta a nuevas estrategias que permitan el cultivo y mantenimiento de células musculares aplicadas en el área de la biomedicina e ingeniería de tejidos.

**Área de la Farmacología:** Tecnología Farmacéutica.

**Correo Electrónico:** [nicol3.orellana@gmail.com](mailto:nicol3.orellana@gmail.com)

**Agradecimientos:** Proyecto FONDECYT 1160311.

**89.- ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD DE LA VIA DE NOTCH1 EN CELULAS ENDOTELIALES INFECTADAS CON TRYPANOSOMA CRUZI TRATADAS CON ESTATINAS.** Notch 1 pathway activity in endothelial cells infected with T. cruzi treated with statins.

**Rodriguez, E.1,** Guzmán-Rivera, D.1, Pesce, B.1, Lapier, M.1, Gonzalez-Herrera, F.1, Maya, J.D.1

1 Laboratorio de Bioquímica, Metabolismo y Resistencia a Fármacos. Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM). Programa de



Farmacología Molecular y Clínica. Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

La enfermedad de Chagas es una infección parasitaria crónica, causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*. Esta infección que es endémica en Latinoamérica afecta a aproximadamente a siete millones de personas y 30% de ellos presentarán manifestaciones cardiovasculares, como la Cardiopatía Chagásica Crónica (CCC). La vía de Notch, vía de señalización intracelular altamente conservada, presente en la etapa embrionaria del ser humano, participa en la proliferación y diferenciación de células endoteliales pluripotenciales, importantes para la neoangiogénesis. Se ha demostrado que la vía de Notch se activa en eventos isquémicos del miocardio, participando activamente en la revascularización del tejido afectado. Las estatinas, fármacos hipolipemiantes, tienen efectos inmunomoduladores en modelos *in vitro* de infección con *T. cruzi*, reduciendo las moléculas de adhesión endotelial, reduciendo así la respuesta inflamatoria. Además, se ha visto que las estatinas reducen el daño cardiovascular postinfarto a través de la activación de la vía de Notch. Dado que el compromiso cardíaco es la principal causa de muerte en pacientes chagásicos crónicos, se hace necesario buscar un tratamiento capaz de modificar la fisiopatología de la CCC. Considerando estos antecedentes, en este proyecto se quiere demostrar que las estatinas participan en la activación de la vía de Notch en un modelo de células endoteliales infectadas con *T. cruzi* y que mejoran la actividad del benznidazol en el tratamiento de la enfermedad de Chagas, a fin de proponer un potencial rol protector de las estatinas en el tratamiento de pacientes chagásicos crónicos. Los resultados demuestran que la simvastatina 500uM a un t= 12h es capaz de activar la vía de Notch 1 en el modelo utilizado tanto en células no infectadas como infectadas potenciando la actividad del benznidazol 20uM.

**Area de la Farmacología:** Farmacología cardiovascular  
**Correo Electrónico:** [infradis@hotmail.com](mailto:infradis@hotmail.com)

**90.- ESTUDIO IN SILICO SOBRE LOS NIVELES DE EXPRESIÓN INTRATUMORAL DE TYMS, DPYD Y GSTP1 ASOCIADOS CON MARCADORES INMUNES Y EL EFECTO EN LA SOBREVIDA DE PACIENTES CON CÁNCER DE COLON ETAPA III Y IV TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA.** *In silico* study on levels of intratumoral expression of TYMS, DPYD and GSTP1 associated with immune markers and survival of colorectal patients treated with chemotherapy.

**Cerpa, L.1,** Cayún, J.P.1, Sandoval, C.1, Cerro, R.1, Lavandero, A.1, Varela, N.1, Donoso, G.3, Colombo, A.3, Leal, J.2, Quiñones, L.1

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

**Introducción:** Diversos estudios han demostrado que variantes genéticas en enzimas metabolizadoras de fármacos, como TYMS, GSTP1, DPYD, pueden afectar su expresión y función, tanto en células tumorales como en normales. Sin embargo, el efecto en la supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal (CCR), no se encuentra bien definido. En este trabajo, analizamos la expresión

génica en conjunto con biomarcadores pronósticos conocidos, como la infiltración inmune y el estatus de KRAS y BRAF, con la supervivencia en pacientes tratados quimioterapéuticamente. **Metodología:** Se realizó un estudio *in silico* obteniendo datos públicos de expresión génica (RNAseq) a partir de la cohorte COAD de TCGA, seleccionando 115 pacientes con CCR (etapa III y IV). Se realizó un análisis univariado y multivariado de regresión de Cox para supervivencia a 5 años, mediante STATA 11.0. Considerando la expresión génica de TYMS, GSTP1, DPYD, KRAS y BRAF, y la de marcadores pronósticos inmunes: FOXP3, PTPRC, MAL, CD3E, CD3D, CD3G, PDCD1 y CD274, e incorporando variables clínicas. **Resultados:** El análisis multivariado indica que una baja expresión de TYMS y GSTP1 (HR=2,5, 95%IC=1.0–5.9, p<0,042 y HR=4,3, 95%IC=1,7–10,9, p<0,002, respectivamente), en conjunto con una alta expresión de KRAS y CD274 (HR=2,9, 95% IC=1,3–6,5, p<0,008 y HR=4,5, 95%IC=1,3–15,4, p<0,16, respectivamente) se asocian a una menor supervivencia. Adicionalmente, etapa IV de la enfermedad y la adición de quimioterapia post-operatoria (HR=2,5, 95%IC=1,4–5,6, p<0,21 y HR=0,3, 95%IC=0,1-0,6, p<0,001, respectivamente), muestran ser factores de riesgo y protección. **Conclusión:** Disminución de la expresión en TYMS y GSTP1, aumento de la expresión de KRAS y CD274, ausencia de quimioterapia post-operatoria y presencia de etapa IV se asocian con una disminución de la supervivencia en pacientes con CCR.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular  
**Correo Electrónico:** [leslie.cerpa@gmail.com](mailto:leslie.cerpa@gmail.com)

**Agradecimientos:** Trabajo financiado mediante fondos privados y en colaboración del Biobanco de Fluidos y Tejidos (BTUCH). Agradecimientos a TCGA Research Network (<http://www.cancergenome.nih.gov>) que proporcionó los datos y a cBioportal (<http://www.cbioportal.org>) que permitió descargarlos.

**Socio Patrocinante:** Luis A. Quiñones.

**91.- PRODUCTOS DE OXIDACIÓN DE ADUCTOS DE FLAVAN-3-OLEOS DERIVADOS DE PROANTOCIANIDINAS INHIBEN LAS PROPIEDADES FORMADORAS DE BIOPELICULAS DE BACTERIAS PATÓGENAS Y NO PATÓGENAS.** Oxidation products of proanthocyanidin-derived phenolic flavan-3-ol-adducts inhibit biofilm-forming properties of pathogen and non-pathogens bacteria.

**Pastene, E.1,** Torres, E.1,2, García, A.2, Zúñiga, F.1, Avello, M.1, Alarcón, J.3, Aranda, M.1., Contreras, D.4

1. Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, 2 Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, 3 Departamento de Ciencias Básicas, Universidad del Bío-Bío, 4. Centro de Biotecnología, Universidad de Concepción.

Las bacterias productoras de biofilm están asociadas con varias patologías infecciosas que causan gran preocupación para la salud. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la formación de biofilms para protección contra el medio ambiente hostil no es una propiedad exclusiva de microorganismos patógenos. Así, ciertas bacterias beneficiosas también poseen la capacidad de generar biofilms de alta estabilidad. Un ejemplo de esto son algunas cepas de *Lactobacillus*, que se utilizan comúnmente como probióticos. Por lo tanto, un reto importante es buscar agentes que regulen selectivamente el fenotipo en patógenos y no patógenos. En este

trabajo se prepararon aductos de flavan-3-oles desde proantocianidinas naturales como material de partida para la síntesis de nuevos productos de oxidación que pueden modular la formación de biofilm por *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter pylori* y *Staphylococcus aureus* o para promover la formación de biofilm en no patógenos como *Lactobacillus sp.* Los aductos semisintéticos se oxidaron a través de diferentes estrategias (enzimáticas y no enzimáticas). Los productos oxidados bioactivos se purificaron por métodos cromatográficos (MPLC, HPLC, CPC y TMB). El proceso de oxidación fue investigado por EPR y HPLC-ESI-MS / MS. Las propiedades inhibitorias de la biofilm se ensayaron utilizando cristal violeta y resazurina. Los aductos oxidados derivados pirogalol y resorcinol inhibieron la formación de biofilm de una manera concentración-dependiente, particularmente en bacterias patógenas. Interesantemente, *E. coli* K-12 (no patógena) parece no ser afectada por estos compuestos. Más aún, ellos promovieron la formación de biofilm en *Lactobacillus fermentum*. Por lo tanto, estos productos son un Hit y podrían ser el punto de partida para generar candidatos para ser usados como adyuvantes para evitar la producción de biofilm por bacterias patógenas.

**Area de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales  
**Correo Electrónico:** [edgar.pastene@gmail.com](mailto:edgar.pastene@gmail.com)  
**Agradecimientos:** Proyectos: Fondecyt 1150948; Fondecyt N° EQM 130209

## 92.- HIPERGLICEMIA INDUCE LA DIFERENCIACIÓN DEL FIBROBLASTO CARDIACO Y LA ACTIVACIÓN DE FOXO1.

Hypertglycemia induces cardiac fibroblast differentiation and FoxO1 activation.

**Reyes, C.1,2,** Valencia-Cárdenas, M.1,2, Palominos, C.1,3, Anfossi, R.2, Catalan, M.1, Vivar, R.1  
 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. 3.- Programa de Farmacología y Farmacogenética, IICO, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

La cardiomiopatía diabética se ha descrito como una afección cardíaca producida por la diabetes, dentro de las consecuencias de esta patología se encuentra el daño tisular cardíaco. Ante este daño los fibroblastos cardíacos (FC) se activan y diferencian a miofibroblastos para reparar el daño, pero como consecuencia, se pierde funcionalidad cardíaca. Faltan estudios que demuestren las consecuencias moleculares producidas por la hiperglicemia que den cuenta de la diferenciación del FC. Al respecto, FoxO1 aparece como un novedoso blanco molecular activado por hiperglicemia en la diferenciación del FC. En este estudio FC se incubaron en un medio con alta glucosa (30 mM) y se realizaron ensayos de diferenciación de FC, tales como proliferación por citometría de flujo, migración mediante Transwell y expresión de alfa-SMA y colágeno I mediante Inmunowesternblot (IWB). Además, se evaluó el efecto de la hiperglicemia sobre la actividad de FoxO1 y sus proteínas regulatorias AKT y ERK1/2 por IWB. Los resultados señalan que en condiciones de alta glucosa por 72h los FC disminuyeron su tasa de proliferación y migración. Junto con esto, hiperglicemia simulada aumentó la expresión de alfa-SMA y colágeno I a las 48h. Por otro lado, hiperglicemia simulada

disminuyó la fosforilación activadora de AKT y ERK1/2, y la inactivadora de FoxO1, diferencias que se apreciaron significativamente a las 2h. Como conclusión, podemos sugerir que la condición de hiperglicemia simulada induce la activación de FC, evidenciado por una menor proliferación y migración, y alta expresión de alfa-SMA y colágeno I. En paralelo, la incubación en alta glucosa promueve la activación de FoxO1 en FC, lo que lo posicionaría como un factor clave en la cardiomiopatía diabética y un probable blanco farmacológico.

**Area de la Farmacología:** Farmacología cardiovascular  
**Correo Electrónico:** [reyescontreras.cm@gmail.com](mailto:reyescontreras.cm@gmail.com)  
**Agradecimientos:** Proyecto FONDECYT Iniciación #11160531 Proyecto U-Inicia 2016.  
**Socio Patrocinante:** Raúl Vivar Sánchez

## 93.-PRODUCCIÓN Y PURIFICACIÓN DEL FACTOR NEUROTROFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF) EN BACTERIAS ESCHERICHIA COLI.

Production and purification of the Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in bacteria *Escherichia coli*.

**Zamponi, P.<sup>1,2</sup>,** Urrea, L.<sup>1,2</sup>; Neira, P.1; Gómez, C.<sup>2</sup>; Sánchez, O.<sup>1</sup>; Rojas, R.<sup>1</sup>

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

El Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) es una neurotrófica de gran interés por su participación en procesos de plasticidad sináptica y neurogénesis. Su deficiencia, influye en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson, enfermedad de Huntington, entre otras), convirtiéndolo en una molécula con gran potencial terapéutico. El objetivo del presente trabajo es obtener BDNF recombinante humano, con alto grado de pureza. Para su obtención se probaron distintas condiciones de expresión en bacterias *E. coli*, cepas SHuffle y BL21. El vector utilizado fue el plásmido pET-22b(+), en el cual se insertó el gen de BDNF humano en los sitios de clonaje NdeI y XhoI, incluyendo un tag de histidinas. Luego de transformar las bacterias con el vector, se prepararon cultivos con medio Luria-Bertani y se realizó la inducción de la proteína BDNF utilizando isopropil-β-D-1-tiogalactopiranosido (IPTG) 0,4 mM, probando distintas temperaturas (16º, 30º y 37ºC) y tiempos de agitación (4, 6 y 72 horas). La ruptura celular se realizó por sonicación y la visualización de las proteínas solubles e insolubles, se realizó mediante electroforesis en geles de poliacrilamida SDS-PAGE 15% y Western-Blot, utilizando un anticuerpo anti-histidina. Los resultados muestran una banda reforzada de 14 kDa aproximadamente, en ambas cepas, correspondiente al peso esperado del BDNF (14,676 kDa). Considerando que la proteína se expreso mayormente de forma insoluble en la cepa BL21, a partir de esta fracción, se establecieron las condiciones de purificación mediante cromatografía de afinidad de iones metálicos (IMAC). Finalmente se procedió a desnaturar y renaturalizar el BDNF obtenido, con el fin de obtenerlo en su forma nativa.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Molecular  
**Correo electrónico:** [piaazamponi@udec.cl](mailto:piaazamponi@udec.cl)  
**Agradecimientos:** Centro de Biotecnología y Biomedicina Spa.  
**Socio Patrocinante:** Romina Rojas Ponce

**94.- EFECTOS CARDIACOS Y VASCULARES DE LA EXPOSICIÓN A HIPOXIA HIPOBÁRICA INTERMITENTE: PAPEL DEL ESTRÉS OXIDATIVO.** Cardiac and vascular effects of intermittent hypobaric hypoxia exposure: role of oxidative.

**Aguilar, M.1**, González-Candia, A.1, Castillo, R.L.1, Herrera, E.A.1

1 Programa de Fisiopatología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Introducción: En Chile 55,000 trabajadores están expuestos a hipoxia hipobárica intermitente (HI). Sin embargo, existe escaso conocimiento acerca de la intermitencia prolongada. Método: Ratas Wistar adultas (n=24) separadas en 4 grupos: 4 ciclos (HIA), 12 ciclos (HIC) y sus controles normobáricos respectivos, 1 ciclo= 4días hipoxia (430 Torr~4,600m) x 4días normoxia. Determinamos las propiedades y función cardiaca (fracción de eyección, FE; fracción de acortamiento, FA) por ecocardiografía e histología, y función vascular por miografía de alambre. Además, se determinaron marcadores de estrés oxidativo (4 HNE) y actividad de enzimas antioxidantes (SOD y GSH-Px). Resultados: La FE aumentó 23% al final del primer ciclo y 8% al final del cuarto ciclo. La FA aumento 10% en HIA. En HIC no se observaron diferencias en FE y FA, pero si un aumento de frecuencia cardiaca. Las arterias femorales HIA presentaron un aumento de 12% en respuesta a K+ y 44% en respuesta a fenilefrina, mientras que la vasodilatación por metacolina disminuyó 26%. En HIC, la vasoconstricción con K+ disminuyó en 15% y la respuesta vasodilatadora por metacolina fue abolida. Las enzimas antioxidantes en HIA tuvieron un aumento de 29% para SOD y GSH-PX. En HIA el marcador de estrés oxidativo 4HNE disminuyó un 42%. En HIC el área cardiaca total aumentó un 20%, el área luminal y muscular del Ventrículo derecho aumento 40% y 38% respectivamente, la arteria femoral aumenta su grosor muscular en 34%. Conclusión: La función cardiaca mejora con la exposición a HIA, normalizándose al prolongar el estímulo, a expensas de una remodelación del ventrículo derecho. HIC induce disfunción endotelial en las arterias femorales. Los hallazgos se podrían extrapolar a los trabajadores de turno de gran altitud, estos pueden tener importantes modificaciones en su función cardiovascular, en parte asociado a la ocurrencia de estrés oxidativo, transformando a este último en un posible blanco farmacológico.

**Area de la Farmacología:** Fisiología

**Dirección de Correo:** [eherrera@med.uchile.cl](mailto:eherrera@med.uchile.cl)

**Agradecimientos:** Financiamiento: Proyecto Fondecyt 1151119; Santander Univerisia 2015.

**Socio Patrocinante:** Rodrigo Castillo peñaloza

**95.- PREVALENCIA DEL USO DE PSICOFARMACOS EMPLEADOS PARA LA DEPRESIÓN EN ADULTOS MAYORES EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA COMUNA DE HUALPÉN.** Prevalence of psychopharmaceuticals used for depression in older adults in primary care in the commune of Hualpen.

**Iturra, R.L.**

Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

A pesar de los avances en la farmacología empleada en trastornos mentales, la refractariedad y la poca adherencia a los tratamientos farmacológicos siguen siendo problemas serios para el tratamiento de estas patologías. El gran uso de psicofármacos en los adultos mayores es un fenómeno que causa innumerables problemas en la población, llegando a convertirse en un problema de salud pública. En Chile, no existe mayor información publicada sobre la magnitud del problema, es por eso que se propone este estudio cuyo fin será determinar la prevalencia del uso de psicofármacos usados en depresión en adultos mayores que asisten a un centro de atención primaria. Con respecto a la promoción de la salud mental no es principalmente prevención de los trastornos mentales, pero es una actividad deseable en sí misma y tiene una importante contribución que hacer para promover el desarrollo personal y social. En consecuencia, el objetivo de esta investigación teórica analizar las bases de datos de centros de salud familiar de la comuna de hualpén con el fin de establecer la magnitud de la prescripción de psicofarmacos y la importancia de desarrollar estrategias complementarias al tratamiento farmacológico, como una estrategia de promoción en salud mental, específicamente en adultos mayores. Como conclusión se pudo establecer la importancia de generar estrategias en estos centros para disminuir la dependencia de psicofármacos y sus efectos a nivel cognitivos en esta población.

**Dirección de Correo:** [roberto.iturralara@gmail.com](mailto:roberto.iturralara@gmail.com)

**Agradecimientos:** Proyecto Fondef ID16AM0007 Programa psicoeducativo transmedial para mejorar adherencia farmacológica al tratamiento antihipertensivo del adulto mayor: proyecto piloto Junto con el apoyo de la directora del proyecto la Dra. Jacqueline Sepúlveda Carreño.

**96.- HIPERGLICEMIA SIMULADA INDUCE UN FENOTIPO INFLAMATORIO EN FIBROBLASTOS CARDIACOS.** Simulated hyperglycemia induces a inflammatory phenotype in cardiac fibroblasts.

**Vivar, R.1**, Reyes, C.2, Anfossi, R.1, Humeres, C.1

1.- Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. 2.- Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación, Santiago, Chile.

La diabetes es una patología con elevada morbi-mortalidad. Uno de los órganos más afectados es el corazón. La hiperglicemia producto de la diabetes induce cambios en la arquitectura del tejido cardiaco, disminuyendo el rendimiento del corazón, lo que se conoce como cardiomiopatía diabética (CMD). La inflamación cardiaca producto de la hiperglicemia es un importante contribuidor al daño tisular y su estudio ha sido poco abordado. Los fibroblastos cardiacos (FC) son células que ocupan un lugar estratégico en el tejido, siendo los primeros en detectar el daño tisular, respondiendo a éste y activándose para restaurar la arquitectura tisular. Sin embargo, no es claro el rol inflamatorio de los FC en condiciones de hiperglicemia. Para dilucidar el rol inflamatorio de los FC, éstos se incubaron en un medio con glucosa 30 mM y se determinó la activación de JNK y NFκB, la secreción de citoquinas proinflamatorias, la expresión de proteínas de adhesión celular y la capacidad tanto de adherir como promover la migración de leucocitos. Hiperglicemia

simulada aumentó la fosforilación activadora de JNK y NFκB, la secreción de TNF-alfa y MCP-1 y la expresión de ICAM-1 en FC. Además, se aislaron leucocitos de rata a partir del bazo. Los leucocitos se adhirieron en mayor magnitud a los FC incubados por 72h en un medio hiperglicémico, mientras que los FC no favorecieron la migración de los leucocitos. Como conclusión podemos sugerir que los FC incubados en un medio alto en glucosa que simula las condiciones hiperglicémicas de la diabetes, adquieren un fenotipo inflamatorio, lo que podría sugerir un nuevo rol de los FC en CMD y encontrar posibles blancos farmacológicos que aumenten el arsenal terapéutico en la diabetes.

**Area de la Farmacología:** Farmacología cardiovascular

**Correo Electrónico:** [raulvivar@med.uchile.cl](mailto:raulvivar@med.uchile.cl)

**Agradecimientos:** Proyecto FONDECYT Iniciación #11160531 Proyecto U-Inicia 2016.

**Socio Patrocinante:** Raúl Vivar Sánchez

**97.- EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE UN AGONISTA Y ANTAGONISTA DE TRPV1 EN ANSIEDAD, MEMORIA VISUOESPACIAL Y APRENDIZAJE EVITATIVO.** Effect of the administration of an agonist and antagonist of TRPV1 in anxiety, visuospatial memory and evitative learning.

**Castillo, A.** 1,2; Salamanca, C.7; Cofré, C.3; Buendía, A.3; Hernández, A.4; Morgan, C.5; Sáez-Briones, P.6; Barra, R.7; Burgos, H.4

1 Escuela de Psicología, Ciencias Sociales, Universidad Santo Tomás. 2 Programa de Postgrado, Doctorado en Psicología, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Chile. 3 Laboratorio de Biopsicología, Escuela de Psicología, Facultad de Humanidades, Universidad de Santiago de Chile. 4 Laboratorio de Neurobiología, Facultad de Química y Biología, Universidad De Santiago De Chile. 5 Unidad de Nutrición Humana, INTA, Universidad De Chile. 6 Laboratorio de Neurofarmacología y Comportamiento, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile. 7. Centro de Investigaciones Biomédicas y Aplicadas (CIBAP), Universidad de Santiago de Chile. 8 Centro de Innovación en Tecnologías de la Información para Aplicaciones Sociales (CITIAPS) Universidad de Santiago de Chile. 9. Escuela de Psicología, Universidad Mayor. 8-9.

El receptor de potencial transitorio vaniloide, tipo 1 (TRPV1) es un canal catiónico no selectivo con alta afinidad al calcio, ampliamente estudiado como activador de neuronas polimodales nociceptivas. Existe presencia de este receptor a nivel central, en estructuras relacionadas a procesos cognitivos y afectivos donde su función aún no ha sido esclarecida. La mayor parte de los estudios a nivel central, presentan el efecto de agonistas como capsaicina y antagonista como capsaicina en dosis agudas, centradas en áreas determinadas del cerebro y troncoencéfalo, mediante técnicas intracerebroventricular. Escasa evidencia muestra el efecto de dosis crónicas administradas en forma sistémica. Se aborda el efecto de capsaicina (1,5 mg/kg i.p.) y capsaicina (5,0 mg/kg i.p.) en ratones machos de cepa C57/BL, en la conducta exploratoria ansiosa en el laberinto elevado en cruz, en la memoria visuoespacial en el laberinto radial octogonal de Olton y el aprendizaje evitativo en una caja de evitación activa. Los resultados muestran que capsaicina sólo es ansiolítica en la

administración aguda, en cambio capsaicina es ansiógena bajo administración aguda y crónica. Capsaicina deteriora la memoria visuoespacial de corto y largo plazo, en las primeras sesiones, restituyéndola con entrenamiento. En el aprendizaje evitativo, el efecto de capsaicina favorece una adquisición temprana, para equiparar al grupo control después de 15 grupos de sesiones de 12 ensayos. Estos resultados sugieren que la administración crónica de capsaicina por vía sistémica, puede presentar efectos diferenciados a los presentados en dosis únicas y locales. También se observa que la activación de TRPV1 favorece el aprendizaje en situaciones asociadas a estímulos aversivos por sobre las situaciones asociadas a estímulos apetitivos.

**Area de la Farmacología:** Neuropsicofarmacología

**Correo Electrónico:** [rafael.barra@usach.cl](mailto:rafael.barra@usach.cl)

**Agradecimientos:** Agradecimiento: Project PMI USA 1204. DICYT-USACH 021701SB

**Socio Patrocinante:** Rafael Barra Pezo

**98.- ANTIPSICÓTICO OLANZAPINA ALTERA LA DINÁMICA MITOCONDRIAL Y SEÑALIZACIÓN DE INSULINA EN CÉLULAS MUSCULARES L6.** Antipsychotic Drug Olanzapine impairs Insulin Signaling and Mitochondrial Dynamics in L6 Skeletal Muscle Cells.

**Bustos, C.B.1,** Del campo, A.2, Mateluna, C.1, Acuña-Castillo, C.3, Mascayano, C.1, Rojo, L.1,3

1 Laboratorio de Toxicología, Departamento de Biología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile (USACH), Santiago 3363, Chile. 2 Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Ingeniería, Ciencia y Tecnología, Universidad Bernardo O'Higgins (UBO), Santiago, Chile. 3 Centro de Biotecnología Acuicola, Departamento de Biología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile, USACH, Santiago, Chile.

La Olanzapina corresponde a un antipsicótico de segunda generación (ASG). Éstos son ampliamente utilizados hoy en día en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas como la Esquizofrenia, y otros trastornos, siendo capaces de controlar los síntomas de éstas en cortos plazos (6 semanas) pero inducen alteraciones cardio-metabólicas, diabetes tipo II, hiperinsulinemia y aumentos de peso, especialmente con Olanzapina. Por tanto, existe una necesidad crítica de comprender los mecanismos de estos efectos secundarios inducidos por este ASG. 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. Es por esto que en este trabajo se estudió el efecto de Olanzapina en la red mitocondrial de mioblastos L6. Los resultados muestran una fragmentación de la red luego de un estímulo de Olanzapina asociado a una disminución de la proteína de fusión Opa-1. Se realizó un estudio preliminar in silico mediante docking molecular entre Olanzapina y el receptor de insulina, correspondiente a 948 residuos de aminoácidos que constituyen parte del dominio extracelular de este receptor, donde se observa que el acoplamiento entre Olanzapina y el receptor presentó una energía de unión ( $\Delta G_b$ ) de alrededor de -6,89 Kcal/mol. Acompañado a esta interacción se observa una disminución de la fosforilación de Akt luego de incubación con Olanzapina y posterior estímulo de insulina. Por tanto, nuestros resultados sugieren que Olanzapina interaccionaría con el receptor de insulina,

disminuyendo la fosforilación de Akt por esta vía y modificando la red mitocondrial hacia un fenotipo fragmentado. Además Olanzapina impediría los cambios de morfología por estímulos de insulina.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular  
**Correo Electrónico:** [catalina.bustos@usach.cl](mailto:catalina.bustos@usach.cl)  
**Agradecimientos:** Proyecto Fondecyt 11140915  
**Socio Patrocinante:** Leonel Eduardo Rojo Castillo

**99.- DESARROLLO DE UN APTÁMERO ANTI-FOSFO-ECE-1C PARA USO EN PRONÓSTICO DE MALIGNIDAD DEL CÁNCER COLORRECTAL.** Development of an anti-phospho-ECE-1c aptamer to use it for malignant prognosis of colorectal cancer.

**Quezada C.1,** Verdugo C.1, González V.2, Tapia J.C.1.

1 Cell Transformation Laboratory, Department of Basic and Clinic Oncology, Faculty of Medicine, University of Chile. 2 Departamento de Bioquímica-Investigación, IRYCIS-Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera causa de muerte por cáncer tanto a nivel mundial como nacional, por ende, son necesarias nuevas herramientas de detección y pronóstico. El eje Endotelina-1 (ET1) tiene un potencial mitogénico, modulando rutas de señalización implicadas en progresión tumoral en diferentes tipos de cáncer, entre ellos el CCR. La enzima convertidora de endotelina-1c (ECE-1c) es clave en el eje ET-1, permitiendo la activación del péptido ET-1 y su posterior unión al receptor ETAR que inicia la ruta de señalización. Nuestro grupo ha mostrado que la bifosforilación de ECE-1c por la kinasa CK2 aumenta su estabilidad y fosfo-ECE-1c (P-ECE-1c) promueve la invasión de células DLD-1 de CCR. Así, P-ECE-1c se propone como un candidato a marcador de mal pronóstico en CCR, sin embargo, no existen herramientas moleculares que puedan detectarlo. Por lo tanto, se propone el desarrollo de un aptámero para este propósito. Para esto se realizó un proceso de selección iterativa a partir de una librería de oligonucleótidos aleatoria. Como blanco se utilizó el péptido bifosforilado de ECE-1c sintetizado in vitro con biotina en su extremo C-terminal. Se realizó contra-selección mediante incubación de la librería con una resina con streptavidina y también una resina unida a péptido no fosforilado. Las selecciones se realizaron por incubación de la librería frente al péptido bifosforilado unido a la resina y posteriores rondas de PCR. Se comprobó la evolución de la selección por medio de qPCR a través del desplazamiento de las curvas de melting, observándose una disminución del número de moléculas a medida que progresa el proceso de selección. Finalmente, la validación del aptámero específico se realizó mediante ELONA contra el péptido bifosforilado.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular  
**Correo Electrónico:** [camila.quezada@ug.uchile.cl](mailto:camila.quezada@ug.uchile.cl)  
**Agradecimientos:** Fondecyt 1160889  
**Socio Patrocinante:** Dr. Luis Quiñones

**100.- DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE UN ANTICUERPO ANTI-FOSFO-ECE1C PARA PREDECIR EL MAL PRONÓSTICO DEL CÁNCER COLORRECTAL.** Development and characterization of an anti-phospho-ECE1c antibody for predicting poor prognosis of colorectal cancer.

**Verdugo, C.1,** Quezada, C.1, Caamaño, E.1, Soto, D.2, Díaz, D.3, Vásquez, A.2, Tapia, J.C.1

1 Laboratorio de Transformación Celular, Departamento de Oncología Básico Clínico, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. 2 Departamento de Biotecnología, Instituto de Salud Pública, Chile. 3 Instituto Millenium de Inmunología e Inmunoterapia.

Introducción. El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en Chile. La enzima convertidora de endotelina-1c (ECE1c) es una enzima clave en el eje ET1 que se activa aberrantemente en varios cánceres, incluyendo CCR, promoviendo progresión a través de la regulación positiva de otras vías. Se ha demostrado que ECE1c está fosforilada en su N-terminal por la proteína quinasa CK2, promoviendo invasividad en células de cáncer de colon DLD-1. Por lo tanto, P-ECE1c puede ser un biomarcador potencial de mal pronóstico en CCR. Sin embargo, no hay manera de detectar P-ECE1c. Aquí se muestra el desarrollo de un anticuerpo contra P-ECE-1c y su evaluación para estudios de biología celular. Metodología. Los ratones se inmunizaron con péptidos N-terminales ECE1c fosforilados. Se utilizaron ELISA para analizar el suero de ratones a diferentes diluciones. Se realizaron varias adsorciones para limpiar el suero de anticuerpos inespecíficos. Células DLD-1 fueron cultivadas y transfectadas con plásmidos que expresan CK2a y ECE1c, así como en presencia y ausencia de un inhibidor específico de CK2. Se detectó P-ECE1c por Western-blot en las condiciones indicadas. Resultados y Discusión. Los ratones desarrollaron anticuerpos contra los péptidos, cuyos valores de titulación disminuyeron con las diferentes adsorciones. Comparando ELISA's para péptidos fosforilados o no fosforilados, hubo diferencias significativas que indicaban la presencia de anticuerpos que reconocían específicamente P-ECE1c. Utilizando los antisueros, se detectó P-ECE1c en células DLD-1 que expresaban CK2 y ECE1c, mientras que la señal desapareció cuando se usó un inhibidor de CK2.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular  
**Correo Electrónico:** [christian\\_verdugo@yahoo.com](mailto:christian_verdugo@yahoo.com)  
**Agradecimientos:** CONICYT-Fellowship (CV) y Fondecyt-grant#1160889 (JT)  
**Socio Patrocinante:** Dr. Luis Quiñones

**101.- CARACTERIZACIÓN DE LA ACILPEPTIDO HIDROLASA (APEH) EN LA ESPERMATOGÉNESIS.** Characterization of acyl peptide hydrolase (apeh) in the spermatogenesis.

Covarrubias, A.A. 1; de la Fuente-Ortega, E.1; Rojas, D.1 & Pancetti, F.1

1 Laboratorio de Neurotoxicología Ambiental, Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Católica del Norte.

La acil péptido hidrolasa (APEH) es una serina-proteasa de amplia distribución cuya inhibición se ha relacionado con Alzheimer, inflamación y cáncer. APEH presenta dos tipos de actividad catalítica: una actividad endopeptidasa sobre proteínas oxidadas, y otra de tipo exopeptidasa por el extremo N-terminal de péptidos acilados. Ambas actividades pueden ser inhibidas por pesticidas organofosforados como clorpirifos-metil-oxón, diisopropilfluorofosfato y diclorvos (DDVP). Evidencias recientes muestran una fuerte correlación entre exposición a organofosforados e infertilidad masculina tanto en humanos como animales de laboratorio. Los organofosforados dimetoato, DDVP y malatión pueden causar degeneración testicular, infertilidad, disminución de la motilidad espermática y bajo contenido de espermatozoides. La amplia distribución de APEH nos hace pensar que estos compuestos podrían afectar su actividad y/o expresión en el testículo y/o en los espermatozoides. Para abordar esta hipótesis se determinó el patrón de distribución tisular e intracelular de APEH por western-blot e inmunofluorescencia en cortes de tejidos (testículo y epidídimo), y de espermatozoides aislados desde el cauda epididimario, respectivamente. Además, se cuantificó su actividad exopeptidasa tanto en testículo como en epidídimo de ratas adultas tratadas durante 28 días con diferentes concentraciones de DDVP. Se observa que APEH se expresa en el epitelio testicular y en el epidídimo, siendo más intensa su marca en el acrosoma y en la pieza principal del flagelo de los espermatozoides. Además, encontramos que la enzima es funcional en estos tejidos, y que su actividad exopeptidasa puede ser inhibida por DDVP a partir de una dosis de 0,1 mg/kg. En estos momentos se está evaluando el efecto funcional de la inhibición de APEH por DDVP en el proceso espermatogénico y sus posibles alcances en la disminución de la fertilidad.

**Area de la Farmacología:** Farmacología endocrina-reproductiva  
**Dirección de Correo:** [alejandracobarrubiasp@live.cl](mailto:alejandracobarrubiasp@live.cl)  
**Agradecimientos:** FONDECYT POSTDOCTORAL N°3170325

**102.- EN EL FIBROBLASTO CARDIACO LA RESOLVINA-E1 PREVIENE EL AUMENTO DE ICAM-1 Y VCAM-1 INDUCIDO POR ANGIOTENSINA II.** In cardiac fibroblasts Resolvin-E1 prevents the increase of ICAM-1 and VCAM-1 induced by Angiotensin II.

**Ruz, F.** 1; Salas-Hernández, A.1; Sepúlveda, P.1; Vivar, R.1; Díaz-Araya, G.1

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

**Introducción:** El fibroblasto cardiaco expresa ICAM-1 y VCAM-1 lo que favorece la respuesta inflamatoria y el reclutamiento de linfocitos. Se conoce que Angiotensina II (Ang II) es un fuerte inductor de respuestas inflamatorias, pero se desconoce si en FC aumenta ICAM-1 y VCAM-1. La resolvina-E1 (RvE1) es un mediador lipídico que participa activamente en la resolución de la inflamación, y se desconoce si la RvE1 modula las respuestas inflamatorias inducidas por Ang II. **Objetivo:** Determinar que en el FC el rol anti-inflamatorio de la RvE1 se debe a la disminución de la activación de NF-κB y ERK1/2 inducido por Ang II. **Materiales y Métodos:** FC adultos de rata en pasaje 2 fueron privados de suero por 24 horas y estimulados con Ang II y/o RvE1 en presencia o ausencia de inhibidores de las vías transduccionales ERK1/2 y NF-

κB. Los niveles de activación de las proteínas ERK1/2 y NF-κB; y de las proteínas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1 se detectaron por Western Blot. **Resultados:** En el FC la Ang II activó las vías transduccionales ERK1/2 y NF-κB; y la RvE1, por sí misma, activó la vía ERK1/2 pero no la vía NF-κB. La RvE1 no moduló la activación de las proteínas ERK1/2 y NF-κB activadas por Ang II. Finalmente, Ang II aumentó la expresión de ICAM-1 y VCAM-1, mientras que la RvE1, por sí misma, no mostró efectos; sin embargo, RvE1 redujo los niveles de expresión de ICAM-1 inducido por Ang II en el FC. **Conclusión:** Nuestros resultados sugieren que en el FC la RvE1 frente a un estímulo pro-inflamatorio (Ang II), induce una respuesta anti-inflamatoria independiente de la activación de ERK1/2 y de NFκB.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular  
**Dirección de Correo:** [felipe.ruz.cortes@gmail.com](mailto:felipe.ruz.cortes@gmail.com)  
**Agradecimientos:** FONDECYT 1170425  
**Socio Patrocinante:** Guillermo Díaz Araya

**103.- LA PROTEÍNA DE UNIÓN AL FACTOR LIBERADOR DE COTICOTROPINA PRESENTA DOS ALFA-HÉLICES ANFIPÁTICAS Y ALTAMENTE CONSERVADAS COMO POSIBLES SEÑALES PARA SU DESTINACION A LA VÍA DE SECRECIÓN REGULADA.** Corticotrophin releasing factor binding protein has two highly conserved amphipathic alpha-helices as potential destination signal to the regulated secretory pathway.

**Bastías, C.P.;** Blanco, E.H.; Slater P.G.; Gutierrez-Maldonado, S.E., Lagos, C.F.; Gysling, K.

Laboratorio Biología Molecular y Celular de la Adicción, Departamento de Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El factor liberador de corticotropina (CRF) es un factor clave en la respuesta a estrés, activando el eje hipotálamo pituitaria adrenal (HPA) y en la recaída a la búsqueda de drogas adictivas inducida por estrés. La proteína de unión al factor liberador de corticotropina (CRFBP) une CRF con alta afinidad. CRFBP controla los niveles plasmáticos de CRF, actuando como una proteína inhibitoria al unir CRF durante el embarazo en humanos. Sin embargo, recientemente (Slater et al., 2016) se ha propuesto que CRFBP en el cerebro podría tener además acciones facilitadoras, aumentando el tráfico de CRFR2alfa hacia la membrana. CRF-BP ingresa a la vía de secreción regulada (VSR) como los precursores peptídicos. Sin embargo, se desconoce la señal de destinación de CRFBP hacia la VSR. El objetivo del presente trabajo es determinar las señales de destinación de CRF-BP a la VSR. Se utilizaron herramientas in silico de predicción de estructura secundaria y modelamiento de la estructura proteica de CRFBP, junto a estudios de secreción de quimeras sobre-expresadas en células PC12. El análisis in silico muestra la presencia de un dominio alfa hélice anfipático (26-50)-CRFBP altamente conservado en mamíferos. El modelamiento proteico sugiere un segundo dominio alfa hélice anfipático, altamente conservado como candidato a ser un nuevo dominio de destinación a la VSR, (229-251)-CRFBP. Los resultados de expresión heteróloga mostraron que el dominio alfa-hélice anfipático (26-50)-CRFBP es capaz de restablecer la destinación de una variante quimérica del precursor proCART hacia la VSR y que determina su secreción inducida por un estímulo despolarizante. Estudios en curso analizan el papel que la

segunda alfa-hélice (229-251) juega en la destinación de CRFBP a la VSR.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular

**Dirección de Correo:** [cpbastias@gmail.com](mailto:cpbastias@gmail.com)

**Agradecimientos:** Financiado por proyecto FONDECYT N° 1150244

**Socio Patrocinante:** Gysling, K.

**104.- EXTRACTOS DE RHODOLIRIUM SPECIOSUM, RHODOPHIALA PRATENSIS, PHYCELLA AUSTRALIS, Y PHAEDRANASSA LEHMANNII (AMARYLLIDACEAE) COMO INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA, ANHIDRASA CARBONICA Y UREASA.** Extracts from *Rhodolirium speciosum*, *Rhodophiala pratensis*, *Phycella australis* and *Phaedranassa lehmannii* (Amaryllidaceae) as inhibitors of acetylcholinesterase, carbonic anhydrase and urease.

**Trujillo, L.M.1;** Pastene, E.1; Alarcón, J.2; Cabezas, F.3; Silveira, D.4

1 Laboratorio de Farmacognosia, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción. 2 Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias, Universidad del Bío Bío. 3 Laboratorio de Química de Compuestos Bioactivos, Facultad de Ciencias Naturales, Exactas y de la Educación, Universidad del Cauca. 4 Laboratório de Produtos Naturais, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília.

La familia Amaryllidaceae ha adquirido una gran importancia a nivel mundial desde el aislamiento del primer alcaloide, licorina a partir de *Narcissus pseudonarcissus* por Gerrad en 1874. El amplio rango de actividad biológica que algunos de estos alcaloides presentan, han brindado grandes aportes farmacéuticos, destacándose la actividad enzimática que dichos alcaloides isoquinolínicos presentan sobre acetilcolinesterasa (AChE). Este ensayo de actividad enzimática, fue realizado para los extractos de bulbos y follaje de las especies *Rhodolirium speciosum*, *Rhodophiala pratensis*, *Phycella australis* y *Phaedranassa lehmannii* encontrándose resultados de inhibición, atribuida a la presencia de alcaloides, con un IC50 de 35,218- 38,128- 80,116 y 67,730 µg/mL para bulbos y 191,31- 174,52- 170,46 y 67,840 µg/mL para follaje. Por otro lado, en especies de Amaryllidaceae se ha reportado un bajo contenido de alcaloides, por lo que se ha propuesto un método de micropropagación para *Rhodophiala pratensis* obteniéndose explantes a las 4 semanas de incubación, manteniendo un medio de cultivo sólido enriquecido con una auxina y una citoquina, esto con el fin de promover la conservación y propagación, obteniéndose biomasa suficiente con un elevado contenido de alcaloides isoquinolínicos los cuales pueden ser aislados y caracterizados farmacológicamente usando ensayos de inhibición enzimática (AChE). Los extractos de estas plantas también poseen compuestos responsables de la inhibición de otras enzimas asociadas a patologías infecciosas. Al respecto, se ha demostrado que tanto la ureasa como la anhidrasa carbónica cumplen un rol central en la aclimatación de bacterias ácido-resistentes como *Helicobacter pylori*. En este trabajo, los extractos de las especies anteriores se evaluaron sobre las enzimas mencionadas. Palabras clave. Amaryllidaceae, acetilcolinesterasa, alcaloides isoquinolínicos, micropropagación.

**Area de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales

**Dirección de Correo:** [linatrujillo@udec.cl](mailto:linatrujillo@udec.cl)

**Agradecimientos:** FONDECYT 1150948, FONDEQUIP EQM150025

**Socio Patrocinante:** Edgar Pastene Navarrete

**105.- ANTOCIANINAS DE MAQUI PREVIENEN ESTEATOSIS INDUCIDA POR OLANZAPINA EN CELULAS DE HEPATOMA HUMANO HEPG2.** Maqui Anthocyanins Protect Human Hepatoma HepG2 Cells Against Olanzapine-induced Steatosis.

**Fajardo, A.A.1,** Jimenez, G.1, Villaroel, C.2, Cubillos, F.A.2, Pastene, E.3, Rojo, L.E.1

1 Laboratorio de Toxicología, Departamento de Biología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile (USACH), Santiago 3363, Chile. 2 Laboratorio de Genética Molecular, Departamento de Biología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile, Santiago 3363, Chile. 3 Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Barrio Universitario, Concepción, Chile.

La olanzapina es un antipsicótico de segunda generación (SGAs) ampliamente utilizado en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, sin embargo, presenta una toxicidad superior a otros SGAs debido a la alta frecuencia de efectos adversos como: obesidad, hiperfagia, hiperglucemia, hepato-esteatosis, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia. En este trabajo se evaluó el efecto de las antocianinas del Maqui, delfinidina 3,5-diglicosido (DG) y delfinidina 3-sambubiosido-5-glucosido (DS), en un modelo celular de hepatoesteatosis inducida por olanzapina. Se usó la línea de hepatoma humano HepG2, analizando mediante citometría de flujo, microscopía convencional y de fluorescencia la acumulación intracelular de lípidos. El análisis del transcriptoma indicó que los genes SREBP1c (síntesis de lípidos), GDF15 (Growth/differentiation factor 15), que regula procesos inflamatorios y de apoptosis estarían involucrados en el daño producido por olanzapina y podría ser modulado por antocianinas de Maqui. Otros genes, tales como CDKN1A (regulación del ciclo celular), ACS2 (síntesis de lípidos), MVD (Mevalonate Diphosphate Decarboxylase), TM7SF2 (síntesis de colesterol), FASN (síntesis de ácidos grasos) y DHCR7 (síntesis de colesterol) estarían también comprometidos en el efecto tóxico metabólico de olanzapina y el efecto preventivo de antocianinas de Maqui. Nuestros resultados sugieren que olanzapina produce un aumento significativo ( $P < 0,05$ ) en la acumulación intracelular de lípidos totales en las células de hepatoma humano HepG2 a una concentración de 50 µg/mL. Las antocianinas de Maqui DG y DS redujeron significativamente ( $P < 0,05$ ) el contenido lipídico en células HepG2, alcanzando valores similares al control en el caso de DG. Estos resultados sugieren que las antocianinas de maqui podrían ser candidatos prometedores para la profilaxis frente a la hepato-esteatosis inducida por olanzapina.

**Area de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales

**Dirección de Correo:** [angelo.fajardo@usach.cl](mailto:angelo.fajardo@usach.cl)

**Agradecimientos:** Proyecto FONDECYT 11140915

**Socio Patrocinante:** Dr. Leonel Rojo Castillo

**106.- ESTUDIOS DE LA INTERACCION ENTRE EL RECEPTOR SIGMA 1 Y EL HETEROMERO CRF-R2/D1.** Studies of the interaction between Sigma 1 receptor and CRF-R2/D1 heteromer complex.

**Besomi, A.;** Yarur, H.; Gysling, K.

Laboratorio de Biología Celular y Molecular de la Adicción, Departamento de Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El receptor Sigma 1 (S-R1) es una proteína chaperona operada por ligando, localizada principalmente en el retículo endoplásmico (RE), y que tiene diversas funciones celulares debido a su capacidad de retener complejos proteicos en el RE. Matsumoto et al (2002) mostró que cocaína se une con alta afinidad a S-R1, además de su reconocida unión a los transportadores de dopamina (DAT) y noradrenalina, bloqueando su recaptura y aumentando sus niveles extracelulares. El grupo de Navarro y colaboradores (2010; 2013) reportaron la formación de un heterómero de S-R1 con los receptores de dopamina del tipo 2 (D2) y del tipo (D1) que se asocia a una disminución del D1 en la membrana celular. Fuenzalida, Galaz et al (2014) reportaron la formación de un heterómero entre los receptores D1 y del factor u hormona liberadora de corticotrofina del tipo 2 (CRF-R2) en células HEK293T que sobre-expresan estas proteínas. Considerando estos antecedentes, planteamos la hipótesis que S-R1 retiene al heterómero CRF-R2/D1 en el RE, disminuyendo su localización en la membrana celular. Mediante la aplicación de Western Blot observamos que las células HEK293T expresan S-R1 endógenamente. Los resultados también sugieren que la sobre-expresión de D1 disminuye la expresión endógena de S-R1. Experimentos en curso mediante inmunofluorescencia evalúan la eventual colocalización de los tres receptores.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular

**Dirección de Correo:** [abesomi@uc.cl](mailto:abesomi@uc.cl)

**Agradecimientos:** Financiado por proyecto FONDECYT 1150244.

**Socio Patrocinante:** Gysling, K.

**107.- LA FOSFORILACIÓN DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ENDOTELINA 1c POR CK2 PROMUEVE TRONCALIDAD Y TUMORIGENICIDAD EN CANCER COLORECTAL.** CK2 phosphorylation of Endothelin Converting Enzyme 1c promotes stemness and tumorigenicity in colorectal cancer.

**Pérez, P.1,** Caamaño, E.1, Mujica I.1, Burzio, V.2, Muñoz, J.P.1, Aguayo, F.1, Tapia, J.C.1

Departamento de Oncología Básico Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. 2 Fundación Ciencia y Vida, Chile.

Introducción. El Cáncer colorectal (CCR) es la segunda causa de muerte en Chile. La enzima convertidora de endotelina 1c (ECE-1c) es una proteína clave que participa en el eje endotelina. Este eje está muy activo en CCR, promoviendo progresión tumoral por la sobre-regulación de otras vías de señalización. Se ha mostrado que ECE1-c es fosforilada por CK2 en su extremo amino-terminal, lo cual promueve su resistencia a degradación proteasomal, y su capacidad de invasión en células de cáncer colorectal DLD-1. Por lo tanto como objetivo de este trabajo es, estudiar si una mutante No-Ubiquitinable (ECE1c-K6R), promueve la expresión de genes de troncalidad y tumorigenicidad en células de Cáncer colorectal.

Materiales y Métodos. ECE1c-K6R, ECE1c-WT y un vector vacío (Mock) se utilizaron para generar clones estables y luego separadas por citometría de flujo. La expresión de genes de troncalidad fueron evaluados por RT-qPCR. La tumorigenicidad fue evaluada por ensayo de esferas y por clonogenicidad independiente de anclaje (Soft-Agar). Resultados. La expresión of Nanog, Lgr5, stat-3, c-myc, CD133 y CD44 fue aumentada en la mutante ECE1c-K6R respecto al WT y al Mock. Además, se observó una eficiente formación de esferas y colonias en la mutante ECE1c-K6R. Discusión. La fosforilación de ECE-1c por CK2 promueve características de troncalidad y como consecuencia un aumento en la capacidad tumorigénica en CCR.

**Area de la Farmacología:** Farmacología oncológica

**Dirección de Correo:** [pablomgcs@gmail.com](mailto:pablomgcs@gmail.com)

**Agradecimientos:** Agradecimientos. Becas Conicyt (PP; JPM) y Fondecyt regulares 1140345 (VB), #1161219 (FA) y 1160889 (JT).

**Socio Patrocinante:** Dr. Luis Quiñones

**108.- ESPECIFICIDAD ENANTIOMÉRICA DE SALSOLINOL EN EL RECEPTOR DE OPIOIDES MU: UN ESTUDIO DE MODELAMIENTO MOLECULAR.** Enantiomeric specificity of salsolinol in the mu-opioid receptor: a molecular modelling study

**Berriós-Cárcamo, P.1;** Rivera-Meza, M.2; Herrera-Marschitz, M.1; Zapata-Torres, G.3

1 Program of Molecular and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Chile, Chile. 2 Department of Pharmacological and Toxicological Chemistry, Faculty of Chemical and Pharmaceutical Sciences, University of Chile, Santiago, Chile. 3 Molecular Graphics Suite, Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Faculty of Chemical and Pharmaceutical Sciences, University of Chile, Santiago, Chile.

Salsolinol [(S) or (R)-1-methyl-5,6-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline] is an endogenous dopamine-derived compound suggested to be involved in the pathogenesis of brain diseases like Parkinson's and alcohol abuse. Specific enantiomeric effects have been shown for (R) salsolinol, which is a MAO-A inhibitor and a precursor of the neurotoxin N methyl (R) salsolinol. On the other hand, (S)-salsolinol has been shown to be a mu-opioid receptor agonist, involved in ethanol abuse, (R)-salsolinol being a less potent agonist. No mechanism for the enantiomeric specificity of salsolinol has yet been proposed. We describe here the interactions of both salsolinol enantiomers docked into the binding pocket of the mu-opioid receptor to determine the responsible interactions able to promote enantiomeric specificity for (S) and (R) salsolinol by molecular dynamics simulations. During 300 nanoseconds of simulation, (S)-salsolinol interacted with the residues: D147, Y148, M151, V236, W293, I296, H297 and V300, regarded as necessary for the binding of mu-opioid receptor agonists. The chiral methyl group promoted a specific aryl-alkyl interaction of (S)-salsolinol with Y148 that complemented the salt bridge with D147 and stabilized the molecule in the site. Separately, during the same simulation time, the (R) salsolinol chiral methyl group was not able to promote a stable interaction. Therefore, (R)-salsolinol was freed from the binding site for a significant part of the simulation. Our results suggest that the small methyl group of salsolinol is impactful on its binding to a



biomolecule, and, in the case of the mu-opioid receptor, promoted an improved binding of the (S) enantiomer.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular  
**Dirección de Correo:** [paberrios@ug.uchile.cl](mailto:paberrios@ug.uchile.cl)  
**Agradecimientos:** CONICYT-PCHA/Doctorado Nacional/2013-21130865 (PBC), FONDECYT GRANT 1171484 (GZP).  
**Socio Patrocinante:** Rivera-Meza, M.; Herrera-Marschitz, M.

**109.- DIFERENCIAS EN EL FENOTIPO ENTRE CÉLULAS NORMALES Y DE CÁNCER GÁSTRICO ESTÁ ASOCIADA AL BALANCE DE SEÑALIZACIÓN PURINÉRGICA ENTRE RECEPTORES P2Y2 Y P2X4.** Difference between normal and cancer gastric cells phenotype is associated to the balance of purinergic signaling between P2Y2 and P2X4 receptors.

**Hevia, M.J.** 1,2, Castro, P.A. 1,3, Rodríguez, F.4, Robles, C.4, De la Fuente, E., y Coddou, C. 1,2

1 Laboratorio de Señalización Purinérgica, Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile. 2 Programa de Doctorado en Biología y Ecología Aplicada. Universidad de La Serena y Universidad Católica del Norte. 3 Laboratorio de Fisiología del Desarrollo, Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Concepción, Chile. 4 Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile.

El cáncer gástrico (CG) corresponde a la principal causa de muerte en Chile asociada a neoplasias malignas convirtiéndose en prioridad de salud pública. Un estudio reciente mostró que el receptor purinérgico P2Y2 está sobre-expresado en pacientes Chilenos con CG. En este sentido, la señalización purinérgica, mediada por ATP y otros nucleótidos extracelulares, ha ganado interés debido a su participación en diversos procesos relacionados con la patología del cáncer. En esta investigación, Nos propusimos evaluar la presencia y contribución de las vías de señalización purinérgicas mediadas por receptores P2Y (metabotrópicos) y P2X (ionotrópicos) en una línea celular epitelial gástrica normal (GES-1) y otra derivada de un adenocarcinoma gástrico (AGS). Experimentos de PCR, western blot e inmunofluorescencia revelaron la presencia de receptores P2Y y P2X en ambos tipos celulares, estando los receptores P2X mayormente expresados en células GES-1 mientras que los P2Y se expresan más en las células AGS. Mediante el registro de transitorias de calcio intracelular ( $[Ca^{2+}]_i$ ) a través de microscopia confocal y experimentos de proliferación celular, evaluamos los efectos de agonistas y antagonistas purinérgicos específicos. Nuestros resultados muestran respuestas farmacológicas significativamente diferentes entre células normales y cancerígenas, donde el receptor P2Y2 estimula la proliferación en células AGS, mientras que en células GES-1 el ATP inhibe la proliferación mediante la activación del receptor P2X4. Consecuente con los resultados de proliferación, observamos que agonistas de P2Y2 incrementan significativamente las señales de calcio intracelular en células AGS, mientras que agonistas P2X4 son capaces de generar incrementos de calcio en células GES-1. Todos Los resultados anteriores en las líneas celulares estudiadas, nos permiten concluir que existe un perfil específico y diferencial

de receptores purinérgicos en CG, abriéndose un atractivo blanco terapéutico para su tratamiento.

**Area de la Farmacología:** Farmacología gastrointestinal  
**Dirección de Correo:** [maria.hevia@ucn.cl](mailto:maria.hevia@ucn.cl)  
**Agradecimientos:** FONDECYT 1161490; FONDEQUIP EQM 140100

**110.- EFECTO INHIBITORIO DE LA HISTONA DEACETILASA CLASE II POR NUEVOS DERIVADOS TIAZOLIL-CUMARÍNICOS.** Inhibitor effect on the class ii histone deacetylase for new thiazolyl-coumarin derivatives.

**Pardo-Jiménez, V.** 1,2; Díaz-Araya, G.A. 2; Navarrete-Encina, P.A. 1.

1 Laboratorio de Síntesis Orgánica Avanzada, Departamento de Química Orgánica y Físicoquímica. 2 Laboratorio de Farmacología Molecular, Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

La familia de las histonas deacetilasas (HDACs) son enzimas que juegan un rol clave en la expresión génica a través de la regulación de la transcripción, y sus roles en la génesis y progresión del cáncer; y en patologías que cursan con fibrosis e inflamación han sido objeto de numerosos estudios. Los inhibidores de las HDACs (iHDACs) clase II, han demostrado tener potentes efectos anticancerígenos, antiinflamatorios y antifibróticos. En la búsqueda de obtener nuevos y potentes inhibidores se diseñaron y sintetizaron 12 derivados con un núcleo cumarina como base unidos a distintos grupos quelantes de  $Zn^{+2}$ ; se evaluó la actividad inhibitoria de las HDACs por fluorescencia usando el kit Fluor de Lys<sup>®</sup>, obteniendo concentraciones IC50 entre 40-60 nM. La citotoxicidad de los derivados se estudió utilizando fibroblastos cardíacos de rata neonata expuestos a distintas concentraciones de los derivados por 48 h, determinando las concentraciones tóxicas (CT50) entre 90-100 micromolar. Utilizando el mismo tipo celular, se evaluó el efecto de los derivados en la proliferación estimulada por la presencia de suero fetal bovino al 10% en el medio de cultivo, con resultados de inhibición de la proliferación entre 50-100% en concentraciones máxima de actividad, sin muerte celular (1, 5 y 10 micromolar). Estos resultados demuestran que la inclusión del núcleo cumarina, en el diseño de futuros fármacos, genera potentes inhibidores HDACs sin efectos tóxicos en células no cancerígenas y capaces de inhibir la proliferación celular, proceso característico en patologías que cursan con fibrosis.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular  
**Dirección de Correo:** [vivianapardo@ug.uchile.cl](mailto:vivianapardo@ug.uchile.cl)  
**Agradecimientos:** FONDECYT N° 1170425  
**Socio Patrocinante:** Díaz-Araya, G.A.

**111.- CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL Y MOLECULAR DE RATONES NULOS A NEUROLSD1.** Functional and molecular characterization of neuroLSD1 knockout mice.

**Merello, G.**1, Olivares, M.1, González, M.1, Noches, V.1, Gysling, K.1, Battaglioli, E.2, y Andrés, M.E.1

1 Departamento de Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. 2 Department of Medical Biotechnology and Translational Medicine, University of Milan, Italia.

La respuesta a un estímulo estresor puede estar mediada modulada por modificaciones epigenéticas que alteren la expresión de génica a nivel neuronal. Estas modificaciones son llevadas a cabo por complejos enzimáticos que cumplen la función de agregar o remover grupos orgánicos enmodifican postraduccionalmente residuos específicos de las colas de las histonas que conforman el "core" de los nucleosomas. El objetivo de este trabajo es estudiar el rol de a LSD1 (lysinase specific demethylase 1) en la respuesta del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) al estrés correpresor transcripcional expresado ubicuamente en mamíferos. LSD1 es una desmetilasa de mono- y dimetil-lisinas, específicamente de la lisina 4 de la histona H3, borrando una marca asociada a transcripción activa. En mamíferos se ha identificado una variante de splicing de LSD1 única al sistema nervioso denominada neuroLSD1 (nLSD1). nLSD1 se diferencia de LSD1 por la retención del microexón E8a de 12 nucleótidos que codifica para 4 aminoácidos. que puede ser fosforilado en su segundo residuo (treonina). Se ha visto que la forma fosforilada de nLSD1 actúa como un dominante negativo. También se ha encontrado que la razón de expresión de LSD1 y nLSD1 en ciertos núcleos cerebrales tiene efecto ha asociado a cambios en sobre la expresión de genes tempranos-inmediatos (IEGs), que están involucrados en el control de maduración y plasticidad neuronal en procesos asociados a memoria y ansiedad. También se sabe que ratones nulos a nLSD1 presentan un fenotipo hipoexcitable, que muestra niveles de ansiedad reducidos frente a estrés respecto a los nativos. La respuesta a estrés está mediada por el eje Hipotálamo-Hipofisiario-Adrenal (HHA), en el cual se ha identificado una familia de factores de transcripción presentes a lo largo de todo el eje HHA, llamados factores Nur (Nur77 es un factor de transcripción, Nur1 y Nor1) cuya expresión es inducida rápida y transitoriamente en todo el eje HPA en respuesta a estrés. Estas proteínas Nur77 son además un receptor nucleares huérfano, que son producto de IEGs un gen temprano-inmediato, por lo que su expresión podría estar desregulada en el ratón nulo para nLSD1. En este trabajo se caracterizó la actividad del eje HPA en ratones KO nulos a nLSD1 en condiciones basales y de estrés. También se cuantificó la actividad locomotora frente a una inyección aguda de anfetamina y la liberación de dopamina en el núcleo accumbens.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular

**Dirección de Correo:** [gmerello@uc.cl](mailto:gmerello@uc.cl)

**Agradecimientos:** Este trabajo está financiado por el proyecto Fondecyt 115-0200

**Socio Patrocinante:** Gysling, K.

**112.- EL EFECTO DE PRIVACION A ALCOHOL MODIFICA EL PERFIL DE EXPRESION DE MICRO RNAS EN EL AREA TEGMENTAL VENTRAL DE RATAS.** The alcohol deprivation effect modifies the expression profile of micro RNAs in the ventral tegmental area of rats.

**Rivera-Meza, M.**1; Quintanilla, M.E.2; Herrera-Marschitz, M.2

1 Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Universidad de Chile, Santiago, Chile. 2 Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

El efecto de privación a alcohol (ADE) es un modelo animal de la pérdida del control sobre el consumo de alcohol que presentan los alcohólicos que recaen después de un período de abstinencia. Este ADE se observa en animales que han consumido alcohol por un período prolongado de tiempo y que privados de su acceso por varios días, se les permite nuevamente beber, resultando en un consumo excesivo de alcohol muy superior al consumo basal previo a la privación. Los micro RNAs (miRNAs) son RNAs cortos no codificantes que regulan la expresión de otros genes a nivel post transcripcional mediante su unión a zonas complementarias presentes en la región no traducida de los RNAs mensajeros. El objetivo de este trabajo fue estudiar mediante arreglos de miRNAs, si el desarrollo del ADE en ratas bebedoras UChB está asociado a cambios en el perfil de expresión de miRNAs en el sistema mesocorticolímbico. Para ello, se purificó el RNA total desde muestras del área tegmental ventral (VTA), núcleo accumbens (NAC) y corteza prefrontal (PFC) de ratas UChB: i) control sin consumo de alcohol, ii) con consumo crónico de 60 días y iii) con consumo crónico de 60 días y privadas de alcohol por 14 días (ADE). Las muestras se enviaron a Exiqon A/S (Vedbaek, Dinamarca) para la determinación del perfil de expresión de miRNAs y el análisis de los datos. Los resultados mostraron que sólo en las muestras de VTA de ratas expuestas a ADE se logró identificar un grupo de 12 miRNAs que modificaron su perfil de expresión en comparación a los animales control.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular

**Dirección de Correo:** [mario.rivera@ciq.uchile.cl](mailto:mario.rivera@ciq.uchile.cl)

**Agradecimientos:** FONDECYT #11130241

**113.- EVALUACION DE POLIMORFISMOS EN LOS GENES KITLG (RS995030) Y TERT (RS36115365) COMO POSIBLES MARCADORES DE RIESGO PARA CÁNCER TESTICULAR EN CHILE.** Evaluation of polymorphisms in the KITLG (rs995030) and TERT (rs36115365) genes as possible risk markers for testicular cancer in Chile.

**Sandoval, C.**1, Cayun, J.P.1, Cerpa, L.1, Cerro, R.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.1

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

Introducción: El rs995030 está vinculado con elementos de respuesta a p53 en el gen KITLG; el alelo G para este SNP, se asocia con un mayor nivel de expresión, favoreciendo proliferación y supervivencia celular. Por otro lado, el alelo C del rs36115365, ubicado en una secuencia enhancer del gen TERT, se asocia a una mayor expresión génica. Estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han señalado que estos SNPs estarían asociados con un mayor riesgo a desarrollar cáncer testicular (CT). En este trabajo investigamos la asociación de estos SNPs y la aparición de CT en población chilena. Metodología: Los rs995030 y rs36115365 de KITLG y TERT, respectivamente se genotipificaron, mediante RT-PCR, utilizando sondas TaqMan, en 204 pacientes con CT y 184 voluntarios de población general chilena, siguiendo protocolos éticos establecidos. Resultados: La frecuencia alélica fue similar entre población general y CT para los alelos asociados a riesgo del rs36115365 (0,1345 vs 0,141, respectivamente), rs995030 (0,382 vs 0,42, respectivamente). No se obtuvo una relación entre genotipo y riesgo de desarrollo de CT para ambos SNP rs36115365 (OR=1,6; p=0,420; 95%IC=0,31-1,62), rs995030 (OR=3,5; p=0,381; 95%IC=0,21-57,63). Comparando las frecuencias alélicas de ambos SNPs vs las genotípicas se observa que no se cumple equilibrio de HW. Conclusión: La distribución genotípica para ambos SNPs en la muestra de población general estudiada no está en equilibrio de HW, por ende, los resultados no permiten concluir una asociación entre los SNPs estudiados y CT en población chilena. La asociación positiva del genotipo GG del rs995030 y la patología, aunque no significativa, es concordante con resultados obtenidos en otras poblaciones. Un aumento en el número de casos podría establecer resultados de asociación definitiva.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular

**Dirección de Correo:** [chris.sandovalp@gmail.com](mailto:chris.sandovalp@gmail.com)

**Agradecimientos:** trabajo financiado a través del proyecto Fondecyt regular N° 1140434

**Socio Patrocinante:** Dr. Nelson Varela

#### 114.- PAPEL DE LA PROTEINA DE UNIÓN AL FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROFINA (CRF) EN EL TRAFICO DEL RECEPTOR CRF 2A. Role of CRF binding protein in the trafficking of type 2 $\alpha$ CRF receptor.

**Escorza, T.;** Yarur, H.E.; Gysling, K.

Laboratorio Biología Celular y Molecular de la Adicción, Departamento de Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La respuesta al estrés es regulada por el sistema del factor liberador de corticotrofina (CRF). El receptor tipo 2 de CRF (CRFR2) se ha involucrado en el establecimiento y recaída a la búsqueda de cocaína inducida por estrés (Wang et al., 2007; Albrechet-Souza et al., 2015). Por lo tanto estudiar la fisiología de este receptor es relevante para entender los mecanismos que explican la interacción entre estrés y adicción. El papel en adicción de CRFR2 es dependiente del funcionamiento de la proteína de unión a CRF (CRF-BP) (Wang et al., 2007). Recientemente se ha propuesto que CRF-BP cumple un papel como proteína chaperona, translocando a CRFR2 $\alpha$  desde compartimentos calnexina positivos del retículo endoplásmico hacia la membrana plasmática (Slater et al., 2016). Por otra parte, Schulz y cols. (2010) mostraron una asociación significativa de CRFR2 $\alpha$  con calnexina. Se ha observado que en situaciones de estrés agudo aumenta la expresión de CRF-BP en

regiones cerebrales (Westphal et al., 2006). También se ha descrito que la exposición a estímulos estresantes aumenta la externalización de CRFR2 $\alpha$  hacia la membrana plasmática (Waselus et al., 2009). Nuestra hipótesis de trabajo es que en situaciones de estrés agudo CRF-BP actúa reduciendo la interacción entre CRFR2 $\alpha$  y calnexina favoreciendo la presencia de este receptor en la membrana plasmática. Para verificar nuestra hipótesis hemos evaluado la presencia de calnexina en la precipitación de CRFR2 $\alpha$  co-expresado o no con CRF-BP. Además evaluamos la expresión de ambas proteínas en presencia de un inductor de estrés reticular, en células HEK293T que sobre-expresan CRFR2 $\alpha$  y/o CRFBP. Los resultados preliminares indican que en presencia de CRF-BP, se reduce la interacción de CRFR2 $\alpha$  con calnexina.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular

**Dirección de Correo:** [tomesius@gmail.com](mailto:tomesius@gmail.com)

**Agradecimientos:** Financiado por proyecto FONDECYT N° 115-0244

**Socio Patrocinante:** Gysling, K.

#### 115.- INHIBICIÓN DE ALFA-AMILASA POR EXTRACTO DE TALLOS DE LEPTOCARPHA RIVULARIS: RELACIÓN CON SU CONTENIDO TOTAL DE FLAVONOIDES. Inhibition of alpha-amylase by stalk extracts of Leptocarpa rivularis: relation to its total flavonoid content.

**Uquiche, E.;** y Soto, V.

Dpto. Ing. Química, Facultad de Ingeniería y Ciencias, Universidad de La Frontera, Temuco.

La diabetes mellitus es una de las enfermedades no transmisibles con mayor incidencia a nivel mundial. La base del tratamiento contra la diabetes es la inhibición de las enzimas alfa-amilasa y alfa-glucosidasa, encargadas de hidrolizar el almidón y liberar glucosa al torrente sanguíneo. *L. rivularis* es una planta medicinal endémica al sur de Chile comúnmente utilizada con fines medicinales debido a los metabolitos secundarios que posee como los sesquiterpenos y flavonoides. El objetivo de este trabajo fue establecer una relación entre la inhibición de la alfa-amilasa con el contenido total de flavonoides de extractos de *L. rivularis*. Los extractos se obtuvieron por extracción supercrítica con CO<sub>2</sub> modificado con etanol, bajo un arreglo factorial que combinaban dos niveles de presión de extracción (20–40 MPa) y dos niveles de concentración de etanol (0,5–1,5% p/p) con cuatro réplicas en el punto central, resultando en 8 puntos de diseño. La temperatura de extracción fue constante (60°C). La actividad de la alfa amilasa se midió como una función de la liberación de maltosa a partir de un sustrato almidón, y se expresaron como valores IC<sub>50</sub> (concentración de extracto en mg/mL suficiente para inhibir la actividad en un 50%). Los flavonoides totales se midieron por espectrofotometría y se cuantificaron como quercetina. La mayor inhibición de alfa amilasa se logró con extractos obtenidos a 40 MPa y 0,5% p/p de etanol, correspondiendo también al de mayor contenido de flavonoides totales. El análisis de correlación fue significativo (p<0,05), demostrando que en la medida que aumentó el contenido de flavonoides totales, mayor fue la inhibición de la enzima alfa-amilasa.

**Area de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales

**Dirección de Correo:** [edgar.uquiche@ufrontera.cl](mailto:edgar.uquiche@ufrontera.cl)

**Agradecimientos:** Se agradece a Fondecyt por el financiamiento de este trabajo a través del proyecto 117-0841.

**Socio Patrocinante:** Jorge Farías Avendaño

**116.- ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO GENÉTICO RS238406 EN LA ENZIMA DE REPARACIÓN DEL ADN ERCC2 Y EL RIESGO EN EL DESARROLLO DE CÁNCER TESTICULAR: UN ESTUDIO CASO-CONTROL.** Association between rs238406 genetic polymorphism in the DNA reparation enzyme ERCC2 and the risk of developing testicular cancer in the Chilean population: a case-control study.

**Cerro, R.1,** Roco, A.1, Molina, S.1, Sandoval, C.1, Cayun, J.P.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.1

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

Chile es el país de mayor incidencia de cáncer testicular (CT) en América, siendo 1,6 veces mayor a la observada en población mundial. Antecedentes epidemiológicos señalan una posible asociación de variables ambientales y genéticas en el desarrollo de CT. En este sentido, la presencia de polimorfismos genéticos capaces de alterar la función de proteínas involucradas en los mecanismos de reparación del DNA, pueden constituir un factor determinante en su etiología. Específicamente, la presencia de polimorfismos en el gen ERCC2 se han asociado con un mayor riesgo de sufrir algunos tipos de cáncer, como ovárico, colorrectal y gástrico; sin embargo, no se han realizado estudios de asociación de estas variables con CT. El objetivo de este trabajo fue evaluar si la presencia de polimorfismos en el gen ERCC2 (rs13181, rs1799793 y rs238406), y de factores de riesgo (FR) hábito tabáquico, alcohólico y antecedentes familiares de cáncer, influyen en la susceptibilidad a CT. Metodología: Muestras de DNA genómico de 241 voluntarios de población chilena (PC), 140 pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) y 186 pacientes con CT, fueron genotipificadas mediante Sonda TaqMan para la detección de variantes genéticas de los polimorfismos en ERCC2. Resultados: Al comparar los grupos PC y CT, se encontró asociación entre el genotipo A/A de rs238406 y la presencia de CT (OR=1,998, p=0,002), la que aumento con cada FR (OR=6,07 p=0,001; OR=4,25 p=0,001; OR=2,80 p=0,001, respectivamente). Al comparar los grupos de HPB y CT se observó asociación para el mismo genotipo, A/A de rs238406 (OR=2,207, p=0,003), que también aumento al considerar los FR (OR=12,43 p=0,001; OR=4,83 p=0,001; OR=14,10 p=0,001, respectivamente). Conclusión: El genotipo A/A para el rs238406 de ERCC2 se relaciona significativamente con el desarrollo de CT en población chilena.

**Area de la Farmacología:** Farmacología molecular

**Dirección de Correo:** [rcerrorojas@gmail.com](mailto:rcerrorojas@gmail.com)

**Agradecimientos:** Trabajo financiado a través del proyecto Fondecyt regular N° 114-0434

**Socio Patrocinante:** Dr. Nelson Varela F.

**117.- RESOLVINA-D1 DISMINUYE LA EXPRESIÓN DE ICAM-1 Y VCAM-1 INDUCIDOS POR LPS EN FIBROBLASTO CARDIACO DE RATA NEONATA.** Resolvin-D1 decreases ICAM-1 and VCAM-1 expression LPS-induced in neonatal rat cardiac fibroblast.

**Muñoz, N.1;** Vivar, R.1; Sepúlveda, P.1; Díaz-Araya, G.1

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

Introducción: En el fibroblasto cardíaco el lipopolisacárido (LPS) aumenta los niveles de expresión de iCAM-1 y VCAM-1; y consecuentemente, el reclutamiento de células polimorfonucleares (PMN) sobre los FC. La Resolvina D1 (RvD1), disminuye la respuesta inflamatoria, promoviendo el cese del reclutamiento leucocitario; sin embargo, se desconoce si la RvD1 regula la respuesta inflamatoria mediada por el FC y si consecuentemente disminuye el reclutamiento de PMN. Objetivo: Demostrar que en FC de ratas neonatas, la RvD1 disminuye la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 y consecuentemente la adhesión de PMN inducidas por LPS. Materiales y Métodos: FC de ratas neonatas pasaje 2 fueron privados de suero por 24 horas y estimulados con LPS en presencia/ausencia de RvD1. Se cuantificó el efecto de RvD1 sobre la viabilidad y proliferación de FC por AlamarBlue® y conteo celular, mientras que los niveles de expresión de ICAM-1 y VCAM-1 fueron determinados por immunowestern blot. La adhesión de PBMC a FC fue analizada por microscopía. Resultados: La RvD1, de una manera tiempo y concentración dependiente, no mostró efecto sobre la viabilidad y proliferación de los FC. De la misma manera la RvD1, por sí misma, no mostró efecto citoprotector de la muerte inducida por isquemia/reperfusión simulada, y tampoco afectó los niveles de expresión de ICAM-1 y de VCAM-1; sin embargo, la RvD1 disminuyó los niveles de expresión de ICAM-1 y VCAM-1 inducidos por LPS. Finalmente, la RvD1 disminuyó la adhesión de PMN sobre los FC inducida por LPS. Conclusión: Nuestros resultados sugieren que, en el FC la RvD1 frente a un estímulo pro-inflamatorio (LPS), previene la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 y consecuentemente, reduce la adhesión de PMN.

**Area de la Farmacología:** Farmacología cardiovascular

**Dirección de Correo:** [nmsilva@ug.uchile.cl](mailto:nmsilva@ug.uchile.cl)

**Agradecimientos:** FONDECYT 117-0425

**Socio Patrocinante:** Guillermo Díaz Araya

**118.- RESOLVINA-D1 DISMINUYE LA EXPRESIÓN DE ICAM-1 Y VCAM-1 EN FIBROBLASTO CARDIACO, INDUCIDA POR HEPARÁN SULFATO.** Resolvin-D1 decreases the expression of ICAM-1 and VCAM-1 in cardiac fibroblast, induced by Heparan sulfate.

**Velarde, V.A.;** Olivares, F.; Diaz-Araya, G.

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

Introducción: El FC secreta varios factores que facilitan el reclutamiento de linfocitos a la zona de injuria para remover restos celulares y comenzar la cicatrización. En FC el heparan sulfato (HS) activa el TLR4 y a través de la vía NF-kB induce la

expresión de ICAM-1 y VCAM-1 aumentando la adhesión de linfocitos. La resolvina-D1 (RvD1) es un derivado lipídico, antiinflamatorio y resolutorio de la inflamación, disminuyendo la activación de NF-KB; sin embargo, en FC no hay estudios de la RvD1 y las vías por las cuales prevendría los efectos proinflamatorios inducidos por HS. Objetivo: Determinar en FC que la RvD1 disminuye la activación de la vía NF-kB inducida por HS, y consecuentemente disminuye la expresión de ICAM-1 y VCAM-1. Materiales y métodos: Cultivo primario de FC adultos de rata en pasaje 2 fueron mantenidos en medio libre de suero por 24 horas y estimulados con HS y RvD1 en presencia o ausencia del inhibidor de la vía transduccional NF-kB. Los niveles de activación NF-kB; y los niveles de expresión de ICAM-1 y VCAM-1 se detectaron por western blot. Resultados: En el FC, el HS a través de la vía transduccional NF-kB aumenta la expresión de las proteínas ICAM-1 y VCAM-1. La RvE1 por sí misma no induce cambios en los niveles de activación de NF-KB, así como también no induce cambios en los niveles de expresión de ICAM-1 y VCAM-1; sin embargo, reduce tanto los niveles de activación de NF-KB como los niveles de expresión de ICAM-1 y VCAM-1 inducidos por HS. Conclusión: La RvE1 previene la activación de NF-KB y disminuye los niveles de expresión de ICAM-1 y VCAM-1 inducidos por HS.

**Area de la Farmacología:** Farmacología cardiovascular  
**Dirección de Correo:** [victor.velarde@ug.uchile.cl](mailto:victor.velarde@ug.uchile.cl)  
**Agradecimientos:** FONDECYT 117-0425  
**Socio Patrocinante:** Guillermo Díaz-Araya

**119.- LA EXPOSICIÓN NEONATAL AL ESTRADIOL AUMENTA LA TRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICA EN EL NUCLEUS ACCUMBENS DE RATAS HEMBRA ADULTAS.** Neonatal exposure to estradiol increases dopaminergic transmission in Nucleus Accumbens in adult female rats.

Martorell, A.1,2, Espinosa, P.1,3, **Martínez, J.3**, Bonansco, C.1 and Sotomayor-Zárate, R.3

1 Laboratorio de Neurofisiología, Centro de Neurobiología y Plasticidad Cerebral, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile. 2 Escuela de Fonoaudiología, Facultad de Ciencias de la Rehabilitación, Universidad Andres Bello, Viña del Mar, Chile. 3 Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología, Centro de Neurobiología y Plasticidad Cerebral, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

Los esteroides producen efectos fisiológicos en diversos tejidos del organismo, incluido el tejido cerebral. Las neuronas dopaminérgicas del sistema mesocorticolímbico implicadas en comportamiento y motivación, son moduladas por las hormonas sexuales. Sin embargo, poco se sabe sobre los efectos a largo plazo inducidos por la exposición neonatal a hormonas sexuales sobre la neurotransmisión dopaminérgica. Con el objetivo de evaluar los efectos de exposición neonatal aguda a valerato de estradiol (EV) sobre la vía dopaminérgica provenientes del núcleo tegmental ventral (VTA) sobre el núcleo accumbens (NAcc) de ratas adultas, comparando la actividad sináptica excitatoria de las neuronas espinosas medianas (NEM) en rebanadas sagitales de cerebro de ratas adultas controles y expuestas a EV. Las NEM fueron morfológicamente identificadas y caracterizadas

eléctrofisiológicamente a través de la técnica de patch clamp. Las corrientes excitatorias postsinápticas espontáneas (EPSCs) de NEM del NAcc, fueron comparadas antes y después de la estimulación eléctrica de las fibras dopaminérgicas en ratas control y EV. Los datos muestran que: 1) tanto los valores de frecuencia basal como amplitud basal de las sEPSC son indistinguibles entre los grupos control y EV. 2) La estimulación de las fibras dopaminérgicas aumenta la frecuencia de las EPSCs en las ratas tratadas con EV, pero sin efectos en el grupo control. 3) En ambos grupos, la estimulación no tuvo efectos en la amplitud de las sEPSC. Concluimos que la programación neonatal con estradiol potencia la modulación dopaminérgica de las corrientes excitatorias, debido al aumento de la liberación de DA o de la expresión del receptor D1 en los terminales glutamatérgicos.

**Area de la Farmacología:** Neuropsicofarmacología  
**Dirección de Correo:** [ramon.sotomayor@uv.cl](mailto:ramon.sotomayor@uv.cl)  
**Agradecimientos:** Financiamiento otorgado por los Proyectos FONDECYT N° 116-0398, N° 113-0491 y DIUV-CI N° 01/2006.  
**Socio Patrocinante:** Dr. Ramón Sotomayor-Zárate

**120.- DERIVADOS DE ARILPIRROLIDINAS COMO AGENTES ANSILÓTICOS Y CONTRA LA ADICCIÓN A NICOTINA, USANDO AL PEZ CEBRA COMO MODELO IN VIVO.** Arilpyrrolidines derivatives as anxiolytic agents and against nicotine addiction, using Zebrafish as in vivo model.

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

1.- Laboratorio de Farmacoquímica y Síntesis Orgánica, Depto. de Ciencias Químicas y Recursos Naturales, Facultad de Ingeniería y Ciencias, Universidad de La Frontera. 2.- Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Chile.

El uso de peces cebra para estudios de comportamiento, es una herramienta útil para el descubrimiento de nuevas drogas. Los efectos ansiolíticos de drogas conocidas, incluyendo nicotina, han sido caracterizados utilizando el nado en una pecera nueva (NTT por sus siglas en inglés), el aumento de la permanencia del pez en la superficie de la pecera es considerado un efecto de tipo ansiolítico. Por otro lado, para estudios de adicción a nicotina y la posibilidad de revertir el efecto de esta última, utilizamos el modelo de condicionamiento de preferencia de lugar (CPP por sus siglas en inglés). Una vez producido el condicionamiento, la idea es poder revertir el efecto condicionante de la droga de abuso por nuestras drogas de diseño. Inicialmente hemos encontrado que una de nuestras moléculas (UFR-2709) que posee un anillo aromático unido a una porción de pirrolidina, presenta un marcado efecto ansiolítico en el NTT y además es capaz de revertir el condicionamiento producido por nicotina en el CPP para pez cebra. Basado en esto, hemos diseñado una serie de derivados arilpirrolidínicos, modificando los sustituyentes del anillo aromático, como la separación entre este y la pirrolidina, que nos permita entender los requerimientos estructurales que potencien la actividad observada para UFR-2709. Nuestros resultados indican que la adición de halógenos potencia el efecto de nuestros derivados en el NTT, mientras que la extensión de la separación entre el anillo aromático y la pirrolidina producen una disminución de su perfil ansiolítico. Por otro lado los derivados halogenados en la posición meta, al igual que UFR-2709, son capaces de revertir el

condicionamiento estimulado por nicotina en un experimento de CPP para pez cebra.

**Area de la Farmacología:** Farmacología conductual  
**Dirección de Correo:** [patricio.iturriaga@ufrontera.cl](mailto:patricio.iturriaga@ufrontera.cl)  
**Agradecimientos:** Agradecimientos: P. Iturriaga-Vásquez Fondecyt 1150615 y M. Reyes-Parada 1170662  
**Socio Patrocinante:** Patricio Iturriaga-Vásquez

**121.- EXPRESIÓN DE LOS RECEPTORES ALX/FPR2 Y CHEMR23 PARA LAS RESOLVINAS D1 Y E1 EN FIBROBLASTOS CARDIACOS DE RATA.** Expression of ALX / FPR2 and ChemR23 receptors for resolvin D1 and E1 in rat cardiac fibroblasts.

**Salas-Hernández, A.;** Ruz, F., Díaz-Araya, G.

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

**INTRODUCCIÓN:** Las RvE1 y RvD1 son mediadores pro-resolutivos de la inflamación que se unen a los receptores ChemR23 y ALX/FPR2, respectivamente. Estos receptores modulan la respuesta inflamatoria, y están presentes en monocitos, células dendríticas, queratinocitos, fibroblastos sinoviales, células endoteliales y células musculares lisas; sin embargo, no existe información sobre si estos receptores están presentes en fibroblastos cardíacos (FC). Últimamente, los FC han sido considerados como células centinela, capaces de participar y regular la respuesta inflamatoria en el tejido cardíaco. Por lo tanto, estudiar la presencia de estos receptores es clave para determinar la posible utilidad terapéutica antiinflamatoria de las resolvinas en este tejido. **OBJETIVO:** Determinar la presencia y localización de los receptores ChemR23 y FPR2 en FC de rata, y si sus niveles de expresión son regulados de diferente manera por estímulos proinflamatorios o profibróticos (LPS, Ang II, TGF- $\beta$ , RvE1, RvD1). **METODOLOGÍA:** En cultivo primario de FC de rata se evaluó la presencia de los receptores ChemR23 y FPR2 mediante Western Blot, mientras que por inmunocitoquímica se determinó su localización celular. **RESULTADOS:** Se confirmó la presencia y localización de ambos receptores en la membrana citoplasmática de los FC. El tratamiento con estímulos proinflamatorios (LPS y Ang II) disminuyó los niveles de expresión de ambos receptores, mientras que con TGF- aumentaron sus niveles de expresión. No se observaron grandes diferencias en la localización celular. **CONCLUSIONES:** Los fibroblastos cardíacos de rata expresan los receptores para las resolvinas RvD1 y RvE1 (ALX/FPR2 y ChemR23), lo que refuerza aún más la participación de los FC en la respuesta inflamatoria cardíaca.

**Area de la Farmacología:** Farmacología cardiovascular  
**Dirección de Correo:** [aimeeviviana@gmail.com](mailto:aimeeviviana@gmail.com)  
**Agradecimientos:** Financiamiento: OAIICE-CAB-03-031-2015 (Universidad de Costa Rica); PI-0118-15 (Ministerio de Ciencia y Tecnología de Costa Rica); FONDECYT 117-0425  
**Socio Patrocinante:** Dr. Guillermo Díaz Araya

**122.- EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL ACEITE DE SEMILLA DE CANNABIS SATIVA.** Anti-inflammatory Effect of Hemp Seed Oil.

**Constanzo, C.A.1,** Martinez, T.1, Jimenez, G.1, Rojo, L.E.1,2

1 Laboratorio de Toxicología, Departamento de Biología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile (USACH), Santiago 3363, Chile. 2 Centro de Biotecnología Acuícola, Departamento de Biología, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile, USACH, Santiago, Chile.

La utilización tópica e ingesta del aceite de semilla de cannabis sativa (ASCS) se sustenta sobre escasa evidencia científica. Existen datos aislados su sobre posibles efectos sobre la inflamación y como fuente de ácidos grasos esenciales (Ácido linoleico, Ácido  $\alpha$  y  $\gamma$  linolénico y Ácido oleico), también se postula que la semilla aportaría proteínas y minerales [1] El ácido linoleico (AL) y ácido oleico (AO) son componentes principales de varios aceites de origen botánico, incluyendo al aceite de semillas de Cannabis sativa y tienen una eficacia discutible promoviendo el proceso de regeneración celular. Sin embargo, se han descubierto que existen combinaciones sinérgicas de estos y otros ácidos grasos en efecto sobre la inflamación y regeneración tisular [2]. En base a lo anterior, en este trabajo se evaluó la actividad antiinflamatoria de ASCS sobre células Raw 264.7 estimuladas con LPS, así como también el efecto sobre la proliferación/migración de fibroblastos 3T3L1. Los resultados indican además que el ASCS inhibe el estrés oxidativo intracelular inducido por LPS. ASCS inhibió en un 22% la liberación de óxido nítrico en macrófagos Raw 264.7. Por otra parte, se observó en esta investigación que ASCS demostró tener un efecto positivo y estadísticamente significativo (73.35%) sobre la proliferación/migración celular frente a células 3T3L1 a concentraciones de 100  $\mu$ g/ml. El análisis de migración/proliferación fue evaluado en ensayos de migración mediante la medición del área de cierre de una monocapa de fibroblastos.

**Area de la Farmacología:** Toxicología  
**Dirección de Correo:** [catalina.constanzo@usach.cl](mailto:catalina.constanzo@usach.cl)  
**Agradecimientos:** Proyecto Dicyt Opinión Pública 021743RC\_OP  
**Socio Patrocinante:** Leonel Rojo Castillo.

**123.- RESOLVINA D1 INHIBE LA ACTIVACIÓN DE ERK1/2 Y NF-KB DEPENDIENTE DE LPS Y PREVIENE LA EXPRESIÓN DE ICAM-1 Y VCAM-1 EN FIBROBLASTOS CARDIACOS.** Resolvin D1 inhibit ERK1/2 and NF-kB pathways LPS-activated and prevent ICAM-1 and VCAM-1 in cardiac fibroblast.

**Sepúlveda, P.;** Ayala, P.; Humeres, C.; Ruz, F; Vivar, R.; Díaz-Araya, G.

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

**Introducción:** Los fibroblastos cardíacos (FC) responden al lipopolisacárido (LPS), y se activan las vías de señalización intracelular NF-kB y ERK1/2, aumentando los niveles de expresión de ICAM-1 y VCAM-1; y consecuentemente, el reclutamiento de linfocitos. La Resolvin D1 (RvD1) es un mediador pro-resolutivo y antiinflamatorio; sin embargo, se desconoce si la RvD1 modula las

respuestas inflamatorias inducidas por LPS, y por cuales vías de señalización estaría actuando. Objetivo: Demostrar que en FC de ratas adultas estimulados con LPS, la RvD1 cumple un rol anti-inflamatorio mediante la inhibición de la activación de ERK1/2 y NF-κB, y consecuentemente reduce la expresión de ICAM-1 y VCAM-1. Materiales y Métodos: Cultivo primario de FC adultos de rata en pasaje 2 fueron privados de suero por 24 horas y estimulados con LPS y/o RvD1. Se cuantificó el efecto de RvD1 y LPS en los niveles de activación de las proteínas ERK1/2 y NF-κB; y de las proteínas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1 mediante Western Blot. Resultados: El LPS, de una manera tiempo dependiente, activa las vías transduccionales ERK1/2 y NF-κB. Por otro lado, la RvD1, por si misma no modula la activación de las vías ERK1/2 y NF-κB; sin embargo, la RvD1 es capaz de prevenir e inhibir la activación de las proteínas ERK1/2 y NF-κB activadas por LPS. Además, la RvD1 disminuyó los niveles de expresión de ICAM-1 y VCAM-1 inducidos por LPS. Finalmente, la RvD1 disminuyó la adhesión de PMN sobre los FC inducida por LPS. Conclusión: En el FC la RvD1 frente a un estímulo pro-inflamatorio como el LPS, previene la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 y consecuentemente, reduce la adhesión de PMN.

**Area de la Farmacología:** Farmacología cardiovascular  
**Dirección de Correo:** [pablo.sepulveda.m@ug.uchile.cl](mailto:pablo.sepulveda.m@ug.uchile.cl)  
**Agradecimientos:** FONDECYT 117-0425  
**Socio Patrocinante:** Guillermo Díaz Araya

#### 124.- MORFOLOGÍA EPITELIAL DEL COLON EN RATAS SOMETIDAS A UNA DIETA ALTA EN GRASA. Epithelial colon morphology in rats subjected to a high fat diet.

**Escobar-Luna, J.,** Zamorano-Cataldo, M., Villalobos-Manríquez, F., Rossi-Vargas, G., Bravo, J.A., Julio-Pieper, M.

Grupo 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.

En la obesidad, además del incremento del tejido adiposo, varios otros sistemas se ven afectados. Las dietas altas en grasa promueven alteraciones en el sistema digestivo, incluyendo cambios a nivel epitelial, del componente inmune local y del sistema nervioso entérico, incluyendo modificaciones morfológicas y funcionales. Sin embargo, los cambios tempranos que ocurren bajo dietas pro-adipogénicas, especialmente en el colon juvenil, son poco conocidos. Para estudiar dichos fenómenos intestinales tempranos y establecer ventanas terapéuticas durante el desarrollo de la obesidad, sometimos a ratas Sprague-Dawley juveniles machos de 30 días de edad (P30) a una dieta alta en grasa (DAG, TestDiet58Y1) durante 15 y 30 días, terminando la exposición a DAG en P45 y P60 respectivamente. La ganancia de peso de los animales sometidos a DAG y los controles no presentó diferencia, sin embargo, la cantidad de grasa perigonadal fue cualitativamente mayor en los animales con DAG en P45 y P60. Además, el tamaño del colon y ciego de las ratas con DAG fue cualitativamente menor. Finalmente, el número de vellosidades, profundidad de las criptas y grosor de la capa muscular del colon se analizarán por tinción eosina/hematoxilina esperando investigar si existen alteraciones tempranas en la morfología de

estas estructuras en animales con DAG, que permitan asociarlas a los cambios macroscópicos observados. Estos resultados muestran que la DAG afecta la macroestructura del tubo digestivo, aún mucho antes del establecimiento de la obesidad como patología. Lo anterior puede tener consecuencias no solo a nivel intestinal, sino que también de otros sistemas (inmune, endocrino y nervioso). Este modelo es valioso para investigar etapas precoces de la obesidad que podrían tener un alto impacto sobre la salud del eje intestino-cerebro.

**Area de la Farmacología:** Farmacología gastrointestinal  
**Dirección de Correo:** [jorge.escobar.luna87@gmail.com](mailto:jorge.escobar.luna87@gmail.com)  
**Agradecimientos:** FINANCIADO POR: FONDECYT #114-0776  
**Socio Patrocinante:** Marcela Julio-Pieper Ph.D.

#### 125.- ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA EN EXTRACTOS DE DURVILLAEA ANTARCTICA. Analysis of biological activity in Durvillaea antarctica extracts.

**Mardones, L.,** Sanhueza, E.1, Sánchez, F.1, Barruyle, G.1, Concha, V.2, Riveros, R.2, Otaiza, R.3,4, Aguirre, C.2,4

1 Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción. 2 Departamento de Química Ambiental, Facultad de Ciencias, Universidad Católica de la Santísima Concepción. 3 Departamento de Ecología, Facultad de Ciencias, Universidad Católica de la Santísima Concepción. 4 Centro de Investigación en Biodiversidad y Ambientes Sustentables (CIBAS), Universidad Católica de la Santísima Concepción.

Chile es un país con una amplia costa, rica en productos marinos de origen vegetal que se usan en la industria alimentaria, cosmética y biotecnológica. En el presente estudio se analizó la actividad antioxidante y cicatrizante de uno extracto acuoso y un extracto alcohólico (25% etanol) del alga parda *Durvillaea antarctica* (Coyayuyo). Las muestras fueron obtenidas en el sector de la desembocadura del río Biobío, en la Región del Biobío. El rendimiento de ambos extractos fue de 13,0 y 20,1% y su composición fue de 9,8 y 17,3% de compuestos fenólicos. Encontramos que el extracto alcohólico presentó 2,3 veces mayor actividad antioxidante usando 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH), sin embargo al estudiar su posible efecto protector sobre el daño oxidativo inducido por un extracto de humo de cigarro en distintos ensayos, encontramos que ningún extracto fue capaz de disminuir la peroxidación lipídica en homogenizado de cerebro de ratón, la carbonilación de proteínas del plasma ni la inhibición de la actividad de catalasa. Por otro lado, en el ensayo murino de cierre de herida, ambos extractos aceleraron en proceso de cicatrización, siendo más eficiente el extracto alcohólico. Los resultados nos permiten concluir que los extractos obtenidos de *Durvillaea antarctica*, presentan una actividad antioxidante in vitro que no se replica en muestras biológicas y presenta otras propiedades aún.

**Área de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales  
**Dirección de Correo:** [lmardones@ucsc.cl](mailto:lmardones@ucsc.cl)  
**Agradecimientos:** Proyecto Interdisciplinario CIBAS 2017-2  
**Socio Patrocinante:** Dra. Valeska Ormazabal

**126.- EFECTO DE LAS VARIANTES GENÉTICAS CYP2C9\*2 Y VKORC1 SOBRE LA DOSIFICACIÓN DE ANTICOAGULANTE ORAL.** Effect of genetic variants CYP2C9\*2 and VKORC1 on oral anticoagulant dosage

**Rojas, M.<sup>1</sup>**, Roco, A.<sup>1,4</sup>, Suárez, M.<sup>1</sup>, Rubilar, J.<sup>1</sup>, Nieto, E.<sup>2</sup>, Cruz, D.<sup>2</sup>, Moena, V.<sup>3</sup>, Salas, P.<sup>3</sup>, Pavez, D.<sup>3</sup>, Gallardo, C.<sup>4</sup>, Canepa, A.<sup>2</sup>, Quiñones, L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Carcinogénesis Química y Farmacogenética, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. <sup>2</sup>Hospital San Juan de Dios. <sup>3</sup>CRS "Salvador Allende". <sup>4</sup>Departamento Coordinación de la Red Asistencial, Servicio de Salud Metropolitano Occidente.

Introducción. Se ha descrito que la terapia con anticoagulantes orales presenta una gran variabilidad interindividual. Mientras el paciente no se encuentre dentro de su rango terapéutico, tiene probabilidades de presentar un cuadro hemorrágico o trombótico. Muchos factores influyen en variabilidad como: interacciones de medicamentos, dieta, edad y también factores genéticos. Dentro de estos últimos, se han descrito variaciones en enzimas de fase I, específicamente CYP2C9 y también en la enzima biotransformadora de vitamina K (VKORC1), la cual es el blanco terapéutico de la terapia anticoagulante oral. Bajo esta perspectiva, el objetivo de este estudio, es determinar la contribución del polimorfismo CYP2C9\*2 (rs1799853) y VKORC1 (rs9923231) en la dosis de anticoagulante oral requerida según el polimorfismo en población chilena. Metodología. Se obtuvo ADN de 145 pacientes en tratamiento con acenocumarol del Servicio de Salud Metropolitano Occidente. El análisis genotípico fue realizado mediante *RealTime*-PCR con sondas específicas. Resultados. Para el genotipo VKORC1 G/G la dosis promedio de acenocumarol es 19,2+/-8,6 mg; el genotipo VKORC1 G/A la dosis promedio de acenocumarol es 13,8 +/-6,1mg; y para el genotipo VKORC1 A/A la dosis promedio de acenocumarol es 8,5+/-3,3 mg. El genotipo CYP2C9 (\*1/\*1) la dosis de acenocumarol es 16,9+/-8,0 mg y la dosis de acenocumarol en pacientes heterocigotos para CYP2C9 (\*1/\*2) es 12,7+/-4,7mg. Conclusiones. Los pacientes con polimorfismos en CYP2C9\*2 (rs1799853) y en VKORC1 (rs9923231) requieren dosis de acenocumarol menores que los pacientes que no presentan estos polimorfismos. El promedio de DTS para el grupo en estudio es 14,7+/-7,5mg, menor a lo descrito para población caucásica (30,1 mg) y española (28 mg).

**Área de la farmacología:** Farmacología molecular  
**Correo electrónico:** [mvalenzuela.biog@gmail.com](mailto:mvalenzuela.biog@gmail.com)  
**Socio patrocinante:** BQ. Ángela Roco Arriagada/Dr. Luis Quiñones

**127.- CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES EN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE DEL ÁREA OCCIDENTE DE SANTIAGO.** (Characterization of patients in anticoagulant treatment in the western area of Santiago).

**Tamayo, F.<sup>1</sup>**, Suárez, M.<sup>1</sup>, Nieto, E.<sup>2</sup>, Cruz, D.<sup>2</sup>, Gallardo, C.<sup>3</sup>, Quiñones L.<sup>1</sup>, Roco, A.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética, Departamento de Oncología Básico Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. <sup>2</sup> Policlínico Tratamiento Anticoagulante, Hospital San Juan de Dios, Servicio de Salud Metropolitano

Occidente. <sup>3</sup> Departamento de Coordinación Red Asistencial, Servicio de Salud Metropolitano Occidente.

Antecedentes: En Chile, la mortalidad por Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en el país. Cada año millones de personas toman Antagonistas de vitamina K (AVK) para prevenir nuevos cuadros trombóticos. El cálculo de la dosis semanal de los AVK se realiza en base al tiempo de protrombina, expresado como INR. Se ha observado que sólo un 60% de los pacientes con AVK logra estar en el rango de INR esperado y que la dosis de AVK depende de la etnia. En Latinoamérica y en particular en Chile no hay estudios que caractericen a los pacientes que están en tratamiento con AVK. De acuerdo con estos antecedentes, se ha propuesto la presente investigación. Objetivo: Determinar el porcentaje % de pacientes con INR dentro de rango terapéutico según las variables a analizadas (género, diagnóstico, edad, rango INR, entre otros). Métodos: El estudio es observacional prospectivo sin intervención, utilizando la base de datos del software tratamiento anticoagulante TAO.Net® del Servicio de Salud Metropolitano Occidente. Resultados: Se analizaron 6.280 fichas de pacientes en TACO, con una edad promedio de 68,32+/-14,46 años, un 51,3 % de los pacientes corresponden a mujeres. Los tres principales diagnósticos son Fibrilación Auricular (27,6 %), Arritmia completa (20,4%) y TVP (14,3%). Un 87,8 % de los pacientes con Acenocumarol deben estar anticoagulados en un rango de INR 2,0-3,0. Los diagnósticos secundarios más frecuentes son HTA (21,7 %) y DM (14,6 %). Un 98,5 % de los pacientes están en tratamiento con Acenocumarol con dosis terapéuticas semanales (DTS) promedio de 13,56+/-7,4 mg; los pacientes en tratamiento con Warfarina tienen DTS promedio 30,36+/-15,64 mg. Conclusión: Las DTS encontradas en la población en estudio varían de lo descrito para población caucásica (30,1 mg), española (28 mg), asiática (18,9 mg) y afroamericana (36,4 mg).

**Área de la Farmacología:** Farmacología Cardiovascular  
**Correo Electrónico:** [fca.tamayo.palma@gmail.com](mailto:fca.tamayo.palma@gmail.com)  
**Socio Patrocinante:** Ángela Roco Arriagada/Luis Quiñones

**128.- TIPO DE INHIBICIÓN DE ENZIMAS ASOCIADAS A LA DIABETES MELLITUS POR EXTRACTO DE TALLOS DE LEPTOCARPHA RIVULARIS.** Type of inhibition of enzymes associated with the diabetes mellitus by stalk extracts from *Leptocarpha rivularis*

**Uquiche, E.;** Soto, V.; Marillán, C.

Dpto. Ing. Química, Facultad de Ingeniería y Ciencias, Universidad de La Frontera, Temuco.

La diabetes mellitus es uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial. Un tratamiento para esta enfermedad es la inhibición de enzimas alfa-amilasa y alfa-glucosidasa, las cuales hidrolizan almidones y liberan unidades de glucosa al torrente sanguíneo. Se ha informado en la literatura que estas enzimas pueden ser inhibidas por moléculas como los sesquiterpenos y flavonoides, presentes en extractos de plantas medicinales. *L. rivularis* es una planta medicinal endémica al sur de Chile, y sus extractos se han utilizado como tratamiento para diferentes enfermedades. Estudios preliminares han determinado importante contenido de flavonoides en extracto de *L. rivularis*. El



objetivo de este trabajo fue identificar el tipo de inhibición de enzimas alfa-amilasa y alfa-glucosidasa por extracto de tallos de *L. rivularis*. Los extractos se obtuvieron por extracción supercrítica con CO<sub>2</sub> modificado con etanol (40 MPa, 1% p/p, 60°C). La inhibición de la alfa-amilasa se midió por un método colorimétrico con DNSA (ácido 3,5-dinitrosalicílico) usando una solución de almidón soluble como sustrato y midiendo la liberación de maltosa a 540 nm. La inhibición de la alfa-glucosidasa se midió por espectrofotometría usando una solución de pNPG(p-nitrofenol-glucósido) como sustrato y midiendo la liberación de p-nitrofenol a 405 nm. La cinética de actividad de ambas enzimas fue medida para distintas concentraciones de sustrato e inhibidor (extracto) y se obtuvieron valores de la velocidad inicial a partir de las curvas generadas. El tipo de inhibición para enzima alfa-amilasa (inhibición casi competitiva) y alfa glucosidasa (inhibición mixta) se determinó usando la ecuación de Michaelis–Menten y el diagrama de Lineweaver-Burk.

**Area de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales  
**Dirección de Correo:** [edgar.uquiche@ufrontera.cl](mailto:edgar.uquiche@ufrontera.cl)

**Agradecimientos:** Se agradece a Fondecyt por el financiamiento de este trabajo a través del proyecto 1170841.  
**Socio Patrocinante:** Jorge Farías Avendaño

**129.- EFECTO DE LA DISBIOSIS MATERNAL SOBRE LA CONDUCTA Y LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DE DOPAMINA D2 EN EL ÁREA TEGMENTAL VENTRAL DE RATAS JUVENILES.** Effect of maternal dysbiosis on behavior and expression of dopamine receptor D2 in ventral tegmental area of young rats.

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

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

Perturbaciones de la microbiota intestinal en los primeros días postnatales conducen a problemas de neurodesarrollo y de conducta en la vida adulta. Por ejemplo, roedores que nacen y se desarrollan en condiciones axénicas muestran conductas de ansiedad disminuidas en relación a animales que tienen una microbiota convencional. Además, los animales axénicos presentan alteraciones en la expresión de genes a nivel del sistema nervioso central. En nuestro grupo de investigación hemos observado cambios en la conducta de crías de rata Sprague-Dawley cuyas madres han recibido por gavage oral un cóctel de antibióticos de amplio espectro no absorbibles (neomicina, bacitracina, vancomicina y pimarcina), tres días antes del parto, hasta los 7 días postnatales (P7) (disbiosis materna [DM]). El objetivo de este estudio fue verificar los efectos de la DM en la conducta, y la expresión del receptor de dopamina D2 y de tirosina hidroxilasa (TH) en el área tegmental ventral (ATV) de las crías macho juveniles (P35). Al comparar ratas expuestas a DM con crías de madres sin tratamiento, no se observaron cambios en la prueba de reconocimiento de objeto novedoso. Si se observó un aumento del tiempo de permanencia en el área central del campo abierto en las ratas expuestas a DM en comparación con controles. Además, la exposición a DM disminuye la expresión de D2 y TH en el ATV de estos animales en comparación a ratas que no fueron

expuestas a antibióticos. Este resultado muestra que el eje microbiota-intestino-cerebro es clave para el desarrollo de circuitos neuronales relacionados a la recompensa, y por lo tanto sugiere que la exposición a antibióticos en etapas tempranas de la vida afectaría a este circuito en la adultez.

**Area de la Farmacología:** Neuropsicofarmacología  
**Dirección de Correo:** [jocelyn.urrutia.94@gmail.com](mailto:jocelyn.urrutia.94@gmail.com)  
**Agradecimientos:** Fondecyt #1140776  
**Socio Patrocinante:** Javier A. Bravo

**130.- AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ACIDOS GRASOS FFAR1 Y FFAR4 EN LA ACTIVACIÓN DEL NEUTRÓFILO BOVINO.** FFAR1 and FFAR4 fatty acid receptors agonists in bovine neutrophil activation.

Olmo, I.1,2, Manosalva, C.2, Teuber, S.1, Larrazabal, C.1, Raipane, F.1, Burgos, R.A.1, Hidalgo, M.A.1

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

Los receptores de ácidos grasos de cadena larga FFAR1 y FFAR4 se expresan principalmente en intestino delgado, adipocitos, papilas gustativas y células del sistema inmune. El neutrófilo es un componente clave de la respuesta inmune innata, y antecedentes previos han mostrado que ácidos grasos del tipo omega-6 y 9 activan respuestas en estas células. Sin embargo, se desconoce el rol de los ácidos grasos omega-3 en la activación del neutrófilo y si el receptor FFAR4 es expresado en estas células. Se analizó la presencia del receptor FFAR4 en neutrófilos a través de RT-PCR e inmunofluorescencia. Además, se evaluó el efecto de los ácidos docosahexaenoico (DHA), eicosapentanoico (EPA), alfa-linolénico (ALA) y el agonista farmacológico TUG-891 sobre la movilización de calcio intracelular mediante espectrofluorescencia utilizando la sonda Fura-2AM, y actividad metaloproteínasa-9 (MMP-9) mediante zimografía. Se detectó la presencia del mRNA del receptor FFAR4 y la proteína en neutrófilos. Se observó que DHA, EPA, ALA y TUG-891 inducen movilización de calcio intracelular, en forma dosis-dependiente, obteniéndose los resultados de EC 50 de 99,03, 106 y 73,7 μM para DHA, EPA y TUG-891 respectivamente. El análisis de zimografía mostró un aumento de la liberación y actividad MMP-9 neutrófilos estimulados con DHA por 5 min. En conclusión, estos resultados sugieren que los ácidos grasos omega-3 activan al neutrófilo bovino, acción que podría ser mediada a través de los receptores FFAR1 y FFAR4.

**Área de la Farmacología:** Farmacodinamia  
**Dirección de Correo:** [ivan.olmo@uach.cl](mailto:ivan.olmo@uach.cl)  
**Agradecimientos:** Financiado por Fondecyt 1151047 y Dirección de Investigación y Desarrollo UACH.  
**Socio Patrocinante:** Dra. María Angélica Hidalgo Gómez

**131.- ESTIMULACIÓN DEL SISTEMA NEUROENDOCRINO PULMONAR DURANTE LA INFECCIÓN PRIMARIA POR PNEUMOCYSTIS EN RATAS INMUNOCOMPETENTES.** Stimulation of pulmonary neuroendocrine system during Pneumocystis primary infection in immunocompetent rats.

**Méndez, A.1;** Rojas, D.A.1; Ponce, C.A.1; Bustamante, R.1; Rodríguez, H.2; Vargas, S.L1.

1 Laboratorio de Infecciones Respiratorias, Programa de Microbiología y Micología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. 2 Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El sistema neuroendocrino pulmonar (SNE) es un conjunto de células (PNECs y NEBs) epiteliales de vía aérea (VA). Los NEBs son innervados, actúan como quimiorreceptores de hipoxia, secretan neuropéptidos (CGRP y GRP), y median inflamación, hiperreactividad y remodelación. Sin embargo, no se conoce su rol en la infección respiratoria. Por esto, caracterizamos morfológicamente PNEC/NEBs, niveles de CGRP, GRP, GRPR, y factor de transcripción proneural Mash1, en un modelo de infección primaria por Pneumocystis (IPP). En pulmones de rata inmunocompetente con IPP, sacrificadas a los 40, 60, y 80 días de edad, se midió densidad y altura de PNEC/NEBs mediante inmunohistoquímica anti-CGRP; concentración de GRP mediante ELISA; expresión génica de CGRP, GRP, GRPR y Mash1 mediante qRT-PCR. La frecuencia de NEBs en VA pequeña y total aumentó el día 80 de infección ( $0,7 \pm 0,9$  y  $0,9 \pm 4,5$  NEBs/mm de membrana basal (mmMB)) versus controles ( $0,2 \pm 0,2$  y  $0,4 \pm 1,0$  NEBs/mmMB) ( $p=0,036$  y  $p=0,039$ ). La altura de NEBs en infectadas aumentó el día 60 ( $12,9 \mu\text{m}$ ) versus controles ( $9,0 \mu\text{m}$ ) ( $p=0,0316$ ). No hubo diferencias en frecuencia de PNECs, niveles proteicos ni mRNA de GRP. Los niveles de mRNA de CGRP y GRPR aumentó 4,2 y 7,2 veces el día 80 de infección ( $p=0,0006$  y  $0,0224$ , respectivamente). La expresión de mRNA de Mash1 aumentó 2,1 y 2,3 veces los días 40 y 60 de infección ( $p=0,0008$  y  $p=0,0001$ ), respectivamente, luego retornó al nivel basal el día 80. IPP se asocia a hiperplasia e hipertrofia de NEBs, a aumento de CGRP, y a incremento en expresión génica de CGRP, GRPR y Mash1, sugiriendo estimulación del SNE, y un eventual rol patogénico durante la infección por Pneumocystis.

**Área de la Farmacología:** Farmacología respiratoria  
**Dirección de Correo:** [svargas@med.uchile.cl](mailto:svargas@med.uchile.cl)  
**Agradecimientos:** FONDECYT Regular 1140412

**132.- FUNCIÓN OVÁRICA EN RATA ADULTA FRENTE A UN BLOQUEO DEL TONO ADRENÉRGICO MEDIADO POR PROPRANOLOL DURANTE 30 DÍAS.** Ovarian function in an adult rat after blocking of the adrenergic tone by propranolol during 30 days.

**Méndez, C.,** Urzúa, R., Araya, C., Villanueva, L., Brown, D., Lara, H.E., Luna, S.L.

Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso.

La función ovárica es controlada por un eje endocrino mediado por hormonas hipotalámicas e hipofisarias y una regulación

nerviosa simpática mediada preferentemente por receptores de tipo  $\beta_2$ -adrenérgicos. En conjunto ambos sistemas regulatorios mantienen la homeostasis ovárica. Nuestro grupo ha reportado evidencia experimental destacando la relevancia de componente nervioso demostrando que la desregulación neuroendocrina en el ovario afecta la foliculogénesis y la esteroidogénesis. En el presente estudio se propuso que el bloqueo farmacológico de los receptores adrenérgicos, , modificará la homeostasis ovárica manifestando cambios morfológicos y bioquímicos en la población folicular y la secreción de hormonas esteroidales. Se trató ratas adultas Sprague-Dowley con inyecciones diarias de propranolol (5 mg/Kg/día, i.p.) durante 30 días, un periodo equivalente al desarrollo completo de una cohorte folicular y en una dosis que se sabe que previamente demostramos que revierte el efecto de isoproterenol en la secreción de andrógenos y la formación de quistes foliculares. Se estudió la morfología y la secreción "in vitro" de hormonas esteroidales. Se encontró que propranolol administrado por 30 días disminuyó la generación espontánea de quistes en la rata adulta, con menor presencia de folículos primordiales pero sin cambios en folículos preantrales y antrales sanos y más folículos antrales atrésicos, junto con aumento en la secreción de progesterona. De acuerdo al recuento de cuerpos luteos y la regularidad de la ciclicidad estral conservada, la ovulación no se vio comprometida mientras propranolol estuvo presente. Estos resultados apoyan la hipótesis de un tono adrenergico atenuado por el antagonista propranolol podría ser considerado como un potencial tratamiento de la condición de ovario poliúístico.

**Área de la Farmacología:** Farmacología endocrina-reproductiva  
**Dirección de Correo:** [carlos.mendez.vargas93@gmail.com](mailto:carlos.mendez.vargas93@gmail.com)  
**Agradecimientos:** Proyecto DIUV 55/2013  
**Socio Patrocinante:** Selva Leticia Luna

**133.- EFECTOS DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 (DHA Y EPA) CÓMO AGENTE PROTECTOR Y TERAPÉUTICO SOBRE EL CÁNCER GÁSTRICO.** Effects of omega-3 fatty acids (DHA and EPA) as protective and therapeutic agents on gastric cancer.

**Coddou, C. 1,2;** Hevia, M.J. 1,2 Ortega-Paiva, L.A.1,2

1 Laboratorio de Señalización Purinérgica, Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile. 2 Programa de Doctorado en Biología y Ecología Aplicada, UCN.

El cáncer gástrico (CG) es una de las enfermedades malignas con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial, siendo la primera causa de muerte por tumores malignos en nuestro país. Se ha señalado que los ácidos grasos omega-3, principalmente EPA (eicosapentaenoico) y DHA (docosahexaenoico) tienen efectos protectores contra diversos tipos de enfermedades, entre ellas CG. El objetivo de este estudio fue identificar los efectos del EPA y DHA en la progresión del CG in vitro e in vivo. In vitro, la proliferación de células AGS (células de adenocarcinoma gástrico) y GES-1 (línea celular inmortalizada de epitelio gástrico normal) se evaluó por MTT y MTS, encontrando que las células AGS son más sensibles al DHA, determinándose una IC50 de  $40,47 \mu\text{M}$ , mientras que las células GES-1 presentan una mayor resistencia al DHA. EPA inhibió la proliferación en células AGS con una IC50 de  $100,6 \mu\text{M}$ . Posteriormente, se realizó la técnica de Hoechst/Anexina V/ioduro

de propidio, encontrando que el DHA actúa promoviendo la apoptosis en células AGS, no así en GES-1. Además, se analizó la expresión de proteínas asociadas a apoptosis (caspasa-3 y 9) mediante Western Blot, encontrando que el DHA aumenta la expresión de las formas activas de estas caspasas en células AGS. Posteriormente, estudiamos el efecto in vivo en ratones BALB/c NOD/SCID xenotransplantados con células AGS, evaluándose los efectos del DHA post-inducción del tumor, concluyendo en que el tratamiento por 6 semanas disminuye significativamente los volúmenes de los tumores generados por xenotransplantes de células AGS. Así, este trabajo sugiere que el DHA tiene efectos significativos en el cáncer gástrico, lo que podría a futuro ser una terapia prometedora para el tratamiento de esta importante patología.

**Área de la Farmacología:** Farmacología de Productos Naturales

**Dirección de Correo:** [ccoddou@ucn.cl](mailto:ccoddou@ucn.cl)

**Agradecimientos:** PROYECTO PAI de Tesis Doctoral en el Sector Productivo, número proyecto [7815110007](#) y PROYECTO FONDECYT regular número de proyecto 116149 de CONICYT.

**134.- EVALUACION BIOLÓGICA DE 7-HIDROXI-CUMARINAS SOBRE TRYPANOSOMA CRUZI: EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL.** Biological evaluation of 7-hydroxy-cumarines on *Trypanosoma cruzi*: effects on mitochondrial function.

Lapier, M.<sup>1</sup>; Guzmán-Rivera, D.<sup>1</sup>; González-Herrera, F.<sup>1</sup>; Arriagada-Piña, P.<sup>1</sup>; Pesce, B.<sup>1</sup> Maya, J.D.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Bioquímica, Metabolismo y Resistencia a Fármacos, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Las cumarinas, compuestos naturales con un amplio espectro de efectos biológicos, estos presentan actividad contra los tripanosomatidos (*Leishmania* y *Trypanosomas*). El *Trypanosoma cruzi* produce la enfermedad de Chagas, endémica en América, pero por las migraciones es un problema global. En la actualidad, se usa benznidazol y nifurtimox contra la enfermedad. Sin embargo, no son efectivos contra el parásito y producen serios efectos adversos, lo que ha estimulado el estudio de nuevas propuestas farmacológicas. El mecanismo de acción de las cumarinas involucra alteraciones en el mitocondrion del parásito. No obstante, *T. cruzi* tiene un metabolismo complejo, diferente a las células de mamífero y que pueden ser explotadas como blancos terapéuticos potencialmente selectivos. Por lo anterior, este trabajo propone evaluar la actividad tripanocida de una nueva familia de 7-hidroxi cumarinas, específicamente el efecto sobre la función mitocondrial, organelo esencial para la supervivencia del parásito.

Se determinó, la actividad tripanocida de derivados 7-hidroxycumarinas mediante técnicas de viabilidad celular (MTT) y citometría de flujo. A partir de los valores de IC<sub>50</sub> se seleccionaron dos compuesto con potencial actividad tripanocida (3B y 4B), los que posteriormente fueron evaluados sobre la función mitocondrial del parásito. Los resultados mostraron que las cumarinas son capaces de generar un aumento de ROS y disminuir el potencial de membrana en el parásito, sin presentar efectos citotóxicos en células de mamífero.

En conclusión la estructura cumarinica es tripanocida y los efectos provocados en la mitocondria son de manera indirecta. Por otro

lado, el esqueleto cumarínico es un punto de partida para el diseño de una nueva familia de compuestos antichagásicos.

**Área de la Farmacología:** Farmacología Antiparasitaria

**Dirección de Correo:** [michel.lapier@gmail.com](mailto:michel.lapier@gmail.com)

**Agradecimientos:** ML Proyecto FONDECYT/POSTDOCTORAL N°3160022, JDM proyecto FONDECYT Regular N°1170126

## 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](mailto:ramon.sotomayor@uv.cl) cc: [pablo.iara@uv.cl](mailto:pablo.iara@uv.cl) cc [georgina.renard@uv.cl](mailto:georgina.renard@uv.cl)). 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 consentimiento 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 systemCSF, 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, electroencephalogramEGTA, ethyleneglycol bis(aminoethylether)tetraacetate ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay FAD, FADH<sub>2</sub>, 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  $\mu$ m, micron min, minute MPP<sup>+</sup>, 1-methyl-4-phenylpyridinium MPTP, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine NAD<sup>+</sup>, NADH-oxidized and reduced forms of nicotin-amide-adenine dinucleotide NADP<sup>+</sup>, 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