



LII REUNION ANUAL y PRIMER CONGRESO VIRTUAL DE LA ASOCIACION ARGENTINA DE FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL

**20 de Octubre al 23 de Octubre de 2020
BUENOS AIRES-CORDOBA, ARGENTINA**

PROGRAMA				SESIONES						
20-Oct	21-Oct	22-Oct	23-Oct	1	2	3	4	5	6	7
CONFERENCIAS				SIMPOSIOS				PREMIOS		ASAMBLEA
<u>1</u>	2	3	1	2	3	4	5	SAFE	TESIS	

AUTORES																										
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	Ñ	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z

COMISION DIRECTIVA

Presidente: **Ana María Genaro**
Vicepresidente: **Carlos Reyes Toso**
Secretaria: **Gabriela Beatriz Acosta**
Tesorera: **Miriam Ruth Wald**
Vocales:
Santiago Daniel Palma
Ventura Simonovich
Lucia Beatriz Fuentes

Revisores de Cuentas Titulares:

Graciela Balerio
Hector Alejandro Serra

Revisores de Cuentas Suplentes:

Patricia Bonazolla
María Laura Palumbo

Representante ante

- a) Foro de la Ciencias
 - b) Asociación Argentina para el Progreso de la Ciencia
- Graciela Balerio**

Representantes Regionales

María Victoria Aguirre (Corrientes)
María Eugenia Olivera (Córdoba)
Lilian Peltzer (San Luis)
Aristides Pochettino (Rosario)
Ignacio Alvarez (Tandil)
Myrian Laconi (Mendoza)
Alicia Consolini (La Plata)
Fatima Nader (Tucumán)
José Bermudez (Salta)

Cuerpo Consultivo

Damasia Becu
Nora Brandan
Iván Izquierdo
Salomón Langer
Otto Orsingher
Modesto C. Rubio
Francisco Stefano
Luis María Zieher
Daniel P. Cardinali
Rodolfo Pedro Rothlin
Carlos E. Lanusse
Carlos M. Baratti
Sergio Sanchez Bruni

COMISION ORGANIZADORA DE LA UNIVERSIDAD CATOLICA DE CORDOBA

Bioq. Farm. JERÓNIMO LAIOLO
Dra. MACARENA FUNES CHABÁN.
Bioq. FLORIMAR GIL GÓMEZ.
Dra. MARIANA BELÉN JORAY
Dra. ADELA LUJÁN.
Dra. MARÍA CECILIA, CARPINELLA
Dra. ANA MARÍA VÁZQUEZ
Mag. FEDERICO J. GIRAUDO
Esp. DIEGO G. ANDRIONE

PROGRAMA CIENTÍFICO		
Universidad Católica de Córdoba (UCC)		
Martes, 20 de Octubre de 2020		
09:00 a 14:00	INSCRIPCIÓN Y MATRICULACIÓN AL AULA VIRTUAL	
14:00 a 14:30	ACTO INAUGURAL DE LA LII REUNIÓN ANUAL Y PRIMER CONGRESO VIRTUAL DE AAFE Palabras de Bienvenida a cargo de: Sra. Presidenta de la AAFE: Dra Ana María Genaro Sr. Decano de la Facultad de Ciencias Químicas de la UCC: Magister Federico J. Giraudo	
14:30 a 15:30	<u>CONFERENCIA PLENARIA I</u> "DISEÑO DE SISTEMAS NANOPARTICULADOS PORTADORES DE FARMACOS" Santiago Daniel Palma. UNITEFA- CONICET Facultad de Ciencias Químicas – Universidad Nacional de Córdoba e-mail: sdpalma@unc.edu.ar Coordinador: Dr. Sergio Sanchez Bruni	
15:30 a 17:30 10' exposición 5' preguntas	PRESENTACIONES SESIÓN 1 Cordinadores: Dres María Inés Ragone y Adriana Burgueño	
15:30	<u>1-1-12</u>	EVALUACIÓN DE LA CARDIOPROTECCIÓN DE LA HARINA DE HIPOCÓTILE DE MACA (LEPIDIUM MEYENII WALP) EN LA ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN CARDÍACA DE RATAS JÓVENES Y SENILES Matera S.I.; Colareda G.; Bayley M.; Ragone M.I.; Consolini A.E. Grupo de Farmacología Experimental y Energética Cardíaca, Cátedra de Farmacología, carrera de Farmacia, Depto Cs. Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. 47 y 115 s/n C.P: 1900 La Plata smatera@biol.unlp.edu.ar
15:45	<u>1-1-13</u>	ADRENALINA ATENUA LAS DIFERENCIAS MECANICO-ENERGETICAS DEPENDIENTES DEL SEXO EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE ATONTAMIENTO CARDIACO Colareda G. ^{1,2} , Ragone M. ^{1,2} , Consolini A. ¹ ¹)Grupo de Farmacología Experimental y Energética Cardíaca (GFEYEC), Cátedra de Farmacología, Departamento de Cs. Biológicas, Facultad de Cs. Exactas, UNLP (1900) La Plata. ²)CONICET gcolareda@outlook.com.ar
16:00	<u>1-1-19</u>	PARTICIPACIÓN DEL RETÍCULO SARCOPLÁSMICO EN LOS EFECTOS MECÁNICOS INDUCIDOS POR DOS FORMAS RECOMBINANTES DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS GRANULOCÍTICAS (G-CSF) EN CORAZÓN DE COBAYO. Farcy, N; Gutierrez,C; Villa Echegoyen, C; Di Girolamo, G; Castilla, R; Bonazzola, P Instituto Alberto C. Taquini de Investigaciones en Medicina Traslacional (IATIMET) UBA-CONICET, M.T. de Alvear 2270 (1122) CABA. farcy.nicole@gmail.com

16:15	1-1-29	CARDIOPROTECCIÓN DE AMIODARONA EN CORAZONES CON ATONTAMIENTO POR ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN SE REDUCE EN HIPOTIROIDISMO Y PARTICIPAN CANALES mKATP. Bayley M.; Ragone M.I.; Consolini A.E. Grupo de Farmacología Experimental y Energética Cardíaca, Cátedra de Farmacología, carrera de Farmacia, Depto Cs. Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. 47 y 115 s/n C.P: 1900 La Plata mbayley@biol.unlp.edu.ar
16:30	1-1-62	EFFECTO DE DOS FORMULACIONES CARVEDILOL SOBRE LA VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y SU IMPACTO SOBRE EL DAÑO DE ÓRGANO BLANCO EN RATAS ESPONTÁNEAMENTE HIPERTENSAS Parola L.¹, Santander Plantamura Y.¹, Del Mauro J.¹, Allo M.¹, Donato M.², Gelpi R.², Polizio A.^{1,3}, Morettón M.^{3,4}, Chiappetta D.^{3,4}, Gorzalczy S.¹, Taira C.^{1,3}, Höcht C.¹ ¹ Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA, Argentina. ² INFICA, UBA, Argentina. ³ CONICET, Argentina ⁴ Cátedra de Tecnología Farmacéutica 1, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Argentina. lucho_parola@hotmail.com
16:45	1-2-01	DESARROLLO DE INSULINO-RESISTENCIA POR EXPOSICIÓN A ESTRÉS PRENATAL. Quiroga, S., Juárez, Y., Marcone P., González Murano, M., Genaro, A., Burgueño, A. Instituto de Investigaciones Biomédicas (BIOMED), Pontificia Universidad Católica Argentina (UCA) – Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Alicia Moreau de Justo 1600, 3er piso CP 1107AFF, CABA – Argentina sofiaquirola93@gmail.com
17:00	1-2-37	EFFECTOS DE LA FLUOXETINA EN ANIMALES ALIMENTADOS CON DIETAS DE ALTA ENERGÍA Y EXPUESTOS A ESTRÉS CRÓNICO MODERADO Marcone, M. Paula; Prochnik, Andrés; Quiroga, Sofía; Vidal, Agustina; Genaro, Ana M.; Wald, Miriam R. BIOMED (UCA/CONICET), Alicia Moreau de Justo 1600, 3 piso. pau.marconec@gmail.com
17:15	1-2-39	EN EL SINDROME METABOLICO EXPERIMENTAL POR INGESTION DE DIETAS CON ALTO CONTENIDO DE FRUCTOSA Y GRASA LA ADMINISTRACIÓN PROLONGADA DE UN COMPLEJO ANTIOXIDANTE MEJORA ALGUNOS PARAMETROS HEPATICOS Y METABOLICOS Linares LM, Scacchi Bernasconi PA, Bortolazzo GC, Bilbao R, Balcarce P, Zuccarella V, Javulia MA, Oudin V, Ponzo OJ, Reyes Toso CF Departamento de Ciencias Fisiológicas. Unidad Académica 2. Facultad de Medicina. UBA. Paraguay 2155 Piso 7, CP: 1121; Bs As. Argentina lauramlinares@yahoo.com.ar

17:30 a 18: 30 SIMPOSIO I “SELECCIÓN DE BLANCOS MOLECULARES PARA EL DISEÑO DE RADIOFÁRMACOS TERAGNÓSTICOS” Coordinadora: Dra. Marcela Zubillaga	
	ASPECTOS RELEVANTES EN EL DISEÑO DE RADIOFÁRMACOS TERAGNÓSTICOS Dra. Marcela Zubillaga. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Buenos Aires, Argentina.
	CONSIDERACIONES EN EL DISEÑO DE RADIOFÁRMACOS PARA TUMORES NEUROENDOCRINOS. ESTRATEGIAS TERAGNÓSTICAS Dra. Jimena Salgueiro. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Buenos Aires.
	RADIOFÁRMACOS PARA BLANCOS MOLECULARES EN CÁNCER DE PRÓSTATA. IMPLICANCIAS EN LA TERAGNOSIS Dr. Mariano Portillo. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Buenos Aires.

Miércoles, 21 de Octubre de 2020

9:00 a 11:00 10' exposición 5' preguntas		PRESENTACIONES SESIÓN 2
		Coordinadores: Dres María Cecilia Elissondo y Mónica Sparo
9:00	2-1-08	ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE TIMOL Y CARVACROL SOBRE ENTEROBACTERIAS MULTIRESISTENTES PROCEDENTES DE AISLAMIENTOS CLÍNICOS Aimaretto ^{C1,2} , Raimondi K ¹ , Ravetti S ^{2,3} 1- Hospital Regional Pasteur, Villa María (5900), Argentina; 2- Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Humanas, Universidad Nacional de Villa María, Villa María (5900), Argentina; 3- Centro de Investigaciones y Transferencia Villa María (CIT VM), Villa María (5900), Argentina. cbraimaretto@gmail.com
9:15	2-1-09	EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BACTERICIDA DE AP7121 SOBRE CÉLULAS EN REPOSO DE Staphylococcus aureus RESISTENTE A METICILINA Schofs L ² , Fortuny V ¹ , Lissarrague S ¹ , Lalle A ¹ , Cherjovsky M ¹ , Baldaccini B ¹ , de Yaniz MG ² , Sanchez Bruni S ² , Sparo M ¹ . ¹ Departamento Clínico, Medicina-Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires ² Laboratorio de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires- CIVETAN- CONICET Ischofs@vet.unicen.edu.ar.
9:30	2-1-26	LA GLICERALDEHÍDO-3-FOSFATO DESHIDROGENASA PODRÍA CONSTITUIRSE EN UN BLANCO TERAPÉUTICO ANTIPARASITARIO. Agüero F (1,2), Maglioco A (1,2), Juárez Valdez A (1), Valacco M P (2,3), Moreno S (2,3), Fuchs A G (1,4). 1-CAECIHS Universidad Abierta Interamericana, 2-CONICET, 3-Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, 4-Instituto Nacional de Parasitología “Dr. Mario Fatale Chaben”, ANLIS-Malbrán. Facundo.Aguero@UAI.edu.ar
9:45	2-1-40	EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA Y SOLUBILIDAD DE SISTEMAS BINARIOS DE CLARITROMICINA. Bartolilla A, Zoppi A, Longhi M, Aiassa V. Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET, Haya de la Torre y Medina Allende, Córdoba, CP 5000, Argentina. antobartolilla@mi.unc.edu.ar
10:00	2-1-43	FORMULACIONES GASTRO-RETENTIVAS DE LIBERACION PROLONGADA DE RICOBENDAZOL OBTENIDAS POR UN METODO DE IMPRESIÓN 3D BASADO EN SOLIDIFICACION POR FUSION (MESO-PP) Barberis, E. Real, J. Camacho, N. Sánchez Bruni, S. Palma, S. Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET and Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria, 5000-Córdoba, Argentina. Laboratorio de Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria, CIVETAN-UNCPBA, Tandil, Argentina eugenia.barberis@unc.edu.ar
10:15	2-1-44	EFFECTO IN VITRO E IN VIVO DE LA COMBINACIÓN DE CARVACROL Y ALBENDAZOLE SOBRE EL ESTADIO LARVAL DE ECHINOCOCCUS MULTILOCULARIS Lopez L, Pensel P, Fabbri J, Albani C, Elissondo M Laboratorio de Zoonosis Parasitarias, Instituto de Investigaciones en Producción, Sanidad y Ambiente (IIPROSAM), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Mar del Plata - Funes 3250 - CP 7600, Mar del Plata, Argentina. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina. E-mail: c.elissondo@gmail.com

10:30	2-1-63	ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA IN VITRO DE UN EXTRACTO DE ORÉGANO, COMBINADO CON CLARITROMICINA, FRENTE A HELICOBACTER PYLORI Arismendi Sosa ACa, López Simón NBa, Penissi Ab, Vega AEa. a. Área Microbiología e Inmunología, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis. b. Instituto de Histología y Embriología (IHEM-CONICET). Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo acarismendi@gmail.com
10:45	2-2-15	EVALUACIÓN IN VITRO DE LA INTERACCIÓN CLINDAMICINA CON GENTAMICINA Y ENROFLOXACINA SOBRE STAPHYLOCOCCUS SPP. MEDIANTE EL MÉTODO TABLERO DE DAMAS Passini, S.; Albarellos, G. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Veterinarias, Cátedra de Farmacología. Av. Chorroarín 280.

11 a 13		SIMPOSIO II
“PRODUCTOS NATURALES COMO FUENTE DE MOLÉCULAS BIOACTIVAS”.		
Coordinadora: Mariana Belén Joray		
		ESTRATEGIAS PARA EL DESCUBRIMIENTO DE DROGAS A PARTIR DE PLANTAS DE ARGENTINA: UNA MIRADA AL CONTROL DE CÉLULAS RESISTENTES. Carpinella, María Cecilia Instituto de Investigaciones en Recursos Humanos y Sustentabilidad José Sánchez Labrador S. J., IRNASUS-CONICET. Universidad Católica de Córdoba. Córdoba, Argentina. ceciliacarpinella@ucc.edu.ar
		PLANTAS DE ARGENTINA COMO FUENTE DE NUEVAS ENTIDADES QUÍMICAS CON POTENCIAL APLICACIÓN FARMACOLÓGICA BASADA EN SU ACTIVIDAD MODULADORA DE LA ANGIOGÉNESIS. Dra. Mariana Belén Joray . Investigador Adjunto CONICET en IRNASUS-CONICET-UCC.
		“SYNTHESIS OF NOVEL ARTEMISININ HYBRIDS AND CONJUGATES WITH POTENT ANTIMALARIAL ACTIVITY Pepe D.,¹ Toumpa D.,¹ Tsirogianni A.,¹ André-Barrès C.,² Menendez C.,² Mouray E.,³ Baltas M.,² Grellier P.,³ Papaioannou D.,¹ and Athanassopoulos C.M.^{1*} ¹ Synthetic Organic Chemistry Laboratory, Department of Chemistry, University of Patras, GR-26504 Patras, Greece. ² LSPCMIB, UMR-CNRS 5068, Université Paul Sabatier-Toulouse III, 118 route de Narbonne, 31062 Toulouse CEDEX 9, France ³ MCAM, UMR 7245 CNRS, Muséum National d’Histoire Naturelle, CNRS, CP52, 57 rue Cuvier, 75005 Paris, France
		“EFECTO BIOPROTECTOR DE PRODUCTOS NATURALES FRENTE AL ESTRÉS OXIDATIVO INDUCIDO POR ANTIBIÓTICOS” María Gabriela Ortega Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, UNC. Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV-CONICET). gortega@fcq.unc.edu.ar
13:00 A 14:00		INTERVALO
14:00 a 16:00 10’ exposición 5’ preguntas		PRESENTACIONES SESION 3 Coordinadores: Dres Alejandro Serra, Alexis Mejías Delamano y Ezequiel Nuske
14:00	3-1-21	FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE MARBOFLOXACINA EN TRUCHA ARCO IRIS (ONCORHYNCHUS MYKISS) EN CONDICIONES ESTIVALES E INVERNALES Errecalde C1, Prieto G1, Mancini M1, Urzúa N1, Luders C2. 1 Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta Nac. 36 - Km. 601 - X5804BYA- Río Cuarto, Córdoba, Argentina. 2 Universidad Católica de Temuco, Av. Rudecindo Ortega 2950 – 4781312- Temuco, Chile. cerrecalde@ayv.unrc.edu.ar

14:15	3-1-23	INTERACCIÓN DE SUCRALFATO CON MARBOFLOXACINA EN CANINOS Urzúa N1, Errecalde C1, Prieto G1, Messina MJ1, Lüders C2 1 Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta Nac. 36 - Km. 601 - X5804BYA- Río Cuarto, Córdoba, Argentina. 2 Universidad Católica de Temuco, Av. Rudecindo Ortega 2950 - 4781312- Temuco, Chile. nurzuapizarro@ayv.unrc.edu.ar
14:30	3-1-24	FARMACOCINÉTICA PLASMÁTICA Y DISPOSICIÓN TISULAR DE NORFLOXACINA EN POLLOS PARRILLEROS Errecalde C1, Errecalde ME1, Prieto G1, Messina MJ1, Sobre Casas B1, Liboa R1, Lüders C2, Urzúa N1 1 Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta Nac. 36 - Km. 601 - X5804BYA- Río Cuarto, Córdoba, Argentina. 2 Universidad Católica de Temuco, Av. Rudecindo Ortega 2950 – 4781312- Temuco, Chile. cerrecalde@ayv.unrc.edu.ar
14:45	3-1-25	DISPOSICIÓN PLASMÁTICA DE DIFLOXACINA POR APLICACIÓN EN BAÑOS DE INMERSIÓN EN TRUCHAS ARCO IRIS Urzúa N1, Prieto G1, Errecalde C1, Messina MJ1, Lüders C2 1 Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta Nac. 36 - Km. 601 - X5804BYA- Río Cuarto, Córdoba, Argentina. 2 Universidad Católica de Temuco, Av. Rudecindo Ortega 2950 – 4781312- Temuco, Chile. nurzuapizarro@ayv.unrc.edu.ar
15:00	3-1-32	EFFECTO INHIBIDOR DE ERUCA VESICARIA SOBRE TRANSPORTADORES DE EFLUJO INTESTINALES: ¿POTENCIALES NUTRACÉUTICOS ADYUVANTES DE LA QUIMIOTERAPIA? Roma, M. ¹ , Salazar Sanabria, A. ¹ , De Souza, M. ¹ , Carballo, M. ² , Peroni, R. ¹ ¹ Universidad de Buenos Aires, CONICET, Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 956, C1113AAD, Buenos Aires, Argentina. ² Citogenética Humana y Genética Toxicológica. (CIGETOX). INFIBIOC-Dpto. Bioquímica Clínica-, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 956, C1113AAD, Buenos Aires, Argentina martin.iroma@yahoo.com.ar
15:15	3-1-58	MONITORIZACIÓN DE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE VANCOMICINA EN PACIENTES CRÍTICOS DE UN HOSPITAL PÚBLICO DE CÓRDOBA, ARGENTINA Suarez A, Maldonado C, Vazquez M, Olivera M Servicio de Farmacia, Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina. Unidad de Monitoreo de Medicamentos del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” Área de Biofarmacia y Terapéutica del Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Química, Universidad de la Republica. Montevideo, Uruguay. Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. UNITEFA-CONICET/UNC
15:30	3-2-30	EVALUACIÓN DE RIESGO CUANTITATIVA DE LA PRESENCIA DE RESIDUOS DE FIPRONIL EN HUEVOS DE GALLINA Canton L. (1), Signorini M.(2), Canton C. (1), Dominguez P. (1), Farias C. (1), Alvarez L. (1), Lanusse C.(1), Moreno L. (1) (1)Laboratorio de Farmacología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN), Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA-CICPBA-CONICET, Tandil, Argentina. (2)Consejo Nacional de Investigación Científica y Técnica (CONICET), Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) EEA Rafaela, Rafaela, Santa Fe, Argentina lucilacanton@gmail.com
15.45	3-2-31	USO EXTRAETIQUETA DE FIPRONIL EN GALLINA PONEDORA: EVALUACIÓN DE RESIDUOS EN HUEVO TRAS ADMINISTRACIÓN ORAL Y TÓPICA Canton L. ,Canton C., Domínguez P. , Lanusse C., Alvarez L. , Moreno L. (1) Laboratorio de Farmacología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN), Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA-CICPBA-CONICET, Tandil, Argentina. (2) Consejo Nacional de Investigación Científica y Técnica (CONICET), Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) EEA Rafaela, Rafaela, Santa Fe, Argentina lucilacanton@gmail.com

8

18:15 .	4-2-64	ANÁLISIS COMPARATIVO DEL PERFIL DE EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSEA 7 EN EL CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS Barnes, T.*; Rodriguez, J.*; Melana Colavita, J.*; Olea, G.*; Aguirre, M.* * Laboratorio de Investigaciones Bioquímicas de la Facultad de Medicina (LIBIM), Instituto de Química Básica y Aplicada del NEA, (IQUIBA NEA-UNNE-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, 3400 Corrientes, Argentina. Email: tamaraelianabarnes@gmail.com
18:30	4-3-14	ESTUDIO DE LOS EFECTOS MITOCONDRIALES DE UN B-BLOQUEANTE DE TERCERA GENERACIÓN Ragone María Inés, Casós Vázquez Kelly, Ruiz-Meana Marisol Cátedra de Farmacología I y II, Farmacia, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. 47 y 115, La Plata, CP: 1900, Buenos Aires. Argentina. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas Hospital Universitari Vall d'Hebron, Department of Cardiology, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain mariainesragone@hotmail.com
18:45	4-3-56	EVALUACIÓN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DE IMPLANTES SUBCUTÁNEOS DE CARVEDILOL EN UN MODELO DE HIPERTENSIÓN EXPERIMENTAL Allo, MA(1); Santander, Y(1); Carranza, A(1); M56oretton, M(2); Parola, L(1); Gorzalczany, S(1); Bertera, F(1); Polizio, A(1); Taira, C(1); Chiappetta, D(2); Höcht, C(1) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Farmacología Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Tecnología Farmacéutica.

Jueves, 22 de Octubre de 2020

VOLVER

9.00 a 10.00

CONFERENCIA PLENARIA 3

DERIVADOS DE HISPANOLONA. NUEVOS AGENTES TERAPÉUTICOS CON POTENCIAL ANTITUMORAL.

Dra. Sonsoles Hortelano.

Unidad de Terapias Farmacológicas. Instituto de Investigaciones en Enfermedades Raras (IIER). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid, España.

Coordinadora: Dra Ana María Genaro

10:00 a 12:00
10' exposición
5' preguntas

PRESENTACIONES SESIÓN 5

Coordinadores: Dres Graciela Balerio y Laura Guelman

10:00

5-1-02

ESTUDIO TEMPORAL DEL DESARROLLO DE ALTERACIONES CONDUCTUALES Y METABÓLICAS INDUCIDAS POR UNA DIETA DE ALTA ENERGÍA EN RATONES C57BL/6J. INFLUENCIA DEL ESTRÉS CRÓNICO Y DEL SEXO.

Prochnik A (1) ^, Burgueño A (1), Marccone P (1), González Murano MR (1), Wald MR (1) *, Genaro AM (1,2) *

1- Instituto de Investigaciones Biomédicas. (BIOMED-UCA-CONICET). Alicia Moreau de Justo 1600, (C1107AFF) Buenos Aires, Argentina. 2- Primera Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Paraguay 2155. (C1121) Buenos Aires, Argentina * Las autoras contribuyeron de igual modo al desarrollo del trabajo. ^ aprochnik89@gmail.com

10:15

5-1-04

EFFECTOS DEL CONSUMO DE ETANOL Y BEBIDAS ENERGIZANTES SOBRE EL ESTADO OXIDATIVO DEL HIPOCAMPO DE RATAS ADOLESCENTES. IMPACTO DE LA EXPOSICIÓN AL RUIDO

Molina, SJ¹, Buján, GE², Serra, HA², Guelman, LR^{1,2}

¹ Universidad de Buenos Aires. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFyBO, UBA-CONICET). Paraguay 2155 piso 16, Buenos Aires, Argentina. ² Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina. 1ª Cátedra de Farmacología. Paraguay 2155 piso 15, Buenos Aires, Argentina.

10:30

5-1-28

EFFECTO REFORZANTE DE LA MORFINA: DIFERENCIAS SEXUALES EN EL EFFECTO PREVENTIVO DEL BACLOFEN.

Pedron V. T. (1), Canero E. M. (1,2), Aon A. J. (1); Varani A. P. (1), Balerio G, N (1,2)

1) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA), CONICET, Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° Piso. Buenos Aires (C1113AAD), Argentina. 2) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Farmacología, Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° Piso. Buenos Aires (C1113AAD), Argentina. vtpedron@gmail.com

10:45

5-1-42

ALTERACIÓN EN LOS NIVELES SÉRICOS DE IL-4 E IL-2 Y DEL BALANCE TH2/TH1 EN SUJETOS CON DÉFICIT COGNITIVO LEVE.

Castro, M.¹; Pavón, R.²; Melcon, M.²; Menite, N.¹; Genaro, A.^{3,4}; Palumbo, M.¹

"(1) CIT NOBA-UNNOBA-UNSA-CONICET. CIBA-UNNOBA. Jorge Newbery 261, Junín, Buenos Aires, Argentina. (2) FINEP, Solana 54, Junín, Buenos Aires, Argentina.

(3) BIOMED-UCA-CONICET, A.M. Justo 1600, CABA. (4) Depto. de Farmacología, Facultad de Medicina-UBA, Paraguay 2155, CABA." micacastro@outlook.com.ar

11:00	5-1-45	EVALUACIÓN DEL DOLOR NEUROPÁTICO A TRAVÉS DE UN MODELO DE LIGADURA PARCIAL DEL NERVO CIÁTICO PARA EL ESTUDIO DE LA PARTICIPACIÓN DE LOS RECEPTORES GABA B COMO MODULADOR DE LA ACCIÓN ANALGÉSICA Y POTENCIAL BLANCO TERAPÉUTICO DE LA ADICCIÓN A OPIÁCEOS Perez, V.^{1,2}; Canero, E. ^{1,2}; Balerio, G. ^{1,2} 1 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica: Cátedra de Farmacología. Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° piso, Buenos Aires (C1113AAD), Argentina. 2 Universidad de Buenos Aires - CONICET. Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA). Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° piso, Buenos Aires (C1113AAD), Argentina. perez.virginiasilvana@gmail.com
11:15	5-1-46	ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN DE C-FOS DURANTE EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA A MORFINA EN RATONES ADOLESCENTES MACHOS TRATADOS PRENATALMENTE CON WIN: PARTICIPACIÓN DEL RECEPTOR CB1 Canero, E.^{1,2}; Pedrón, V.¹; Varani, A.¹; Pérez, V.^{1,2}; Soriano, D.³; Caltana, L.³; Brusco, H.³; Balerio, G.^{1,2} "1 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica: Cátedra de Farmacología. Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° piso, Buenos Aires (C1113AAD), Argentina. caneromicaela@gmail.com 2 Universidad de Buenos Aires - CONICET. Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA). Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° piso, Buenos Aires (C1113AAD), Argentina. 3 universidad de Buenos Aires - CONICET. Instituto de Biología Celular y Neurociencias (IBCN). Buenos Aires, Argentina. Paraguay 2155 3° piso, Buenos Aires (C1121ABG), Argentina."
11:30	5-1-47	EVALUACIÓN DE LAS CITOQUINAS SOBRE LA DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS NEURALES DE HIPOCAMPO DE RATONES BALB/C ADULTOS. Moroni, A D(1); Genaro, A M(2,3); Palumbo, M L(1) (1) CIT NOBA-UNNOBA-UNSA-CONICET. CIBA-UNNOBA. Jorge Newbery 261, Junín, Buenos Aires, Argentina. (2) BIOMED-UCA-CONICET, A.M. Justo 1600, CABA. (3) Depto. de Farmacología, Facultad de Medicina-UBA, Paraguay 2155, CABA. moroni.ad@gmail.com
11:45	5-1-61	EFFECTO DEL ÁCIDO HIALURÓNICO DE ALTO Y BAJO PESO MOLECULAR SOBRE LA VIABILIDAD CELULAR DE ASTROCITOS MURINOS IN VITRO. Fernández, RA(1); Moroni, AD(1); Castro, MM(1); Vitale, DL(1); Alaniz, LD(1); Palumbo, ML(1). (1) CIT NOBA-UNNOBA-UNSA-CONICET. CIBA-UNNOBA. Jorge Newbery 261, Junín, Buenos Aires, Argentina. moroni.ad@gmail.com
12 a13		INTERVALO

SIMPOSIO III	
13:00 a 15:00	MÉTODOS ALTERNATIVOS AL USO DE ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN. Coordinación e Introducción: Dra. María Laura Gutiérrez. Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA, Buenos Aires, Argentina.
	LA ALTERNATIVA DEL REEMPLAZO DESDE LA BIOÉTICA Dra. Marcela Rebuelto Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA, Buenos Aires, Argentina.
	"INNOVATIVE IN VITRO SOLUTIONS APPLIED IN INVESTIGATIONS OF INHALATORY TOXICITY" Dra. Marize Campos Valadares. Facultad de Farmacia de la UFG (Universidade Federal de Goiania), Goiania, Brasil

	IMPLEMENTACIÓN DE MODELOS <i>IN VITRO</i> Y <i>EX VIVO</i> EN LA EVALUACIÓN DE SEGURIDAD OCULAR. Martín Nicolás Rivero Laboratorio de métodos alternativos a la experimentación animal. Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.
	MODELOS <i>IN VITRO</i> PARA LA EVALUACIÓN DE PRODUCTOS EMPLEADOS PARA EL TRATAMIENTO DE HERIDAS Mariela Bollati-Fogolín Unidad de Biología Celular, Programa de Tecnología Molecular, Celular y Animal (ProTeMCA), Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay.
	MODELOS DE EPITELIO INTESTINAL Y RESPIRATORIO Y SU USO PARA EVALUAR NANOMEDICINAS. Maria Jose Morilla. Centro de Investigación y Desarrollo en Nanomedicinas (CIDEen), Universidad Nacional de Quilmes (UNQ), Buenos Aires, Argentina.

15:00 a 17:00 10' exposición 5' preguntas		PRESENTACIONES SESION 6 Coordinadores: Dres Soledad Ravetti y Fátima Nader
15:00	6-1-53	VERIFICACIÓN DE UNA TECNICA DE HPLC-PDA PARA EL SEGUIMIENTO DE LA ESTABILIDAD DE CIPROFLOXACINO CONTENIDA EN MEMBRANAS POLIMÉRICAS Sanchez, M; Peyronel E, Olivera M Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA) y Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas (CONICET-UNC).
15:15	6-2-10	PRODROGAS DEL TIMOL COMO AGENTES ANTIPARASITARIOS: DISEÑO, SÍNTESIS, ELUCIDACIÓN Y EVALUACIÓN IN VITRO FRENTE A TRYPANOSOMA CRUZI, LEISHMANIA BRAZILIENSIS Y PLASMODIUM FALCIPARUM. Clemente C. ¹ , Inda A.1, Manzanelli F.2, Allemandi D.3, Hergert L.1, Robledo S.4, Ravetti, S.2,5 1 Instituto A.P. de Ciencias Básicas y Aplicadas, UNVM, 5900-Villa María, Córdoba, Argentina. 2 CIT VM, 5900-Villa María, Córdoba, Argentina. 3 UNITEFA-CONICET-Departamento de Ciencias Farmacéuticas, FCQ,UNC, 5000-Córdoba, Argentina. 4 PECET-Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia. 5 Instituto A.P. de Ciencias Humanas, UNVM, 5900-Villa María, Córdoba, Argentina. camilamaraclemente@gmail.com
15:30	6-2-27	DISEÑO, DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DE UN NUEVO DERIVADO DE CARVACROL PARA APLICACIÓN TÓPICA OCULAR Inda A ^{1,3} , Bustos P ² , Ortega G ^{2,3} , Quinteros DA ^{2,4} , Ravetti S ⁵ ¹ Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Básicas y Aplicadas, Universidad Nacional de Villa María; ² IMBIV, Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal, Universidad Nacional de Córdoba; ³ UNITEFA, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba; ⁴ CIT VM - Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Humanas, Universidad Nacional de Villa María. ayeleninda21@gmail.com
15:45	6-2-55	NANOPLATAFORMAS MAGNÉTICAS HÍBRIDAS COMO SISTEMAS PORTADORES DE TAMOXIFENO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA. SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA García M§, ‡, Cadena D †, ¥, Gatti Gψ, Martín S†, ¥, Longhi M§, ‡, Uberman P†, ¥ § Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina. ‡ Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica – UNITEFA (CONICET) – UNC. † Departamento de Química Orgánica. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina. ¥ Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba – INFIQC (CONICET) – UNC. ψ Fundación para el Progreso de la Medicina. Laboratorio de Investigación en Cáncer. Córdoba, Argentina. mgarcia@unc.edu.ar

16:00	6-2-59	IDENTIFICACIÓN DE HIBRIDOS DE QUINOLIN-2-ONA Y PYRIMIDINA COMO NUEVOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE EFLUJO P-GLICOPROTEÍNA. Laiolo J. ¹; Cobo J. ²; Enriz DR. ³; Carpinella MC. ¹ ¹ Instituto de Investigaciones en Recursos Naturales y Sustentabilidad José Sánchez Labrador S.J. (IRNASUS-CONICET), Facultad de Cs Químicas, Universidad Católica de Córdoba, Avenida Armada Argentina 3555. X5016DHK Córdoba, Argentina. ² Departamento de Química Inorgánica y Orgánica, Universidad de Jaén, Jaén, España. ³ Instituto Multidisciplinario de Investigaciones Biológicas (IMIBIO-SL), Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, Argentina. jeronimolaiolo@hotmail.com.
16:15	6-3-18	OPTIMIZACIÓN DE INMOVILIZACIÓN DE BACTERIAS LÁCTICAS VAGINALES BENÉFICAS (BLVB) EN NANOFIBRAS POLIMÉRICAS Y SU INOCUIDAD POR ADMINISTRACIÓN INTRAVAGINAL EN MODELO EXPERIMENTAL MURINO Silva J.A., De Gregorio P.R., Nader-Macías M.E.F. Centro de Referencia de Lactobacilos de Tucumán (CERELA-CONICET). Chacabuco 145. 4000 Tucumán, Argentina. e-mail: fnader@cerela.org.ar, jsilva@cerela.org.ar
16:30	6-4-36	2'-HIDROXILCHALCONAS COMO INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA B. Kamecki, F1; Knez, D2; Carvalho, D 3; Marcucci, C1; Rademacher, M1; Abin-Carriquiry, JA 3; Colettis, N1; Marder, M1. 1Universidad de Buenos Aires. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Instituto de Química y Fisicoquímica Biológicas Prof. Dr. Alejandro C. Paladini (IQUIFIB). Facultad de Farmacia y Bioquímica. Junín 956, Buenos Aires, Argentina. fkamecki@docente.ffyba.uba.ar. 2Universidad de Liubliana, Facultad de Farmacia, Aškerčeva 7, 1000 Liubliana, Eslovenia. 3Departamento de Neuroquímica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, 11600 Montevideo . fabiolakamecki@hotmail.com
17:00 a 19:00	<u>PREMIO SAFE A LA MEJOR TESIS DOCTORAL EN FARMACOLOGÍA</u>	
22' Exposición 8' Preguntas	Coordinador: Miriam Wald Jurado: Dras Damasía Becú, Graciela Cremaschi y Silvia Wikinski	
17:00	16	EFFECTO DE ALLOPREGNANOLONA SOBRE LA FISIOLÓGIA REPRODUCTIVA DE LA RATA HEMBRA Tesista: Antonella R.R. Cáceres Directora: Myriam R. Laconi M.R. Co-directora: Dra. Adriana Vega Orozco. IMBECU CCT-MENDOZA. Avenida Adrián Ruiz Leal s/n. 5500. Mendoza, Argentina. acaceres@mendoza-conicet.gob.ar
17:30	48	BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN DOLOR NEUROPÁTICO: REGULACIÓN FARMACOLÓGICA DE LA ACTIVACIÓN DE MASTOCITOS INDUCIDA POR ESTÍMULOS PROINFLAMATORIOS Tesista: Roberto Coll. Directora: Alicia Penissi Instituto de Histología y Embriología "Dr. Mario H. Burgos" (IHEM-CONICET), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Casilla de Correo 56. (5500), Mendoza, Argentina. robercoll@gmail.com
18:00	51	DESARROLLO, CARACTERIZACIÓN Y UTILIZACIÓN DE MODELOS PRECLÍNICOS TUMORALES COMO HERRAMIENTAS DE OPTIMIZACIÓN TERAPÉUTICA DEL RETINOBLASTOMA DISEMINADO. Tesista: Santiago Zugbi. Directora: Paula Schaiquevich; Co-Directora: Dra. Andrea S. Llera Hospital de Pediatría J.P. Garrahan S.A.M.I.C. – CONICET e-mail: santiagozugbi@gmail.com

18:30	65	BACTERIAS LÁCTICAS BENÉFICAS (BLB) EN EL DISEÑO DE PRODUCTOS PARA HIGIENE VAGINAL Tesista: Lic. Jessica Alejandra Silva Directora: Dra. María Elena Fátima Nader-Macías Centro de Referencia de Lactobacilos de Tucumán (CERELA-CONICET). Chacabuco 145. 4000 Tucumán, Argentina. jksilva89@gmail.com
-------	--------------------	--

Viernes, 23 de Octubre de 2020

9:00 a 11:00		<u>PREMIO SAFE AL MEJOR TRABAJO EN FARMACOLOGÍA</u>
14' exposición 6' preguntas		Coordinador: Alicia Consolini Jurados: Dres Victoria Aguirre, Ricardo Cabrera y María Cecilia Carpinella
9:00	<u>03</u>	BALTERGINA UNA METALOPROTEINASA DE VENENO DE SERPIENTE INHIBE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA INDUCIDA POR COLÁGENO Cardozo, C.1; Gauna, M.1,2; Echeverría, S.1,2; Gay, C.1,2. 1- Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura (FaCENA), UNNE. Av. Libertad 5470. CP: 3400. Corrientes, Argentina. 2- Laboratorio de Investigación en Proteínas. Instituto de Química Básica y Aplicada del Nordeste Argentino (IQUIBA-NEA), UNNE-CONICET. Av. Libertad 5470. CP: 3400. Corrientes, Argentina. cmcardozo93@gmail.com
9:20	<u>17</u>	CARACTERIZACIÓN TECNOLÓGICA DE LACTOBACILOS PROBIÓTICOS PARA APLICACIONES VAGINALES Marchesi A. y Nader-Macías M. E. F. Departamento de Farmabióticos. CERELA-CONICET. CP: 4100
9:40	<u>22</u>	POTENCIAL TERAPÉUTICO DE VALERIANA CARNOSA SOBRE DISTINTOS BLANCOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Marcucci C, ¹ Rademacher M, ¹ Bach HG, ^{2,3} Kamecki F, ¹ Knez D, ⁴ Wagner ML, ² Colettis N, ¹ Ricco RA, ² Marder M ^{1*} . "1 Universidad de Buenos Aires. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Instituto de Química y Fisicoquímica Biológicas Prof. Dr. Alejandro C. Paladini (IQUIFIB). Facultad de Farmacia y Bioquímica. Junín 956, Buenos Aires, Argentina. 2 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Departamento de Farmacología. Cátedra de Farmacobotánica. Junín 956, Buenos Aires, Argentina. 3 Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA). Instituto de Recursos Biológicos. De Los Reseros y N. Repetto s/n Hurlingham Pcia. de Buenos Aires, Argentina. 4 Universidad de Ljubljana, Facultad de Farmacia, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, Eslovenia." cmarcucci@docente.ffyb.uba.ar
10:00	<u>41</u>	EVALUACIÓN PRELIMINAR DE LA ESTABILIDAD Y EFICACIA DE NUEVAS FORMULACIONES TOPICAS BASADOS EN MATERIALES BIOCOMPATIBLES CONTENIENDO ANFOTERICINA B PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTANEA. Ambrosioni F.1, García-Bustos M. F. 2 Jimenez-Kairuz A.1, "1Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA)-CONICET. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria, X5000HUA, Córdoba, Argentina. e-mail: francoambrosioni@unc.edu.ar 2Instituto de Patología Experimental (IPE)-CONICET Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Salta, Av. Bolivia 5150, (C.P. 4400), Salta, Argentina e-mail: morfofisiounsa@gmail.com"
10:20	<u>52</u>	CARACTERÍSTICAS CLINICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y EVALUACIÓN QUÍMICA DE PREPARACIONES DE CANNABIS MEDIANTE UN KIT DE DETERMINACIÓN RÁPIDO Y SENCILLO Bucciarelli Alejandro (1,2), Di Biase Nicolás (2) 1. Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, San Juan 670, (8000) Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina. 2. Red de Profesionales para el Estudio del Cannabis. abucciarelli@uns.edu.ar

10:40	57	EVALUACIÓN DEL EFECTO DOXICICLINA EN LA NEOVASCULARIZACIÓN RETINAL Formica M*1, Paz M1, Subirada P2, Joray M3, Barcelona P2, Luna J4, Sanchez M2, Palma S1 1Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET y Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, 5000, Córdoba, Argentina. 2Centro de Investigación en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI), CONICET and Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, 5000, Córdoba, Argentina. 3 IRNASUS-CONICET. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Católica de Córdoba. Avda. Armada Argentina 3555, X5016DHC Córdoba, Argentina 4 Departamento de Vítreo-Retina, Centro Privado de Ojos Romagosa SA Fundación VER, Deán Funes 429/432, Córdoba, Argentina email lina.formica@unc.edu.ar
-------	--------------------	---

SIMPOSIO IV		
11:00 a 13:00 "NUEVOS HORIZONTES PARA EL DESCUBRIMIENTO DE DROGAS EN ARGENTINA" Coordinador: Dr. Gastón Soria.		
		"SCREENING DE NUEVOS BLANCOS TERAPÉUTICOS PARA ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN EN CÁNCERES BRCA-DEFICIENTES" Gastón Soria - CIBICI-CONICET, UNC. Córdoba gaston.soria@unc.edu.ar
		"DESARROLLO DE MÉTODOS Y APLICACIONES PARA EL DESCUBRIMIENTO MASIVO DE FÁRMACOS EN C.ELEGANS" Sergio Simonetta - Phylumtech SA, Sunchales, Santa Fe. ssimonetta@phylumtech.com
		"FÁRMACOS ALOSTÉRICOS: INHIBICIÓN ENZIMÁTICA Y DISRUPCIÓN O ESTIMULACIÓN DE INTERACCIONES PROTEÍNA-PROTEÍNA" Ricardo Biondi - IBioba MPSP, Buenos Aires rbiondi@ibioba-mpsp-conicet.gov.ar
		"BÚSQUEDA DE COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTIMICOBACTERIANA" Gabriela Gago. Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR, CONICET), Rosario, Argentina. gago@ibr-conicet.gov.ar
13:00 A 14:00		INTERVALO
14:00 a 16:00 10' exposición 5' preguntas		PRESENTACIONES SESION 7 Coordinadores: Dres Jerónimo Laiolo y Roxana Peroni
14:00	7-1-11	EFFECTOS ANTIESPASMÓDICOS Y ANSIOLÍTICOS DE DOS ESPECIES DE HEDYOSMUN ORIGINARIAS DE ECUADOR Nubia Guzmán, , Alicia E Consolini, María I. Ragone Cátedra de Farmacología I y II, Farmacia, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. 47 y 115, La Plata, CP: 1900, Buenos Aires. Conicet mariainesragone@hotmail.com

14:15	7-2-54	BENZNIDAZOL VEHICULIZADO EN SISTEMAS PORTADORES POLIMÉRICOS MULTIPARTICULADOS EXHIBE MAYOR EFICACIA EN DOSIS BAJAS Y SEGURIDAD MEJORADA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EXPERIMENTAL García M1,2, Eberhardt N3,4, Sanmarco L3,4, Ponce N3,4, Jimenez-Kairuz A1,2, Aoki P3,4 1 Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Ciudad Universitaria, X5000HUA, Córdoba, Argentina. mgarcia@unc.edu.ar 2 Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET. Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA)-CONICET-UNC. Córdoba, Argentina.3 Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Bioquímica Clínica. Ciudad Universitaria, X5000HUA, Córdoba, Argentina. 4Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET. Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI)-CONICET-UNC. Córdoba, Argentina.
14:30	7-3-50	IMPLANTES RECUBIERTOS CON MELATONINA EN OSTEOPOROSIS EXPERIMENTAL EN RATAS ADULTAS OVARIETOMIZADAS: NIVELES SÉRICOS. CORRELACIÓN CON LA RADIOPACIDAD MEDULAR EN TIBIAS Rodríguez, A ; Torres, P ; Romero, S ; Benedicto, C ; Salvatierra, C ; Basualdo, M Cátedra de Farmacología y Terapéutica ; Cátedra de Fisiología ; Cátedra de Radiología : Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Tucumán Av. Benjamín Araoz 800.Tucumán.4000. Email:basualdomm@hotmail.com
14:45	7-4-05	MÉTODO COMBINADO DE EXTRACCIÓN DE ADN GENÓMICO A PARTIR DE SEMEN BOVINO Brignone, SG (1,2); Mena CJ (3,4); Ariel Garro (5,6); Chiappello LS (3); Ravetti S (5); Palma SD (2). (1) Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Básicas y Aplicadas. UNVM, 5900-Villa María, Cba, Argentina. (2) Departamento de Ciencias Farmacéuticas, UNITEFA, FCQ, UNC, 5000-Córdoba, Argentina. (3) Laboratorio de parasitología y micología, CIBICI, FCQ, UNC-CONICET, 5000-Córdoba, Argentina. (4) Hospital Rawson, 5000-Córdoba, Argentina. (5) Centro de Investigaciones y Transferencia de Villa María (CIT VM) -Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Humanas. UNVM, 5900-Villa María, Cba, Argentina. (6) Centro de Excelencia de Productos y Procesos de la Provincia de Córdoba (CEPROCOR), 5000-Córdoba, Argentina.
15:00	7-4-20	DISEÑO Y FORMULACIÓN DE MEDIO DE CULTIVO QUE SIMULA FLUIDO VAGINAL BOVINO (MSFVB). ADAPTACIÓN, CRECIMIENTO Y PROPIEDADES DE BACTERIAS LÁCTICAS AUTÓCTONAS BENÉFICAS (BLAB). Miranda María, Nader Macías María Centro de Referencia para Lactobacilos (CERELA)-CONICET-hmiranda@cerela.org.ar
15:15	7-5-07	EFFECTO DE EXTRACTO HIDRO-ALCOHÓLICO DE ROMERO (Rosmarinus officinalis) SOBRE DUODENO AISLADO DE RATA Vergara Duveaux, E; Grigorjev, C ; y Brizuela N Cátedra de Farmacología General. Facultad de Ciencias Médicas U.N.C. Santa Rosa 1085. Córdoba. Argentina nildabrizuela@gmail.com
15:30	7-5-34	MODULACIÓN DE LOS TRANSPORTADORES DE EFLUJO DE DROGAS POR CANNABIS: IMPLICANCIAS EN LA TERAPIA CONTRA EL CÁNCER Salazar Sanabria, A*, Roma, M., De Souza. M., Peroni, R. Universidad de Buenos Aires, CONICET, Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 956, C1113AD, Buenos Aires, Argentina.
15:45	7-5-60	EXTRACTOS NATURALES INHIBIDORES DE LOS TRANSPORTADORES DE EFLUJO CDR1P Y MDR1P EN CEPAS RESISTENTES DE CANDIDA ALBICANS Y CANDIDA GLABRATA Gil F. (1), Laiolo J. (1), Bayona B. (2), Ferreira A. (2), Carpinella MC. (1) 1) Instituto de Investigaciones en Recursos Naturales y Sustentabilidad José Sánchez Labrador S.J. (IRNASUS-CONICET), Facultad de Cs Químicas, Universidad Católica de Córdoba, Avenida Armada Argentina 3555. X5016DHC Córdoba, Argentina. 2) Instituto de Microbiología Paulo de Góes, Departamento de Microbiología General, Laboratorio de Bioquímica Microbiana, CCS, Universidad Federal de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil florimargil@gmail.com

16:00 a 18:00	
SIMPOSIO V COVID-19: ESTRATEGIAS FARMACOLOGICAS PARA EL TRATAMIENTO	
Coordinador: Dr. Ventura Simonovich.	
	LUCES Y SOMBRAS EN TIEMPOS DE PANDEMIA Dr. Waldo Belloso Ex Coordinador del Área Investigación Patrocinada. Departamento de Investigación. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina
	USO DE PLASMA DE CONVALECIENTES EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUMONIA POR COVID 19 Dr. Ventura Simonovich Jefe Sección Farmacología Clínica. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina
	REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR COVID 19.. Dr. Julian Maggini (1) Claudio Cavasotto (2). (1) Director. Unidad de Vinculación Tecnológica. Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina. (2) CONICET- Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina.
18.30	ENTREGA DE PREMIOS
	CLAUSURA
19:30	ASAMBLEA

VOLVER

CONFERENCIAS

CONFERENCIA PLENARIA I

DISEÑO DE SISTEMAS NANOPARTICULADOS PORTADORES DE FARMACOS

Santiago Daniel Palma¹

¹ UNITEFA- CONICET

Facultad de Ciencias Químicas – Universidad Nacional de Córdoba

E-mail: sdpalma@unc.edu.ar

Coordinador: Dr. Sergio Sanchez Bruni

La nanomedicina, considerada como uno de los campos de la nanotecnología con aplicaciones directas en medicina, se puede definir como la ciencia y la tecnología utilizada en el diseño y evaluación de sistemas complejos, a escala nanométrica, formados por al menos dos componentes, uno de los cuales es el principio activo o molécula biológicamente activa y, el segundo, es el propio sistema que genera una aplicabilidad especial relacionada con el diagnóstico, tratamiento, o prevención de una enfermedad. Estos “nanodispositivos” incluyen componentes activos u objetos en el rango comprendido desde un nanómetro hasta varios cientos de nanómetros.

Los sistemas utilizados son de variada naturaleza tanto en su composición como en su estructura y podemos citar nanopartículas, nanotubos, nanocápsulas, liposomas, niosomas, nanocristales, entre otros.

Nuestro grupo de investigación lleva a cabo un esquema de Investigación, desarrollo e innovación (I+D+i) para este tipo de sistemas donde se pueden discernir tres niveles que retroalimentan las actividades previstas I) el diseño, desarrollo y caracterización de la plataforma tecnológica propiamente dicha (sistema portador), II) la optimización de procesos potencialmente escalables con base tecnológica racional (por ejemplo, operaciones de precipitación, cambios de fase, fluidos supercríticos, homogeneización, secado, etc.) y III) la evaluación de las propiedades in vivo/ex vivo, de los sistemas desarrollados incluyendo la puesta a punto de modelos experimentales en animales y los estudios de eficacia (fase pre-clínica).

En ese marco, durante la conferencia en la reunión anual se mostrarán algunos resultados obtenidos con cristales líquidos, nanocristales y nanocápsulas lipídicas con énfasis en la obtención y caracterización de los sistemas como así también en los resultados preclínicos observados.

CONFERENCIA PLENARIA II

DESARROLLO DE VACUNAS ORALES EMPLEANDO PROTEÍNAS DE SUPERFICIE DE GIARDIA LAMBLIA

Marianela C. Serradell

Centro de Investigación y Desarrollo en Inmunología y Enfermedades Infecciosas (CIDIE), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)/Universidad Católica de Córdoba (UCC). Córdoba, Argentina.
mserradell@cidie.ucc.edu.ar

Coordinador Dra María Lina Formica.

La vacunación es una de las intervenciones de salud más exitosas y rentables que se conocen, ha desempeñado un papel clave en la reducción de enfermedades, discapacidades y muertes causadas por agentes infecciosos desde su introducción hace más de 200 años. Aunque la inmunización parenteral es generalmente eficaz para eliminar las infecciones sistémicas, a menudo no logra establecer respuestas protectoras en las superficies mucosas, donde la mayoría de los agentes infecciosos inician la infección. Las vías de inmunización de las mucosas, donde la vía oral tiene importantes beneficios, se buscan cada vez más, ya que proporcionan una administración indolora y segura, con inducción de respuestas protectoras sistémicas y locales. Durante el desarrollo de una vacuna contra Giardia lamblia, conteniendo el repertorio completo de sus proteínas variables de superficie (Variant-specific Surface Proteins-VSPs), propusimos una nueva estrategia de vacunación oral. El uso de estas proteínas para generar vacunas orales es posible debido a su destacada resistencia a las proteasas y a los cambios de pH, alta inmunogenicidad y ausencia de toxicidad. Por otro lado, el desarrollo de vacunas compuestas de partículas similares a virus (Virus-like particles-VLP) ha demostrado el potencial inmunogénico de estos antígenos particulados, que exhiben en su superficie arreglos repetitivos de epítopes. En un estudio reciente, desarrollamos una nueva plataforma de vacunación oral que aprovecha las propiedades de las VSPs de G. lamblia en combinación con las VLP. En el modelo inicial planteado, generamos partículas quiméricas que contienen como antígeno vacunal la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) del virus de la influenza. La inmunización oral de ratones solo logró inducir protección frente al desafío con virus vivo y frente a tumores expresando el antígeno HA, cuando se emplearon las VLP HA/NA pseudotipadas con VSP y no así con aquellas conteniendo solo HA/NA. Esta vacuna oral fue capaz de activar los diferentes componentes del sistema inmunológico, generando anticuerpos en mucosa que previenen la unión e invasión de patógenos a este nivel, así como anticuerpos séricos y una robusta y eficaz inmunidad celular

CONFERENCIA PLENARIA III

DERIVADOS DE HISPANOLONA. NUEVOS AGENTES TERAPÉUTICOS CON POTENCIAL ANTITUMORAL.

Dra. Sonsoles Hortelano.

Unidad de Terapias Farmacológicas. Instituto de Investigaciones en Enfermedades Raras (IIER).

Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid, España.

Coordinadora: Dra Ana María Genaro

Los productos naturales desempeñan un papel fundamental en la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos con actividad antineoplásica. Tradicionalmente, el reino vegetal ha proporcionado un gran número de fármacos, siendo los terpenos, unos de los compuestos que ofrecen mejores perspectivas de uso clínico, debido a su abundancia y su capacidad de inhibir el crecimiento tumoral por diversos mecanismos de acción. La hispanolona es un diterpeno de tipo labdano aislado de la especie vegetal *Ballota hispanica* (Lamiaceae) distribuida de manera extensa en la Península Ibérica. Dos derivados de la misma, el α -Hispanolol y 8,9-deshidrohispanolona, han mostrado potencial antitumoral en diversas líneas tumorales, incluyendo líneas de leucemia, de melanoma, de cáncer de cérvix, de mama, de carcinoma hepático, de glioblastoma, de colon o de ovario, entre otras; así como en modelos preclínicos experimentales, en los que inhiben significativamente el crecimiento tumoral. Con respecto a su mecanismo de acción, ambos compuestos son capaces de modular la expresión de genes relacionados con las vías de señalización de la apoptosis, tanto a nivel de la expresión de receptores de muerte como de los diferentes miembros de la familia de Bcl-2 y de las caspasas. No obstante, la vía de señalización de los receptores desempeña un papel crítico en los eventos apoptóticos desencadenados por estos compuestos, ya que su inhibición, impide a su vez, la activación de la vía de señalización mitocondrial. Por otra parte, el aumento en la expresión de los receptores de muerte TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5) contribuye también a aumentar la sensibilidad a TRAIL de las células tumorales. Además de los eventos apoptóticos, estos compuestos regulan la migración e invasión, inhibiendo la angiogénesis a través de la regulación de la actividad de las metaloproteinasas (MMP-2 y MMP-9) y de la vía de las MAP quinasas. También, presentan propiedades moduladoras del microambiente tumoral, revirtiendo el fenotipo protumoral de los macrófagos asociados a tumores.

En definitiva, los derivados de hispanolona podrían considerarse como nuevos agentes antitumorales, presentando ciertas ventajas (baja toxicidad, especificidad, múltiples dianas de actuación), que podrían justificar su utilización como alternativa a tratamientos con compuestos con estructuras químicas similares, o con terapias convencionales.

SIMPOSIOS

SIMPOSIO 1

“SELECCIÓN DE BLANCOS MOLECULARES PARA EL DISEÑO DE RADIOFÁRMACOS TERAGNÓSTICOS”

Coordinadora: Dra. Marcela Zubillaga

ASPECTOS RELEVANTES EN EL DISEÑO DE RADIOFÁRMACOS TERAGNÓSTICOS

Dra. Marcela Zubillaga.

Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Buenos Aires, Argentina.

La palabra teragnosis fue creada a partir de dos raíces, “gnosis” que implica “diagnóstico” y “tera” por “terapia o tratamiento”.

El concepto de la teragnosis es intentar combinar los objetivos diagnósticos y terapéuticos de un determinado agente o tecnología. Este concepto resurge con fuerza a través de la nanotecnología, donde diferentes nanotransportadores permiten hacer el delivery de estos agentes. Pero... ¿En verdad son teragnósticos?

Uno de los paradigmas de este término lo constituye un viejo radiofármaco, aún utilizado rutinariamente en la clínica, el ^{131}I Na. Esta sal, administrada por vía oral, permite hacer tanto el diagnóstico como el tratamiento de diferentes patologías tiroideas, dependiendo de la actividad administrada. Es decir, constituye el verdadero agente teragnóstico, ya que el mismo radiofármaco, sin modificación alguna, actuará de agente diagnóstico o terapéutico dependiendo de la actividad que se le administre al paciente.

En los últimos tiempos, el desarrollo de moléculas para blancos específicos, nuevos radioisótopos más efectivos y disponibles, y el diseño de estrategias radioquímicas con ligandos específicos permitieron el desarrollo y crecimiento de nuevos radiofármacos que se asemejan a lo que se propone como medicamentos teragnósticos. Sin embargo, quedan muchos interrogantes para ofrecer estos medicamentos hacia una medicina personalizada, los cuales constituyen los ejes de la I+D. Algunos de estos interrogantes son: ¿Qué consideraciones hay que tener en el diseño de las moléculas? ¿Qué características deben reunir los radioisótopos que forman parte de la estructura del radiofármaco? ¿Es importante considerar el equipamiento disponible? ¿Qué consideraciones hay que tener en el diseño del radiofármaco? ¿Qué blanco es relevante poner de manifiesto según la patología?

Algunas de estas preguntas son las que intentaremos responder a lo largo de esta presentación

CONSIDERACIONES EN EL DISEÑO DE RADIOFÁRMACOS PARA TUMORES NEUROENDOCRINOS. ESTRATEGIAS TERAGNÓSTICAS

Dra. Jimena Salgueiro.

Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Buenos Aires.

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo variado de cánceres que se desarrollan en las células derivadas de la cresta neural. Estos tumores expresan receptores de somatostatina, de los cuales existen diferentes subtipos. Estos receptores se expresan de manera variable en cada tipo tumoral.

La capacidad de los TNE de sintetizar aminas y la expresión de receptores de somatostatina en su membrana, van a permitir su visualización mediante radiotrazadores, tales como análogos de la guanetidina, de la dopa y dopamina y de la somatostatina. Los blancos terapéuticos en TNE están bien definidos y son utilizados desde hace años en la clínica diagnóstica y terapéutica. Sin embargo, los esfuerzos están enfocados en el diseño de moléculas que puedan unirse a los receptores con baja afinidad por los radiofármacos actualmente disponibles. Este diseño debe permitir que estas moléculas puedan ser radiomarcadas con diferentes radioisótopos para su uso en diagnóstico y terapia, lo cual los constituye en verdaderos agentes teragnósticos.

En esta presentación discutiremos los radiofármacos teragnósticos enfocados a los objetivos moleculares anteriormente descritos.

RADIOFÁRMACOS PARA BLANCOS MOLECULARES EN CÁNCER DE PRÓSTATA. IMPLICANCIAS EN LA TERAGNOSIS

Dr. Mariano Portillo.

Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Buenos Aires.

El aporte de la Medicina Nuclear en el cáncer de próstata, está dado en aquellos pacientes que manifiestan recaída bioquímica y clínica, por lo que se debe confirmar el sitio de localización de la lesión (macro o microscópica). Dado esto, se destinan muchos esfuerzos en la búsqueda de blancos moleculares más específicos para la confirmación de la recaída y el tratamiento oportuno de esta patología. Los pacientes con cánceres de próstata metastásicos, resistentes a la castración, que han agotado o no son elegibles para opciones terapéuticas alternativas y con una captación adecuada de ligandos específicos sobre la base de un estudio de imágenes, podrán ser incluidos en el tratamiento con moléculas radiomarcadas. En esta presentación contaremos los desarrollos realizados desde el ^{111}In - Prostascint hasta los últimos avances que permitieron el desarrollo de radiofármacos teragnósticos, específicos para esta patología.

SIMPOSIO II

PRODUCTOS NATURALES COMO FUENTE DE MOLÉCULAS BIOACTIVAS

Coordinadora :Mariana Belén Joray

ESTRATEGIAS PARA EL DESCUBRIMIENTO DE DROGAS A PARTIR DE PLANTAS DE ARGENTINA: UNA MIRADA AL CONTROL DE CÉLULAS RESISTENTES.

Carpinella, María Cecilia

Instituto de Investigaciones en Recursos Humanos y Sustentabilidad José Sánchez Labrador S. J., IRNASUS-CONICET. Universidad Católica de Córdoba. Córdoba, Argentina. ceciliacarpinella@ucc.edu.ar

A través de los tiempos el ser humano ha librado una fuerte batalla para controlar a las enfermedades que lo afectan, entre estas el cáncer. Mientras la quimioterapia constituye una de las herramientas más potentes para lograr tratamientos exitosos, su potencial se ve afectado por el surgimiento de resistencia a multidrogas (MDR). El fenotipo resistente representa una respuesta adaptativa de las células tumorales y está caracterizado por alteraciones en los sitios blanco que resultan en una menor eficacia de las drogas antitumorales. Otro gran mecanismo que lleva a la resistencia, es la presencia de transportadores de membrana que, al expulsar los agentes citotóxicos al exterior celular, impiden que se alcance el efecto terapéutico deseado. P-glicoproteína (P-gp) es aquella bomba que se encuentra sobre-expresada con mayor frecuencia en diferentes tipos de tumores, constituyendo la causa más importante de fracaso en las terapias.

Por lo expuesto, el desarrollo de nuevos fármacos efectivos contra células resistentes o capaces de revertir este fenómeno, es prioritario.

Históricamente los productos originarios de plantas han sido la más destacada fuente de moléculas líderes para la obtención de drogas con una contribución significativa al tratamiento del cáncer. La excepcional diversidad estructural de los metabolitos de origen vegetal y su capacidad de interactuar con una importante variedad de blancos biológicos, los posiciona como efectivos moduladores de diversos procesos celulares dando lugar a diferentes aplicaciones en el campo de la farmacología. La flora de nuestro país ha sido investigada en busca de productos farmacéuticos obteniendo alentadores resultados, sin embargo, este recurso está lejos de ser completamente explorado.

Como parte de nuestra continua búsqueda de agentes para el tratamiento del cáncer, con una particular atención a superar la MDR, se analizó un panel de más de 150 extractos y metabolitos bioactivos obtenidos de plantas de Argentina con el fin de determinar su capacidad para inhibir el desarrollo de células de cáncer resistentes al efecto de citotóxicos convencionales y su potencial para revertir la MDR en células de leucemia con sobre-expresión de P-gp. Los compuestos más eficaces fueron posteriormente evaluados para determinar sus mecanismos de acción. Al mismo tiempo derivados sintéticos de los mismos, diseñados mediante técnicas asistidas por computadora, fueron obtenidos permitiendo la identificación de moléculas más eficaces que sus precursores naturales.

PLANTAS DE ARGENTINA COMO FUENTE DE NUEVAS ENTIDADES QUÍMICAS CON POTENCIAL APLICACIÓN FARMACOLÓGICA BASADA EN SU ACTIVIDAD MODULADORA DE LA ANGIOGÉNESIS.

Dra. Mariana Belén Joray.

Investigador Adjunto CONICET en IRNASUS-CONICET-UCC.

En condiciones normales, la angiogénesis se encuentra regulada por un estricto balance entre factores estimuladores e inhibidores de la misma. Sin embargo, con frecuencia ocurren alteraciones en este equilibrio que se han visto asociadas a diferentes estados patológicos. Entre los estados relacionados a una angiogénesis incrementada, el caso más estudiado lo constituye sin lugar a dudas el desarrollo tumoral. Sin embargo, existe un gran número de enfermedades no neoplásicas vinculadas al desarrollo de un fenotipo pro-angiogénico, tales como la degeneración macular asociada a la edad, la retinopatía diabética, la psoriasis, la artritis reumatoide, la aterosclerosis y el hemangioma infantil, entre otras. En el escenario opuesto existen patologías íntimamente vinculadas a un déficit angiogénico, como es el caso de las úlceras asociadas a la neuropatía diabética y diversos desórdenes vasculares isquémicos. Por lo dicho, la angiogénesis ha adquirido gran relevancia como principio organizador para el descubrimiento de nuevas drogas. En este contexto, la propuesta del equipo de trabajo es recurrir a la flora de Argentina en busca de nuevas entidades químicas capaces de modular (inhibir o estimular) el proceso angiogénico y avanzar en los estudios requeridos para que éstas puedan consolidarse como verdaderas alternativas farmacológicas. En esta oportunidad, les comentaré los resultados obtenidos tras evaluar la actividad moduladora de la angiogénesis de 40 extractos vegetales etanólicos. También les compartiré los resultados del aislamiento bioguiado del principio activo antiangiogénico de uno de los extractos vegetales más prometedores. También les mostraré los avances logrados en el estudio de los mecanismos implicados en la acción antiangiogénica del compuesto purificado. Finalmente les comentaré sobre los siguientes pasos a seguir a los fines de poder posicionar a esta molécula ya sea como un potencial candidato a ser empleado en la terapia antiangiogénica per se o bien como líder para la síntesis de nuevos análogos.

SYNTHESIS OF NOVEL ARTEMISININ HYBRIDS AND CONJUGATES WITH POTENT ANTIMALARIAL ACTIVITY

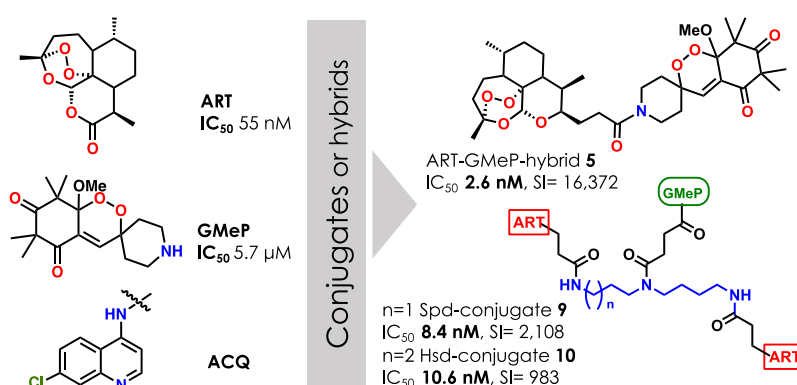
Pepe D.,¹ Toumpa D.,¹ Tsirogiani A.,¹ André-Barrès C.,² Menendez C.,² Mouray E.,³ Baltas M.,² Grellier P.,³ Papaioannou D.,¹ and Athanassopoulos C.M.^{1*}

¹ Synthetic Organic Chemistry Laboratory, Department of Chemistry, University of Patras, GR-26504 Patras, Greece.

² LSPCMIB, UMR-CNRS 5068, Université Paul Sabatier-Toulouse III, 118 route de Narbonne, 31062 Toulouse CEDEX 9, France

³ MCM, UMR 7245 CNRS, Muséum National d'Histoire Naturelle, CNRS, CP52, 57 rue Cuvier, 75005 Paris, France

A series of novel hybrids of artemisinin (ART) with either a phytormone endoperoxide G factor analogue (GMeP) or chloroquine (CQ) and conjugates of the same compounds with the polyamines (PAs) spermidine (Spd) and homospermidine (Hsd) were synthesized and their antimalarial activity was evaluated using the CQ-resistant *P. falciparum* FcB1/Colombia strain. The ART-GMeP hybrid **5** and compounds **9** and **10** which are conjugates of Spd and Hsd with two molecules of ART and one molecule of GMeP, were the most potent with IC₅₀ values of 2.6, 8.4 and 10.6 nM, respectively. The same compounds also presented the highest selectivity indexes against the primary human fibroblast cell line AB943 ranging from 16,372 for the hybrid **5** to 983 for the conjugate **10** of Hsd.



EFFECTO BIOPROTECTOR DE PRODUCTOS NATURALES FRENTE AL ESTRÉS OXIDATIVO INDUCIDO POR ANTIBIÓTICOS

María Gabriela Ortega

Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, UNC. Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV-CONICET). gortega@fcq.unc.edu.ar

Algunos efectos secundarios producidos por antibióticos (ATB), estarían relacionados con la capacidad que ellos tienen de inducir estrés oxidativo en células humanas, produciendo daños que pueden repercutir en la salud; así, la búsqueda de Productos Naturales (PN) que neutralicen los efectos tóxicos producidos por las especies reactivas del oxígeno (ERO) es una estrategia válida de trabajo. Estas especies son las responsables del daño oxidativo a biomoléculas tales como ADN, lípidos y proteínas produciendo alteraciones en su estructura, favoreciendo procesos tumorales, ulcerosos, inflamatorios y diversas enfermedades degenerativas.

Un amplio grupo de metabolitos secundarios encontrados en diferentes especies vegetales son los Polifenoles y dentro de ellos, los Flavonoides, PN sintetizados por las plantas durante su crecimiento y desarrollo, constituyendo uno de los grupos de compuestos químicos naturales más relevantes, con grandes expectativas por las variadas actividades biológicas reportadas, mostrando un importante poder antioxidante, como quelantes de metales y “scavengers” de radicales libres. Estos antecedentes, hace interesante el poder evaluar a estos PN, obtenidos de la flora nativa, como potenciales protectores de los efectos tóxicos inducidos por antibióticos, que son producidos por ERO.

En nuestro programa permanente de búsqueda de PN como biomoduladores de enzimas, planteamos como objetivo el estudio químico de especies de la flora nativa, con su posterior evaluación biológica sobre sistemas enzimáticos, investigación que es conducida para tener una relación con algún problema de salud, patología o afección, aportando una contribución a la problemática asociada.

En esta oportunidad, comentaremos resultados de avances logrados sobre el efecto bioprotector producido por flavonoides, obtenidos de especies vegetales autóctonas pertenecientes a los géneros *Flaveria* (*Flaveria bidentis*) y *Prosopis* (*Prosopis nigra* y *Prosopis strombulifera* var. *strombulifera*) frente el estrés oxidativo inducido por ATB. Para ello, indagamos como estos PN modulan la producción de ERO, las defensas antioxidantes endógenas y la peroxidación lípica, en un modelo de leucocitos humanos *in vitro* y sangre entera y plasma de ratón *in vivo*, frente al efecto del estrés oxidativo producido ATB, a nivel sistémico.

Los promisorios resultados obtenidos permiten posicionar a estos PN como una alternativa terapéutica para contrarrestar efectos tóxicos inducidos por ATB que se relacionan con la producción de ERO.

SIMPOSIO III

“MÉTODOS ALTERNATIVOS AL USO DE ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN”.

Coordinación e Introducción: Dra. María Laura Gutiérrez.

Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA, Buenos Aires, Argentina.

LA ALTERNATIVA DEL REEMPLAZO DESDE LA BIOÉTICA

Dra. Marcela Rebuelto

Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA, Buenos Aires, Argentina.

Los animales vertebrados y algunos invertebrados con los cuales se experimenta con fines científicos son seres sintientes cumpliendo “función de” reactivo biológico por decisión de los investigadores. Reconocerles sintiencia es reconocer que tienen capacidad de sufrir por ese uso que se les da, con lo cual evitar o minimizar el sufrimiento causado es un imperativo moral que tienen aquellos que los utilizan con tal fin (CIOMS-ICLAS 2012, *International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals*, principio VII). El principio de reemplazo desarrollado por William Russell y Rex Burch (1959) define: “La técnica de reemplazo es cualquier método científico que emplea material no sintiente que puede, en la experimentación, reemplazar a los métodos que utilizan vertebrados vivos conscientes” (*The Principles of Humane Experimental Technique*), y fue postulado con el objetivo de disminuir la suma total de sufrimiento de los animales de experimentación. Su formulación enfatiza la importancia de la sintiencia del animal, e identifica la manera más eficaz de cumplir con este objetivo: no usar animales en la experimentación científica es la estrategia perfecta para que no sufran. Felizmente, en la actualidad este principio está más vigente que nunca desde su publicación, ya que se han dado dos circunstancias que lo favorecen notablemente: el creciente desarrollo tecnológico de diversas metodologías, y una nueva mirada hacia los animales, haciéndolos dignos de nuestra consideración moral.

“INNOVATIVE IN VITRO SOLUTIONS APPLIED IN INVESTIGATIONS OF INHALATORY TOXICITY”

Dra. Marize Campos Valadares.

Facultad de Farmacia de la UFG (Universidad Federal de Goiania), Goiania, Brasil

Pulmonary diseases are a major public health problem, frequently associated with chemical exposure. Inhalatory toxicity tests are important for labeling and risk management exposure of the respiratory tract and has traditionally performed using animals. A huge effort of researches has been directed towards the development of tests to provide more data relevant for humans including mechanisms of toxicity. Historically, inhalation toxicity tests used animals in whole-body or in nose-directed cameras to identify substances that cause short-term toxicity, after acute exposures. However, most of the actual exposures occur repeatedly and with long duration. In addition, there are several differences in the respiratory tract of animals, in relation to humans, such as, ventilation / metabolic rates and cell types. Researchers have studied *in vitro* tools for investigating the Adverse Outcome Pathway (AOP) in respiratory toxicity. Even with the numerous contributions of 2D monoculture models for *in vitro* toxicity assessments, these systems have limitations, in particular in repeated exposures that simulate a real exposure. 3D cellular co-cultivation systems are an alternative because it allows, for example, cell / cell communication / regulation by keeping the model longer in cultivation, besides allowing cellular diversity. The pulmonary system has 40 different cell types with different morphological and functional characteristics. Thus, *in vitro* co-culture with different cell types (epithelial, fibroblast and endothelial) to construct a tissue, offer opportunities for better prediction of the adverse effect at the pulmonary level. This talk will discuss about the technology need for the development of pulmonary biomimetic models for investigations of inhalatory toxicity.

IMPLEMENTACIÓN DE MODELOS *IN VITRO* Y *EX VIVO* EN LA EVALUACIÓN DE SEGURIDAD OCULAR.

Martín Nicolás Rivero. Laboratorio de métodos alternativos a la experimentación animal. Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Laboratorio de métodos alternativos a la experimentación animal. Instituto de [Farmacología](#), Facultad de Medicina, UBA.

La ubicación, estructura fisiológica y sensibilidad de la superficie ocular la predisponen diariamente a la exposición accidental o intencional de sustancias potencialmente peligrosas, lo que podría provocar desde una simple irritación hasta ceguera. En 1940 surge el primer método ampliamente utilizado para evaluar toxicidad ocular, el test de Draize; modelo *in vivo* en el cual se utilizan conejos como modelo para evaluar la seguridad de los productos que puedan entrar en contacto con el ojo humano. A pesar de ser adoptado como una prueba de referencia a nivel internacional para la aprobación y posterior comercialización de productos, es un método muy criticado por la crueldad, la subjetividad y la baja reproducibilidad. Es así como se han ido realizando modificaciones al método original a lo largo de los años, pero también se han desarrollado procedimientos alternativos.

Durante la exposición se compartirá la experiencia en la implementación de metodologías alternativas al uso de animales de experimentación y su utilización en ensayos preclínicos de irritación y corrosión ocular. Los modelos abordados fueron los siguientes: 1) ensayo HET-CAM, emplea la membrana corioalantoidea de huevos de gallina embrionados; 2) ensayo BCOP, basado en la cuantificación de la opacidad y permeabilidad en cornea bovina y la posterior evaluación histopatológica para determinar la profundidad del daño; y 3) ensayo STE, evalúa la citotoxicidad inducida en cultivo en monocapa de una línea celular de córnea de conejo.

El reemplazo animal supone el desafío de modelar la complejidad de un sistema *in vivo*. En este sentido, se hará foco en la importancia de utilizar una batería de ensayos y en la construcción de estrategias integrales *in vitro*, lo cual permitirá reducir el uso de animales y a la vez evaluar la seguridad de diferentes tipos de productos: agroquímicos, farmacéuticos, domo-sanitarios y cosméticos.

MODELOS *IN VITRO* PARA LA EVALUACIÓN DE PRODUCTOS EMPLEADOS PARA EL TRATAMIENTO DE HERIDAS

Mariela Bollati-Fogolín

Unidad de Biología Celular, Programa de Tecnología Molecular, Celular y Animal (ProTeMCA), Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay.

E-mail: mbollati@pasteur.edu.uy. <http://pasteur.uy/investigacion/unidades/biologia-celular/>
<http://pasteur.uy/investigacion/programas/protemca/>

Durante muchos años tanto la población en general como el personal de atención médica han utilizado dos ungüentos comerciales para el tratamiento de heridas agudas y crónicas a base de hidrogel. Si bien, estas preparaciones son conocidas popularmente por los beneficios obtenidos mediante su empleo, al presente no existía evidencia científica de los posibles mecanismos involucrados en el proceso de cicatrización de heridas.

Durante esta presentación se mostrará el abordaje que hemos realizado mediante el empleo de métodos alternativos al uso de animales de experimentación para elucidar la capacidad de inducir una respuesta celular y molecular, en post de mejorar los mecanismos de curación de heridas.

Para el estudio del proceso de cicatrización de heridas, se emplearon modelos *in vitro* de queratinocitos y fibroblastos de piel humana. Específicamente evaluamos proliferación y migración celular, además de la secreción de factores solubles, actividad antioxidante y perfiles de expresión génica en un contexto de cicatrización de heridas. Hemos identificado varios genes relacionados con las etapas de cicatrización de heridas, como citoquinas y quimioquinas (involucradas en la inflamación); factores de crecimiento y proteínas relacionadas con la angiogénesis (implicadas en la proliferación celular); metaloproteinasas de matriz e inhibidores de serina proteasa (que participan en la migración celular y remodelación de tejidos). Además, uno de los ungüentos exhibió propiedades antioxidantes frente al daño oxidativo inducido en un cultivo de queratinocitos.

MODELOS DE EPITELIO INTESTINAL Y RESPIRATORIO Y SU USO PARA EVALUAR NANOMEDICINAS.

Maria Jose Morilla.

Centro de Investigación y Desarrollo en Nanomedicinas (CIDE n), Universidad Nacional de Quilmes (UNQ), Buenos Aires, Argentina.

La ruta del desarrollo de un medicamento es largo y extremadamente costoso; solo 1 de 10.000 nuevas entidades químicas llega al Mercado. Un paso clave en este proceso es obtener evidencia de la seguridad, eficacia y modo de acción en modelos biológicos representativos (estudios preclínicos) antes de que el candidato ingrese a las pruebas clínicas. Idealmente este *screening* debería identificar fallas durante las etapas tempranas del desarrollo, sin embargo, existe una alta tasa de fracasos ($\approx 90\%$) en las pruebas clínicas. La principal causa de tan alta tasa de fracaso es la falta de predictibilidad de los modelos preclínicos. Existen diferencias fisiológicas, genéticas e inmunológicas significativas entre los modelos animales y los humanos, y la vez que en muchos casos los modelos animales no recapitulan las patologías en humanos. En suma, se utiliza un número enorme de animales en pruebas que son totalmente en vano pues no logran predictibilidad. Este panorama es aún más complejo para las nuevas tecnologías como la nanotecnología, que generan grandes expectativas en la sociedad sobre todo en su aplicación a la salud-la nanomedicina. En este contexto, es claro que existe una gran necesidad de contar con modelos preclínicos, tanto en condiciones normales como de patologías, más predictivos para reducir los fracasos en las pruebas clínicas y reemplazar o reducir el empleo de animales en experimentación. En este contexto, los modelos de barreras epiteliales (piel, intestino y pulmón) en condiciones sanas o patológicas son herramientas fundamentales. En esta charla se abordará la utilización de un modelo de intestino y de epitelio respiratorio en condiciones normales e inflamados para evaluar toxicidad y eficacia de nanopartículas orales e inhalatorias.

SIMPOSIO IV

NUEVOS HORIZONTES PARA EL DESCUBRIMIENTO DE DROGAS EN ARGENTINA

Coordinación: Dr. Gastón Soria.

"SCREENING DE NUEVOS BLANCOS TERAPÉUTICOS PARA ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN EN CÁNCERES BRCA-DEFICIENTES"

Gastón Soria –

CIBICI-CONICET, UNC. Córdoba gaston.soria@unc.edu.ar

Las deficiencias en los genes BRCA1 y BRCA2, ya sea por mutaciones o por expresión aberrante, constituyen un rasgo molecular característico de múltiples tipos tumorales hereditarios y esporádicos. Por los tanto los genes BRCA tienen gran potencial como biomarcadores para la oncología de precisión, en particular en modelos de inducción de citotoxicidad selectiva tumoral por inducción de letalidad sintética. Con el objetivo de identificar nuevos blancos moleculares para combatir este tipo de neoplasias en nuestro laboratorio desarrollamos una plataforma de screening basada en citometría de flujo automatizada multiparamétrica, la cual permite la búsqueda simultánea de interacciones de tipo letal sintética en contextos deficientes para BRCA1 o BRCA2. Con esta herramienta llevamos a cabo screenings con diferentes fuentes de compuestos, entre las cuales se destacan colecciones de productos naturales nativos de Argentina, bibliotecas de compuestos de empresas farmacéuticas multinacionales y colecciones de inhibidores de kinasas. En este simposio presentaré la tecnología de screening y comentaré resultados obtenidos en un screening con una colección de inhibidores de kinasas de GSK y parte de los resultados de un screening con extractos completos y compuestos puros de plantas de Argentina. Siguiendo esta línea de resultados, detallaré ejemplos con diferentes modelos de validación utilizados para confirmar este hallazgo y explorar su penetrancia y potencial terapéutico, entre los que se desatacan modelos de xenoinjertos murinos y análisis retrospectivos de bases de datos de pacientes.

"DESARROLLO DE MÉTODOS Y APLICACIONES PARA EL DESCUBRIMIENTO MASIVO DE FÁRMACOS EN C.ELEGANS"

Sergio Simonetta –

Phylumtech SA, Sunchales, Santa Fe. ssimonetta@phylumtech.com

El descubrimiento de nuevos fármacos basado en HTS (High Throughput Screening) es un proceso altamente probabilístico. La utilidad y confiabilidad de los resultados en este tipo de pruebas dependen en gran parte de la selección correcta del paradigma experimental y modelo de estudio. Una de las controversias actuales es si el uso de modelos invertebrados, tal como el nematodo *C.elegans*, son útiles para medir la eficacia de nuevas drogas o emular enfermedades humanas, y si los mismos pueden ser utilizados directamente en el testeo masivo de fármacos. Si bien desde el año 2000 ha habido grupos tratando de implementar este organismo en el área farmacéutica de compuestos anti-neurodegenerativos y anti- envejecimiento, el avance de la genómica ha permitido un re-descubrimiento de su potencialidad para el modelado de enfermedades humanas y su utilización para la búsqueda de nuevos fármacos. En este sentido, nuestro laboratorio (y empresa EBT) ha desarrollado con éxito 2 tecnologías que permiten realizar automáticamente el testeo de compuestos en estos organismos basados en la medición del comportamiento por técnicas de detección infrarroja. La implementación de estas metodologías han permitido llevar a cabo campañas de screening de re-posicionamiento de fármacos, toxicidad de compuestos y descubrimiento de nuevos antiparasitarios. En la actualidad, nuestra metodología ha sido incorporada como standard a nivel mundial en el campo de *C.elegans*, y otros animales miniatura, con cientos de validaciones académicas y farmacéuticas. En esta exposición se hará un recorrido del camino de llevar un invento del laboratorio académico al campo farmacéutico, como así también el desarrollo de una nueva plataforma de próxima generación que integra IOT+HTS+bioinformática con capacidad mayor a 100.000 ensayos por semana.

"FÁRMACOS ALOSTÉRICOS: INHIBICIÓN ENZIMÁTICA Y DISRUPCIÓN O ESTIMULACIÓN DE INTERACCIONES PROTEÍNA-PROTEÍNA"**Ricardo Biondi -**

IBioBA MPSP, Buenos Aires

rbiondi@ibioba-mpsp-conicet.gov.ar

A lo largo de los años hemos focalizado nuestra investigación en el conocimiento molecular de los mecanismos regulatorios en proteínas quinasas, en particular en un grupo llamado AGC quinasas. Utilizamos estos conocimientos para descubrir nuevas moléculas que se unen al sitio regulatorio de proteínas quinasas, y, como un interruptor farmacológico, estimulan o inhiben la actividad de la quinasa. Describimos en detalle el sistema allostérico entre el sitio regulatorio (llamado PIF-pocket) donde se une el fármaco y el sitio activo de la enzima. Los sistemas allostéricos son reversibles. Mas recientemente describimos que fármacos inhibidores desarrollados para unirse al sitio activo de las proteínas quinasas también modulan las interacciones en el sitio regulatorio. De esta manera, aún sin proponerselo, los fármacos desarrollados para unirse al sitio ortostérico de una enzima blanco, pueden o no estar afectando la formación de complejos de proteínas, produciendo diferentes efectos en las células blanco. Si bien nuestros estudios se centraron en proteínas quinasas, los conceptos son válidos para ser extendidos a otros grupos de proteínas reguladoras que sean blanco de fármacos. Presentaré nuestro análisis sobre la posibilidad de romper las interacciones entre ACE2 y la proteína Spike de SARS-CoV-2 con fármacos dirigidos a ACE2.

"BÚSQUEDA DE COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTIMICOBACTERIANA"**Gabriela Gago.**

Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR, CONICET),

Rosario, Argentina. gago@ibr-conicet.gov.ar

La tuberculosis (TB) es la novena causa de muerte y la primera por una enfermedad infecciosa a nivel mundial. En el año 2018 la OMS informó que cerca de 11 millones de personas contrajeron TB en el mundo, resultando en 1.3 millones de muertes. Además, el aumento en los casos de TB multirresistente (MDR-TB) ha llevado a esta enfermedad a ser la primera causa de muerte por resistencia bacteriana. Por lo tanto, hay una necesidad urgente de desarrollar nuevas drogas. En los últimos 20 años se ha realizado mucho esfuerzo para identificar nuevos compuestos líderes que puedan ser desarrollados en drogas más potentes, que sean activas frente a los casos de MDR-TB. Idealmente, sería aconsejable que estos compuestos tengan nuevos blancos de acción que permitan acortar y simplificar el tratamiento.

En nuestro laboratorio abordamos este problema a partir de dos enfoques diferentes: la búsqueda racional basada en el blanco y el análisis fenotípico de actividad en células. Un aspecto clave para el desarrollo de nuevas drogas antituberculosas de manera racional es profundizar el conocimiento de las vías metabólicas necesarias tanto para la viabilidad como para la patogenicidad de *Mycobacterium tuberculosis*, el agente causal de la TB en humanos. En nuestro laboratorio hemos identificado y validado como blanco diferentes componentes de la maquinaria que sostiene la homeostasis lipídica en este patógeno. A partir de estos resultados hemos diseñado búsquedas a gran escala, obteniendo una serie de compuestos candidatos que mostraron ser activos frente a *Mycobacterium*. Además, hemos identificado compuestos inhibidores del crecimiento de *Mycobacterium* a partir de la diversificación química de extractos vegetales. Esta estrategia involucró la transformación química de fragmentos reactivos presentes en los productos naturales de los extractos para introducir funcionalidades relevantes para la bioactividad y su posterior análisis de actividad antimicobacteriana. En su conjunto, nuestros resultados validan las estrategias desarrolladas como herramientas poderosas para la identificación de nuevas moléculas que puedan dar origen a nuevas drogas antituberculosas.

16:00 a 18:00	SIMPOSIO V
COVID-19: ESTRATEGIAS FARMACOLOGICAS PARA EL TRATAMIENTO	
Coordinador: Dr. Ventura Simonovich.	
LUCES Y SOMBRAS EN TIEMPOS DE PANDEMIA	
Dr. Waldo Belloso.. Ex Coordinador del Área Investigación Patrocinada. Departamento de Investigación. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina	
USO DE PLASMA DE CONVALECIENTES EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUMONIA POR COVID 19	
Dr. Ventura Simonovich. . Jefe Sección Farmacología Clínica. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina	
El uso de plasma de convalécientes es una terapia que tiene una historia que se remonta a la era preantibiótica, siendo esto relacionado con el inicio de alguna enfermedad sobre la cual no hay un tratamiento específico. Esto se cumple nuevamente con la aparición de la COVID 19, con la cual se modificó drásticamente las maneras de aproximarse científicamente a un escenario novedoso. Durante la charla discutiremos las aproximaciones al tratamiento de pacientes infectados por COVID 19 con plasma de convalécientes y como se desarrolló el estudio PlasmAr, las consecuencias prácticas de su resultado y cuál es el futuro de estas terapias.	
REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR COVID 19	
Dr. Julian Maggini (1) Claudio Cavasotto (2). (1) Director. Unidad de Vinculación Tecnológica. Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina. (2) CONICET- Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina.	
Diseño computacional de fármacos como una estrategia eficiente para Diseño y Reposicionamiento de Fármacos	
El Diseño Computacional de Fármacos ha ganado espacio velozmente en el mercado farmacéutico, y se ha establecido como un cambio de paradigma tanto por la mayor velocidad como por el menor costo para el diseño de fármacos innovadores. Este nuevo modelo de trabajo se aplica en distintos tipos de empresas, desde grandes farmacéuticas multinacionales que montan sus propias áreas de Computer-aided Drug Discovery, hasta empresas medianas y pequeñas especializadas en Investigación y Desarrollo, quienes trabajan en sociedad con las grandes compañías. Las segundas, algunas de las cuales han nacido en espacios Universitarios y Científicos, se posicionan como jugadores estratégicos en un nuevo modelo de negocios, aportando el dinamismo de la industria del software al campo de la Farmacología. En este escenario, las Universidades e Institutos de Investigación de países como Argentina, con una inversión relativamente baja pero apalancada en un profundo conocimiento científico, tienen una oportunidad trascendente de aportar valor a través de del desarrollo de moléculas innovadoras. Dentro del Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional de la Universidad Austral, junto con el Dr. Claudio Cavasotto, hemos desarrollado un modelo de trabajo basado en estos conceptos, orientado al desarrollo de fármacos innovadores para su transferencia a la industria farmacéutica. Las tres líneas principales de trabajo son 1) el desarrollo de nuevas metodologías para el diseño de fármacos, 2) identificación de moléculas para el tratamiento de Dengue y Zika, y 3) análisis de la estructura del virus Sars-COV-2 y screening de bibliotecas de compuestos para reposicionamiento.	

PREMIO SAFE A LA MEJOR TESIS DOCTORAL EN FARMACOLOGÍA

Coordinador: Miriam Wald

Jurado: Dras Damasia Becú, Graciela Cremaschi y Silvia Wikinski

T-16

EFFECTO DE ALLOPREGNANOLONA SOBRE LA FISIOLÓGIA REPRODUCTIVA DE LA RATA HEMBRA

Tesista: Antonella R.R. Cáceres

Directora: Myriam R. Laconi

Co-directora: Dra. Adriana Vega Orozco

IMBECU CCT-MENDOZA. Avenida Adrián Ruiz Leal s/n. 5500. Mendoza, Argentina. acaceres@mendoza-conicet.gob.ar

Introducción: Allopregnanolona (ALLO, 3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona) es un metabolito activo derivado de la progesterona (P4), sintetizado en el SNC, ovario, placenta y glándulas adrenales. Sus niveles varían a lo largo del ciclo estral y menstrual con un perfil semejante al de la P4. ALLO, es un neuroesteroide conocido por sus efectos inhibitorios centrales a nivel del RGABAA. **Objetivo general:** Estudiar los efectos de ALLO sobre la morfo-fisiología ovárica diferenciando las acciones en cuatro niveles: central, periférico, local y celular. **Metodología:** Se utilizaron ratas hembras, adultas vírgenes de las cepas Sprague Dawley y Holtzman, que fueron cicladas diariamente. Para evaluar el efecto central de la administración de ALLO, se realizaron cirugías de canulación intracerebroventricular. Para estudiar el efecto periférico se realizó la extracción e incubación del sistema ex vivo compuesto por el ganglio mesentérico superior- plexo nervioso ovárico-ovario. Para evaluar el efecto local, se realizaron administraciones intrabursa en un modelo pareado. Para evaluar el efecto celular, se realizó un cultivo primario de células de la granulosa ovárica de ratas pre-púberes estimuladas con dietilestireol. Los ensayos in vivo se realizaron en el estadio de estro, utilizando animales de ciclos regulares. En cada uno de los experimentos se evaluó la morfometría ovárica, apoptosis, proliferación, angiogénesis, secreción de hormonas, esteroidogénesis, ovulación y peso ovárico. **Resultados:** Globalmente ALLO produjo un desbalance en los procesos de apoptosis/proliferación y esteroidogénesis ovárica de forma dosis-dependiente. Puntualmente, a nivel central, alteró la concentración sérica de progesterona ($p < 0.001$), y las enzimas responsables de su síntesis y metabolismo, 3 β -HSD y 20 α -HSD, que aumentaron en tejido ovárico ($p < 0.001$ y $p < 0.01$). Además, la inmunomarcación para PCNA disminuyó ($p < 0.001$) y para caspasa 3 clivada aumentó ($p < 0.001$) significativamente en folículos ováricos. En cuerpos lúteos se observó un perfil opuesto ($p < 0.001$ y $p < 0.001$ respectivamente). **Conclusiones:** En base a estos antecedentes, ALLO se postula como una molécula con alto potencial en farmacología clínica, íntimamente involucrada en la fisiología reproductiva femenina, modulando procesos importantes como la apoptosis y esteroidogénesis. ALLO se presenta como una nueva alternativa terapéutica con gran versatilidad, para el tratamiento de patologías reproductivas, incluyendo el cáncer ovárico.

T-48

BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN DOLOR NEUROPÁTICO: REGULACIÓN FARMACOLÓGICA DE LA ACTIVACIÓN DE MASTOCITOS INDUCIDA POR ESTÍMULOS PROINFLAMATORIOS

Tesista: Roberto Coll.

Directora: Alicia Penissi

Instituto de Histología y Embriología "Dr. Mario H. Burgos" (IHEM-CONICET), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Casilla de Correo 56. (5500), Mendoza, Argentina. robercoll@gmail.com

Introducción En la inflamación neurogénica se liberan neuropéptidos por estimulación de nociceptores. Los neuropéptidos activan mastocitos, que inician y mantienen los mecanismos del dolor neuropático. Se desconoce el efecto de las lactonas dehidroleucodina (DhL), xantatina (Xt) y 3-benciloximetil-5H-furan-2-ona (But) inhiben la activación mastocitaria inducida por neuropéptidos pro-inflamatorios (NP). **Objetivo** Demostrar si DhL, Xt y But inhiben la activación de mastocitos inducida por los NP sustancia P (SP), neurotensina (NT) y neuromedina N.

Materiales y Métodos Se trabajó con mastocitos peritoneales de rata purificados en gradiente discontinuo de Percoll. Etapa 1: se determinó la concentración de NP que indujo máxima degranulación sin provocar muerte celular. Etapa 2: se realizaron estudios dosis-respuesta de DhL, Xt y But sobre la activación mastocitaria inducida por NP. Se comparó la potencia de las lactonas con estabilizadores mastocitarios de referencia. Se probaron diferentes combinaciones de lactonas. En todos los casos se complementó con estudios morfológicos y de vitalidad celular. Se midieron los niveles de serotonina mastocitaria por HPLC y se calculó el % de liberación de serotonina como marcador de activación. Se evaluó la estabilidad y reactividad química de las lactonas por cromatografía en capa fina. Los resultados se expresaron como % de serotonina liberada y se presentan como media $\pm$ SEM. Pruebas estadísticas: ANOVA-1 y test Tukey-Kramer. $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados SP y NT estimulan la liberación de serotonina dosis-dependiente ($P < 0,001$). DhL y Xt inhiben la liberación de serotonina inducida por NP dosis-dependiente ($P < 0,001$), sin afectar vitalidad celular, excepto para dehidroleucodina 160 μ M. Potencia comparativa es DhL > ketotifeno > cromoglicato de sodio > Xt > But (pre-estimulación con SP) y Xt > DhL > ketotifeno > cromoglicato de sodio > But (pre-estimulación con NT). Ninguna de las combinaciones de lactonas supera los efectos inhibitorios demostrados individualmente. Los estudios morfológicos revelan degranulación tras estimulación con NP. DhL y Xt muestran menor degranulación. **Conclusiones** DhL y Xt inhiben la degranulación mastocitaria inducida por SP y NT. Proponemos estas lactonas como moléculas de interés farmacológico para la investigación de patologías mediadas por mastocitos, como inflamación neurogénica y dolor neuropático.

T-51

PREMIO MEJOR TESIS

DESARROLLO, CARACTERIZACIÓN Y UTILIZACIÓN DE MODELOS PRECLÍNICOS TUMORALES COMO HERRAMIENTAS DE OPTIMIZACIÓN TERAPÉUTICA DEL RETINOBLASTOMA DISEMINADO.

Tesista: Santiago Zugbi.

Directora: Paula Schaiquevich; **Co-Directora:** Dra. Andrea S. Llera

Hospital de Pediatría J.P. Garrahan S.A.M.I.C. – CONICET e-mail: santiagozugbi@gmail.com

Los pacientes con retinoblastoma metastásico (RBM) reciben quimioterapia en altas dosis, radioterapia y trasplante autólogo. A pesar de esto, la enfermedad diseminada en sistema nervioso central tiene un desenlace fatal. El objetivo fue desarrollar y caracterizar modelos preclínicos derivados de pacientes con RBM para el estudio genómico y evaluación farmacológica tal de identificar alternativas terapéuticas con potencial traslación clínica.

Ingresaron al estudio 7 pacientes con enfermedad diseminada, obteniéndose muestras de tumor primario y sitios metastásicos para obtener material genético y establecer cultivos celulares primarios.

Se secuenció el exoma completo de las muestras y se determinó el origen de los cultivos celulares. Se evaluaron características fenotípicas como morfología y sensibilidad farmacológica (IC50, AUC) a gran escala contra 2600 compuestos bioactivos, utilizando líneas comerciales y cultivos primarios de retinoblastoma intraocular como comparativos. Se establecieron modelos animales con xenoinjerto por inyección intravítrea, evaluándose tasa de sobrevida ocular y patrones de diseminación tumoral. De los fármacos activos, se seleccionaron y evaluaron combinaciones de compuestos novedosas con potencial traslación clínica.

Las alteraciones genómicas más frecuentes fueron ganancia en el cromosoma 1q, 2p (incluyendo MYCN), 6p, 17q, pérdidas en 11q, 16q, y 19q, mutaciones en BCOR y en un caso (RB1 *wild type*) en TP53. Los cultivos celulares crecieron como esferas tumorales y se confirmó su origen. La sensibilidad farmacológica in vitro varió entre cultivos de distinta procedencia, y fue menor en comparación a cultivos comerciales. Los modelos animales mostraron diferencias significativas en la sobrevida ocular ($p < 0.05$) y reprodujeron los perfiles de diseminación de los pacientes.

Para el modelo celular RB1 *wild type* y amplificación en MYCN, se priorizaron fármacos para la evaluación de sinergismo. La asociación de panobinostat, bortezomib y carboplatino, resultó activa en el modelo animal y redujo el porcentaje de diseminación tumoral respecto al tratamiento estándar ($p < 0.05$).

Se desarrolló y caracterizó la primera plataforma preclínica de RBM, representando distintos escenarios clínico-patológicos. Los modelos preclínicos reprodujeron características clínicas y genómicas de los tumores de los pacientes, y brindan una herramienta de evaluación farmacológica con potencial traslación clínica.

T-65

MENCION TESIS

BACTERIAS LÁCTICAS BENÉFICAS (BLB) EN EL DISEÑO DE PRODUCTOS PARA HIGIENE VAGINAL

Tesista: Lic. Jessica Alejandra Silva

Directora: Dra. María Elena Fátima Nader-Macías

Centro de Referencia de Lactobacilos de Tucumán (CERELA-CONICET). Chacabuco 145. 4000 Tucumán, Argentina.
jksilva89@gmail.com

La microbiota vaginal de mujeres sanas es un ecosistema microbiano complejo en el que el género lactobacilos es predominante, en que participan en la fisiología y protegen por diferentes mecanismos benéficos de la colonización de patógenos-potenciales en el tracto. **Objetivo:** avanzar en el diseño de productos para higiene vaginal (por ej. tampones y protectores diarios) conteniendo bacterias lácticas benéficas (BLB) vaginales autóctonas y compuestos bioactivos para la prevención de infecciones urogenitales. **Metodología y resultados:** Se evaluaron 24 cepas de BLB previamente aisladas de vagina de mujeres sanas, identificadas feno y genotípicamente, y seleccionadas por sus propiedades probióticas. Se estudiaron sus características superficiales (formación de biofilm y producción de exopolisácaridos), seguridad (resistencia antibiótica y producción de factores de virulencia), y propiedades tecnológicas (resistencia estrés osmótico). Los resultados mostraron una gran variabilidad en las propiedades evaluadas, evidenciando un comportamiento cepa-específico e independiente de la especie y del grupo metabólico en el que se clasificaron taxonómicamente. Los resultados permitieron seleccionar *Lactobacillus gasseri* CRL1320 y *L. rhamnosus* CRL1332. Este último se inmovilizó exitosamente en nanofibras de alcohol polivinílico con y sin sustancias bioprotectoras aplicando la técnica de electrospinning, y conservó su viabilidad y funcionalidad post-proceso y almacenados al vacío en refrigeración. Las BLB-nanofibras se caracterizaron fisicoquímica y morfológicamente. Posteriormente se evaluó su incorporación a productos de higiene femenina disponibles en el mercado, y su estabilidad. Tampones, protectores diarios y sustrato textil se cubrieron exitosamente con BLB-nanofibras adecuando el equipo de electrospinning. Los lactobacilos se mantuvieron viables durante 360 días. Finalmente, se evaluó la inocuidad de la administración intravaginal de nanofibras+*L. rhamnosus* CRL1332 en un modelo experimental murino y se demostró que son seguros e inoctrinos, sin modificar la citología, histología ni microbiota vaginal cultivable. La microscopia electrónica de barrido evidenció lactobacilos en la superficie vaginal murina. **Conclusiones:** Se logró avanzar en el diseño de productos vaginales novedosos con BLB para la salud e higiene femenina. Se propone así un método que permitiría reconstituir la microbiota vaginal, prevenir infecciones urogenitales y mejorar la salud de mujeres.

PREMIO SAFE AL MEJOR TRABAJO EN FARMACOLOGÍA

Coordinador: Alicia Consolini

Jurados: Dres Victoria Aguirre, Ricardo Cabrera y María Cecilia Carpinella

PS-03

BALTERGINA UNA METALOPROTEINASA DE VENENO DE SERPIENTE INHIBE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA INDUCIDA POR COLÁGENO

Cardozo, C.¹; Gauna, M.^{1,2}; Echeverría, S.^{1,2}; Gay, C.^{1,2}.

1- Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura (FaCENA), UNNE. Av. Libertad 5470. CP: 3400. Corrientes, Argentina. 2- Laboratorio de Investigación en Proteínas. Instituto de Química Básica y Aplicada del Nordeste Argentino (IQUIBA-NEA), UNNE-CONICET. Av. Libertad 5470. CP: 3400. Corrientes, Argentina. cmcardozo93@gmail.com

Los venenos de serpientes son una mezcla de proteínas y péptidos biológicamente activos que alteran la hemostasia por acción sobre factores de la coagulación, receptores plaquetarios y/o por daño de capilares. Las metaloproteinasas de venenos de serpientes (SVMPs) constituyen el 43,1% de los componentes del veneno de *Bothrops alternatus* (yarárá grande) y se clasifican en tres clases de acuerdo a la extensión de dominios. Baltergina es una PIII SVMP (dominios proteinasa, similar-desintegrina y rico en cisteínas) purificada de este veneno con actividad hemorrágica, proteolítica y desintegrina. En este trabajo se estudió la acción de baltergina y baltergina inactivada (baltergina-Na2EDTA) sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno tipo I. Se utilizó plasma rico y pobre en plaquetas (PRP y PPP), el PRP se pre-incubó con baltergina o baltergina inactivada (0,19 y 0,38 µg; n= 2). El ensayo de agregación se inició por la adición de colágeno tipo I fibrilar (5 µg/ml) y posterior registro de la turbidez a 405 nm en lectora de microplacas, con agitación constante y a 37°C. Se calculó el % agregación= (AbsPRP sin agonista - AbsPRP con agonista/AbsPRP sin agonista - AbsPPP) x100, y se observó que tanto baltergina (6,47 ± 0,23% y 4,53 ± 1,56%) como baltergina inactivada (2,28 ± 1,22% y 3,27 ± 0,90%) inhibieron significativamente (p < 0,05) la agregación inducida por colágeno (58,44 ± 11,60%) para ambas dosis ensayadas (0,19 y 0,38 µg, respectivamente). Se estudió además la acción proteolítica sobre colágeno tipo I fibrilar y gelatinizado de baltergina en relación 20:1, a 37°C y a diferentes tiempos. El perfil electroforético (SDS-PAGE 7%) mostró que baltergina degradó completamente el colágeno gelatinizado pero no el fibrilar. A pesar de estar inactiva la región catalítica, baltergina fue igualmente capaz de inhibir la agregación plaquetaria inducida por colágeno, siendo los dominios similar-desintegrina y rico en cisteínas responsables de su efecto inhibitorio.

PREMIO MEJOR TRABAJO

PS-17

CARACTERIZACIÓN TECNOLÓGICA DE LACTOBACILOS PROBIÓTICOS PARA APLICACIONES VAGINALES

Marchesi A. y Nader-Macías M. E. F.

Departamento de Farmabióticos. CERELA-CONICET. CP: 4100

Las fórmulas probióticas para aplicación vaginal deben contener un alto número de bacterias benéficas viables, las cuales deben conservar sus características durante la elaboración de la fórmula y su posterior almacenamiento, para ejercer el efecto fisiológico benéfico proclamado. El objetivo de este trabajo fue optimizar el crecimiento de cuatro cepas de lactobacilos vaginales benéficos (LVB): *Lactobacillus gasseri* CRL1320, *L. reuteri* CRL1324, *L. salivarius* CRL1328 y *L. rhamnosus* CRL1332 en biorreactores, modificando factores fisicoquímicos: pH del medio y velocidad de agitación, incubados 12 h. a 37°C. Asimismo, se liofilizaron los LVB con diferentes lioprotectores y se evaluó su conservación a diferentes temperaturas. La mayor biomasa bacteriana (en gr y número de UFC) se obtuvo en medios de cultivo estáticos y sin control de pH. Los microorganismos se concentraron y liofilizaron con lioprotectores (lactosa, sacarosa y trehalosa) y se almacenaron a 25°C y 4°C durante 12 meses, evaluando su viabilidad en diferentes períodos de tiempo. Las cuatro cepas de LVB resistieron el proceso de liofilización, con diferentes resultados en cada caso, siendo trehalosa el lioprotector que los protegió en mayor grado. Los LVB se conservaron viables a 4°C durante 12 meses, manteniendo un número de células viables adecuado para fórmulas probióticas, entre 106 y 109 UFC/dosis. Las cuatro bacterias mantuvieron sus propiedades superficiales luego de 12 meses a 4°C, pero no a los 9 meses a temperatura ambiente.

Los resultados obtenidos evidencian que el comportamiento de los LVB es cepa específico, y es imprescindible optimizar las condiciones en cada caso para obtener la biomasa óptima de lactobacilos probióticos para su inclusión en el diseño de fórmulas para la salud del tracto urogenital femenino.

PS-22

POTENCIAL TERAPÉUTICO DE VALERIANA CARNOSA SOBRE DISTINTOS BLANCOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Marcucci C,¹ Rademacher M,¹ Bach HG,^{2,3} Kamecki F,¹ Knez D,⁴ Wagner ML,² Colettis N,¹ Ricco RA,² Marder M^{1*}.

¹ Universidad de Buenos Aires. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Instituto de Química y Fisiología Biológica Prof. Dr. Alejandro C. Paladini (IQUIFIB). Facultad de Farmacia y Bioquímica. Junín 956, Buenos Aires, Argentina. ² Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Departamento de Farmacología. Cátedra de Farmacobotánica. Junín 956, Buenos Aires, Argentina. ³ Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA). Instituto de Recursos Biológicos. De Los Reseros y N. Repetto s/n Hurlingham Pcia. de Buenos Aires, Argentina. ⁴ Universidad de Ljubljana, Facultad de Farmacia, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, Eslovenia. *cmarcucci@docente.ffyba.uba.ar

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que produce un notable deterioro cognitivo, cuya fisiopatología está asociada con acumulación anormal de proteínas (β -amiloide, tau), estrés oxidativo, alteraciones en niveles de neurotransmisores (principalmente acetilcolina), entre otros. Nuestro país alberga varios miles de especies de plantas, que carecen de información científica, aunque muchas se utilizan en medicina popular. Nuestra hipótesis es que las plantas nativas tienen compuestos inexplorados con múltiples actividades biológicas en el SNC. Aquí presentamos un estudio del extracto hidroalcohólico de partes subterráneas de Valeriana carnosa (Caprifoliaceae), una "valeriana" de la Patagonia Argentina. Se evaluó in vitro su capacidad para inhibir las enzimas acetil/butirilcolinesterasa (AChE/BChE) de homogenato de cerebro/plasma de ratones (método de Ellman), la agregación del péptido amiloide β (método de tioflavina T) y efecto antioxidante (ensayo DPPH). El extracto pudo inhibir tanto AChE (IC₅₀ 7,26 mg/ml) como BChE (IC₅₀ 1,46 mg/ml). Además, inhibió la agregación de A β 1-42 (0,1 mg/ml, 60 %) y observamos una relación directa entre la capacidad antioxidante y el contenido de fenoles. Estos resultados motivaron su estudio in vivo (ratones Swiss macho) en tratamientos crónicos (100 mg/kg/día, extracto en el agua de bebida). En un mes se evaluaron propiedades ansiolíticas/sedantes (ensayos de holeboard y actividad locomotora) y efecto sobre la memoria de trabajo espacial (Y-maze). Finalmente, se determinó la actividad de AChE en los cerebros de estos animales. La ingesta diaria del extracto no produjo efectos simil-ansiolíticos ni modificó la actividad locomotora de los ratones. Se evidenció una mejora de la memoria de trabajo espacial de los animales tratados con el extracto, así como también una disminución significativa de la actividad de AChE en sus cerebros. Por lo tanto, nuestros estudios contribuyen al desarrollo de productos herbales como agentes terapéuticos para EA.

PS-41

EVALUACIÓN PRELIMINAR DE LA ESTABILIDAD Y EFICACIA DE NUEVAS FORMULACIONES TOPICAS BASADOS EN MATERIALES BIOCOMPATIBLES CONTENIENDO ANFOTERICINA B PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTANEA.

Ambrosioni F.¹, García-Bustos M. F. ² Jimenez-Kairuz A.¹,

¹Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA)-CONICET. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria, X5000HUA, Córdoba, Argentina. e-mail: francoambrosioni@unc.edu.ar

²Instituto de Patología Experimental (IPE)-CONICET Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Salta, Av. Bolivia 5150, (C.P. 4400), Salta, Argentina e-mail: morfofisiounsa@gmail.com

El presente trabajo se focaliza en la preparación y evaluación de nuevos complejos entre dos polielectrolitos (PE) naturales biocompatibles y bioadhesivos, ácido hialurónico (HA) y Chitosan (CHI) como portadores de Anfotericina B (AFB), con el fin de optimizar y mejorar la adherencia al tratamiento en la leishmaniasis cutánea.

Los complejos HA-AFB y CHI-AFB se obtuvieron por incorporación de diferentes proporciones de AFB en dispersión acuosa de los PE. En estado sólido se obtuvieron por liofilización. La actividad in vitro se probó sobre promastigotes de *L. amazonensis*, AFB pura fue usada como control. Se prepararon dos formas farmacéuticas tópicas, hidrogel y emulgel, conteniendo 0,1% de AFB. Cuantificación de AFB (UV-Vis), pH, propiedades reológicas y de extensibilidad fueron medidas en función del tiempo para evaluar la calidad y estabilidad. La eficacia in vivo, sobre ratones BALB/c, tratados durante 30 días, a partir del día 40 post inoculación subdérmica (2.104 parásitos) con administraciones diarias de G1: antimonio de meglumina (AMG) parenteral como control, y G2: Gel y G3: Emulgel tópico. La evolución durante el tratamiento fue evaluada con mediciones de las lesiones.

Las formulaciones poseen pH neutro, flujo pseudoplástico, no tixotrópico y extensibilidad adecuada a la administración sobre piel y lesiones. AFB en gel mostró mayor estabilidad que el fármaco en solución, lo que puede ser atribuido a la formación de complejo (reservorio). Los resultados in vivo, mostraron una excelente evolución de las lesiones tratadas con Gel (G2>G1>>G3>no tratados). Cuantitativamente, el hidrogel erradicó los parásitos en el sitio de lesión en términos similares a AMG, mientras que emulgel fue significativamente menor.

La obtención de complejos de AFB con biopolímeros y su formulación como hidrogel de uso tópico son interesante alternativa eficaz y más segura para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, con potencial uso tanto en medicina humana como veterinaria.

PS-52

CARACTERÍSTICAS CLINICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y EVALUACIÓN QUÍMICA DE PREPARACIONES DE CANNABIS MEDIANTE UN KIT DE DETERMINACIÓN RÁPIDO Y SENCILLO

Bucciarelli Alejandro^(1,2), Di Biase Nicolás⁽²⁾

¹. Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, San Juan 670, (8000) Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina. ². Red de Profesionales para el Estudio del Cannabis. abucciarelli@uns.edu.ar

Las preparaciones a base de Cannabis sativa son cada vez más utilizadas entre pacientes que las reivindican como tratamiento efectivo para diversas sintomatologías. Teniendo en cuenta la escasa información disponible al respecto, nuestro objetivo fue evaluar el perfil químico y de uso de diversos preparados rotulados como “aceites de Cannabis”. Para ello se analizaron muestras de diferente procedencia, tanto de elaboración particular como adquiridas en redes sociales y tiendas, entre otras, utilizando un dispositivo (Medí.KIT) económico y de fácil utilización por personas no formadas en el área las ciencias químicas.

Los resultados indican un uso de mayoritario en mujeres (74,2%) vs. hombres (25,8%) sobre un total de 842 pacientes, mientras que los rangos etarios fueron: 15-30 años (7,3%), 30-45 (13,7%), 45-60 (22,6%), 60-75 (39,5%), mayores de 75 (16,9%). Los motivos de consulta más frecuentes fueron: dolor crónico 56,4%, convulsiones 7,2%, rigidez 9,8%, cáncer 14,5%, otros 12,1%. Las principales causas de la consulta relacionadas al dolor fueron artrosis 32,9%, fibromialgia (31,4%), discopatía lumbar 18,6% y otras 17,1%. El 12,9% de los pacientes afirmó utilizar preparaciones de Cannabis previo a la consulta y un 21% regresó al control luego de iniciado el tratamiento. Del total de pacientes que reconsultaron el 88% refirió mejoría sintomática y el 19% presentó efectos secundarios, entre los que prevalecieron somnolencia y mareos.

Se observó una composición altamente variable en el perfil y concentración de cannabinoides de las diferentes muestras analizadas, entre las cuales predominó la presencia de tetrahidrocannabinol, seguida por cannabigerol, cannabicromeno, tetrahidrocannabivarina, formas ácidas de cannabinoides, cannabidiol y cannabinol.

Los resultados del presente estudio sugieren que el dispositivo Medí.KIT puede resultar una herramienta valiosa para los profesionales de la salud en la determinación rápida del perfil químico de productos derivados del Cannabis como también en la reducción de riesgos asociados a la automedicación, a la vez de visibilizar la necesidad de continuar con el desarrollo de estrategias para el cuidado integral de la salud.

PS-57

EVALUACIÓN DEL EFECTO DOXICICLINA EN LA NEOVASCULARIZACIÓN RETINAL

Formica M^{*1}, Paz M¹, Subirada P², Joray M³, Barcelona P², Luna J⁴, Sanchez M², Palma S¹

1Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET y Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, 5000, Córdoba, Argentina.

2Centro de Investigación en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI), CONICET and Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, 5000, Córdoba, Argentina.

3 IRNASUS-CONICET. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Católica de Córdoba. Avda. Armada Argentina 3555, X5016DHC Córdoba, Argentina

4 Departamento de Vítreo-Retina, Centro Privado de Ojos Romagosa SA Fundación VER, Deán Funes 429/432, Córdoba, Argentina email lina.formica@unc.edu.ar

La doxiciclina (DXC) es un antibiótico semisintético que presenta efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y anticancerígenos; relacionados principalmente a la inhibición de la actividad de metaloproteinasas de matriz (MMPs). Con el objetivo de ampliar los blancos terapéuticos en la neovascularización (NV) asociada a patologías retinales isquémicas, se abordó el efecto in-vitro e in-vivo de la DXC sobre las MMPs y la NV retinal.

En ensayos in-vitro, se evaluó la citotoxicidad de DXC en la línea celular de Müller (MIO-M1) y en células endoteliales de aorta bovina (BAEC) mediante el ensayo de MTT. Se estudió el efecto de DXC sobre la actividad de MMP-2 y 9 en MIO-M1 por zimografía, y sobre la angiogénesis mediante el ensayo de formación de túbulos en BAEC. Células incubadas con vehículo se usaron como control (CC). En ratones C57BL/6 (2 meses), se evaluó la tolerancia a DXC inyectada por vía intravítrea (iv) valorando la funcionalidad retinal por electrorretinografía (ERG) y la histología retinal por tinción con H-Eo. En un modelo de retinopatía inducida por oxígeno (OIR) en ratones C57BL/6, se evaluó el efecto de DXC (iv) sobre la actividad y expresión de MMP-2 y 9 en homogenatos de retina por zimografía y western-blot; y sobre la NV retinal mediante tinción con isolectina GSA-IB4 y anti-MMP-2 en retina completa. Se utilizó como grupo CC ratones C57BL/6 OIR con vehículo (iv). Para cada grupo al menos un n=3 fue utilizado en cada ensayo. Las imágenes se tomaron con microscopio óptico o confocal y se analizaron por ImageJ. Para el análisis estadístico, se aplicó ANOVA 1 vía y post-hoc de Bonferroni.

DXC presentó una citotoxicidad (MTT) menor al 20% por debajo de 60 µg/mL (MIO-M1) y 6,25 µg/mL (BAEC). En comparación al CC, DXC disminuyó significativamente (52±4)% la actividad basal de MMP-2 y (39±3)% la de MMP-9 en MIO-M1; y (56±13)% la formación de túbulos en BAEC. En ratones C57BL/6, DXC no modificó los parámetros de ERG (ondas a y b) ni la histología retinal, indicando adecuada tolerancia ocular. Por otra parte, se observó una disminución en la actividad de MMP-2 y una tendencia a disminuir la NV retinal en los ratones C57BL/6 OIR tratados con DXC respecto al CC.

DXC, en dosis no citotóxicas, presentó acción inhibitoria sobre la actividad de MMPs tanto in-vitro como en la retina de ratones OIR, además de efecto antiangiogénico.

PRESENTACIONES

1-1-12

EVALUACIÓN DE LA CARDIOPROTECCIÓN DE LA HARINA DE HIPOCÓTILE DE MACA (LEPIDIUM MEYENII WALP) EN LA ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN CARDÍACA DE RATAS JÓVENES Y SENILES

Matera S.I.; Colareda G.; Bayley M.; Ragone M.I.; Consolini A.E.

Grupo de Farmacología Experimental y Energética Cardíaca, Cátedra de Farmacología, carrera de Farmacia, Depto Cs. Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. 47 y 115 s/n C.P: 1900 La Plata smatera@biol.unlp.edu.ar

La maca, *Lepidium meyenii* Walp., es una planta originaria del Perú que ha sido cultivada como alimento por 4000 años y en la actualidad se ha popularizado en todo el mundo como energizante y medicinal. En comunicación previa reportamos que contiene isoflavonas como daidzeína y genisteína (SILAE 2018), a las cuales caracterizamos como cardioprotectoras (Colareda et al. JCV 75:460, 2020).

El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto cardioprotector de la administración oral de una suspensión de harina de maca 1g/Kg/día durante 1 semana a ratas, en un modelo de atontamiento cardíaco severo por isquemia y reperfusión (I/R) en corazones aislados.

Los corazones aislados se introdujeron en un calorímetro de flujo, para medir continuamente la presión intraventricular contráctil (P) y diastólica (LVEDP) y el flujo de calor (Ht) antes y durante la I/R (30 min/45 min). Se calculó la economía muscular (P/Ht).

Ratas tratadas con maca aumentaron la recuperación post isquémica de P vs control, en machos (44.6 ± 8.1 vs 14.5 ± 2.4 %, $n=5/6$, $p<0.0001$) y hembras (47.6 ± 8.0 vs 23.0 ± 6.2 %, $n=6/6$, $p<0.0001$), y de P/Ht en machos (46.2 ± 8.5 vs 19.8 ± 5.4 %, $n=5/6$, $p<0.0001$) y hembras (67.6 ± 9.9 vs 37.9 ± 11.2 %, $n=6/6$, $p<0.0001$). Con inhibidores selectivos, se demostró que en la cardioprotección de maca participan varios mecanismos sinérgicos, como la activación de la NOS, de los canales mKATP y del mNCX, cuya activación reduce la sobrecarga de Ca^{2+} mitocondrial y la apertura del mPTP.

El efecto cardioprotector de maca se perdió en ratas hembra seniles, pudiendo deberse a que el envejecimiento reduce la absorción de nutrientes en la administración oral subaguda, y/o a que la senilidad aumenta la producción de ROS mitocondrial reduciendo la efectividad de principios activos antioxidantes. Las vías de cardioprotección de maca acuerdan en parte con las demostradas para las isoflavonas que contiene, pero denotan sinergismo.

Este estudio da una base científica preclínica para una futura evaluación del uso de maca como preventivo del riesgo isquémico cardíaco.

Agradecimiento: Universidad Nacional de La Plata (UNLP X795)

1-1-13

ADRENALINA ATENUA LAS DIFERENCIAS MECANICO-ENERGETICAS DEPENDIENTES DEL SEXO EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE ATONTAMIENTO CARDIACO

Colareda G.^{1,2}, Ragone M.^{1,2}, Consolini A.¹

1)Grupo de Farmacología Experimental y Energética Cardíaca (GFEYEC), Cátedra de Farmacología, Departamento de Cs. Biológicas, Facultad de Cs. Exactas, UNLP (1900) La Plata. 2)CONICET gcolareda@outlook.com.ar

La liberación excesiva de NA durante la reperfusión (R) está involucrada en la disfunción cardíaca post-isquémica. Se ha atribuido a los estrógenos una reducción de su liberación en las fibras simpáticas cardíacas al inicio de la R (Fukumoto et al. 2012). Considerando que en el modelo de atontamiento cardíaco de rata hemos encontrado mayor recuperación en hembras (H) que en machos (M), el objetivo de este trabajo fue evaluar si el origen de las diferencias es adrenérgico, y si adrenalina (ADRE) nivela o atenúa esas diferencias en la recuperación mecánico-energética (ME). Los corazones aislados de rata se perfundieron con Krebs en un calorímetro de flujo a 37°C y 3Hz y se expusieron a 20' de isquemia y 45' de R (I/R). Se compararon las respuestas ME. Se registró la presión intraventricular máxima desarrollada (P) y diastólica (LVEDP), y el flujo de calor total (Ht), y se calcularon la economía muscular total (P/Ht) y las velocidades máximas de contracción y relajación (+dP/dt, -dP/dt). Se estudiaron grupos control (C) o perfundidos con ADRE 10-8 M. Previo a la I/R, los corazones de H exhibieron menor gasto energético contráctil (Ht/P) que los M ($0,160 \pm 0,003$ y $0,218 \pm 0,002$ mW/mmHg.g respectivamente). La recuperación contráctil post isquémica (RCPI) del grupo C fue mayor en H ($73 \pm 2\%$), que en M (40 ± 4 %, $P<0001$), así como también P/Ht (84 ± 8 y $55 \pm 11\%$ para H y M respectivamente, $P<0001$). Se observó un mayor aumento de +dP/dt y -dP/dt típico de la estimulación beta-adrenérgica al inicio de R en M (76 ± 14 y $75 \pm 1\%$ a los 5' y 25' de R) que en H (42 ± 9 y 48 ± 6 %), $P<0,001$. Durante R, ADRE aumentó el gasto energético contráctil (Ht/P) y metabólico de reposo (Hr) en H al nivel de los M. Además, redujo la RCPI en H (hasta $56 \pm 6\%$) pero no en M (hasta $48 \pm 8\%$), de forma que atenuó las diferencias de sexo observadas en la condición C.

Los resultados sugieren que las diferencias de recuperación ME en M podrían deberse a la mayor liberación de NA, que es atenuada por estrógenos. (UNLP X795)

1-1-19

PARTICIPACIÓN DEL RETÍCULO SARCOPLÁSMICO EN LOS EFECTOS MECÁNICOS INDUCIDOS POR DOS FORMAS RECOMBINANTES DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS GRANULOCÍTICAS (G-CSF) EN CORAZÓN DE COBAYO.

Farcy, N; Gutierrez,C; Villa Echegoyen, C; Di Girolamo, G; Castilla, R; Bonazzola, P

Instituto Alberto C. Taquini de Investigaciones en Medicina Traslacional (IATIMET) UBA-CONICET, M.T. de Alvear 2270 (1122) CABA. farcy.nicole@gmail.com

Lenograstim y Filgrastim son formas recombinantes del Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas (G-CSF) utilizados en el tratamiento de la neutropenia. Estos fármacos actúan a través de receptores presentes en el sistema hematopoyético y en otros órganos como el corazón. Nuestro objetivo fue evaluar el efecto de estos biosimilares sobre la mecánica cardíaca y sobre parámetros bioquímicos asociados a la movilización del Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico (RS). Corazones aislados de cobayo machos adultos fueron retroperfundidos por la técnica de Langendorff a 37 °C con solución de Krebs oxigenada y eléctricamente estimulados a 3 Hz. Luego de un período de estabilización de 50 min se infundió Lenograstim o Filgrastim en concentraciones crecientes (10, 30, 100, 400 y 800 ng/ml) durante 10 min cada una, midiendo la presión intraventricular desarrollada (P). Los controles fueron corazones perfundidos sólo con solución Krebs durante el mismo tiempo pero en ausencia de las drogas. En corazones tratados con la dosis más alta de ambos biosimilares, se estudiaron los niveles de expresión y fosforilación de proteínas asociadas al RS intervinientes en la homeostasis del Ca^{2+} (SERCA2a, receptor de ryanodina (RyR2) fosforilado y fosfolamban (PLB) total y fosforilado), mediante la técnica de Western blot. Sólo el agregado de 800 ng/ml de cualquiera de los dos fármacos indujo incremento significativo ($p < 0,01$) de la P. Con Lenograstim, hubo disminución significativa del PLB fosforilado ($p < 0,001$) respecto al PLB total, sin cambios de los niveles de expresión de SERCA2a ni de la actividad del RyR2. Resultados similares se observaron con Filgrastim. Los resultados indican una disminuida participación del RS en la movilización del Ca^{2+} durante el proceso contráctil en presencia de ambas drogas. El efecto inotrópico positivo observado debe estar relacionado con mecanismos sarcolemas que contrabalanceen la disminuida oferta del Ca^{2+} desde el RS. Financiamiento: PDE_42_2019

1-1-29-

CARDIOPROTECCIÓN DE AMIODARONA EN CORAZONES CON ATONTAMIENTO POR ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN SE REDUCE EN HIPOTIROIDISMO Y PARTICIPAN CANALES mKATP .

Bayley M.; Ragone M.I.; Consolini A.E.

Grupo de Farmacología Experimental y Energética Cardíaca, Cátedra de Farmacología, carrera de Farmacia, Depto Cs. Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. 47 y 115 s/n C.P: 1900 La Plata

La amiodarona (Amd) es un antiarrítmico cuya molécula posee átomos de yodo, por lo cual puede alterar la función tiroidea. Entre sus varios mecanismos de acción inhibe corrientes de Ca^{2+} , lo que podría beneficiar a un corazón post-isquémico. El hipotiroidismo (HipoT) fue beneficioso en un corazón "atontado" por isquemia y reperfusión (I/R), por activación de los canales mKATP y de las vías antiapoptóticas de PI3K/Akt y PKC (Ragone y col. J Cardiovasc Pharmacol. Ther. 2020). Objetivos: Evaluar a) si Amd reduce la disfunción postisquémica en corazones de ratas eutiroideas (EuT) e HipoT. b) si en el efecto de Amd oral se activan canales mKATP . Se administró Amd 30 mg/kg/día oral durante 7 días (subagudo) a ratas EuT e HipoT (por beber metimazol 0.02% durante 15 días). El corazón aislado se perfundió e introdujo en un calorímetro para evaluar el comportamiento mecánico- calorimétrico antes y durante I/R (30 min I/45 min R) a 37°C-3 Hz. Se midió simultáneamente la presión intraventricular desarrollada (P, mmHg), flujo de calor total (Ht, mW/g) y presión diastólica (LVEDP), y se calculó la economía (P/Ht). Para evaluar la activación de los canales mKATP , se perfundieron los corazones con 5HD 100 μM previo a I/R. En EuT, Amd mejoró la recuperación contráctil post-isquémica (RCPI) hasta $54.2 \pm 7.9\%$ de P inicial ($p < 0.05$ vs. $11.5 \pm 4.7\%$ en EuT, $n=5-5$) y P/Ht al $87.5 \pm 19.6\%$ ($p < 0.05$ vs $18.9 \pm 8.5\%$ en EuT). En HipoT, Amd demoró la recuperación de P sin afectarla al final de R (59.2 ± 16.9 vs. $55.8 \pm 3.6\%$, NS) al igual que P/Ht ($84.1 \pm 22.9\%$ vs. $63.40 \pm 3.6\%$, $n=5-7$). Durante I/R, Amd aumentó ΔLVEDP más en HipoT que en EuT, pero mejoró las velocidades, acortando los tiempos de la contracción. Cuando se perfundió 5HD previo a I/R en EuT+Amd, se obtuvo una reducción importante de la RCPI (al $32.8 \pm 9.3\%$ de P, $p < 0.05$) y de P/Ht (al $25.75 \pm 6.3\%$, $p < 0.05$) con aumento del ΔLVEDP . Además, 5HD redujo la RCPI en HipoT con Amd (al $17.23 \pm 3.1\%$ de P), con gran contractura diastólica (ΔLVEDP). Conclusiones: a) Amd oral es cardioprotectora en EuT, pero no en HipoT, b) la cardioprotección del HipoT y de Amd involucró la activación de canales mKATP , c) la cardioprotección de Amd oral podría deberse a la inducción del estado HipoT. (UNLP- X795).

1-1-62-

EFFECTO DE DOS FORMULACIONES CARVEDILOL SOBRE LA VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y SU IMPACTO SOBRE EL DAÑO DE ÓRGANO BLANCO EN RATAS ESPONTÁNEAMENTE HIPERTENSAS

Parola L.¹, Santander Plantamura Y.¹, Del Mauro J.¹, Allo M.¹, Donato M.², Gelpi R.², Polizio A.^{1,3}, Morettón M.^{3,4}, Chiappetta D.^{3,4}, Gorzalczy S.¹, Taira C.^{1,3}, Höcht C.¹.

¹ Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA, Argentina. ² INFICA, UBA, Argentina. ³ CONICET, Argentina. ⁴ Cátedra de Tecnología Farmacéutica 1, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Argentina.

El aumento en la variabilidad de la presión arterial (VPA) se ha establecido como un factor de riesgo independiente para el desarrollo del daño de órganos blanco. El objetivo fue evaluar los efectos de diferentes formulaciones de carvedilol y losartán sobre la presión arterial central, la VPA y el daño a órgano blanco en ratas espontáneamente hipertensas (SHR). SHR macho recibieron vehículo (n = 6) (SHR), 15 mg/kg de carvedilol Soluplus (n = 6) (CS15), 15 mg/kg de carvedilol Jarabe (n=6) (CJ15) o 10 mg/kg de losartán (n = 6) (L) durante 8 semanas. Ratas Wistar se usaron como control normotenso (n = 6) (C). Al final del tratamiento, se realizaron evaluaciones ecocardiográficas, determinación de presión arterial sistólica (PAS) directa e indirecta (PAS) y mediciones de variabilidad a corto plazo. El ventrículo izquierdo (VI) se extrajo para evaluar su hipertrofia. Solo el tratamiento crónico con L, redujo la PAS indirecta. Tanto el CS15 como el L disminuyeron su fluctuación intradía en comparación con SHR. La PAS carotídea se redujo significativamente con CS15 (136,6±6,02 mmHg, P<0,05 vs. SHR) o con L (138,9±3,28 mmHg, P<0,05 vs. SHR) en comparación con SHR (174,5±2,10 mmHg) y su variabilidad a corto plazo (5,13±0,39 mmHg, P<0,05 vs. SHR) y (5,08±0,19 mmHg, P<0,05 vs. SHR) en comparación con SHR (6,53±0,21 mmHg). La masa del VI se redujo en todos los grupos en comparación con SHR. Todos los grupos lograron revertir parámetros ecocardiográficos aumentados en SHR. Pero solamente el tratamiento CS15 logró normalizar el espesor de la pared anterior sistólica.

En conclusión, solo el CS15 y el L son efectivos para reducir la PA central y su variabilidad a corto plazo en SHR, lo que resulta en una atenuación en la hipertrofia ventricular. No así el CJ15 sugiriéndonos que el CS15 es una formulación más efectiva a la hora de disminuir la PA central y su variabilidad disminuyendo el daño de órgano blanco.

1-2-01

DESARROLLO DE INSULINO-RESISTENCIA POR EXPOSICIÓN A ESTRÉS PRENATAL.

Quiroga, S., Juárez, Y., Marcone P., González Murano, M., Genaro, A., Burgueño, A.

Instituto de Investigaciones Biomédicas (BIOMED), Pontificia Universidad Católica Argentina (UCA) – Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Alicia Moreau de Justo 1600, 3er piso CP 1107AFF, CABA - Argentina

El estrés prenatal (EP) tiene un efecto negativo sobre la salud futura de las crías, tanto a nivel psiquiátrico-comportamental como metabólico. Esto es, en parte, resultado de la exposición del feto a los altos niveles de glucocorticoides maternos. Nos propusimos estudiar cómo afecta el EP a los machos de la cepa C57BL/6J tanto a nivel metabólico como en la expresión génica hepática. A tal fin, sometimos a hembras C57BL/6J preñadas, a estrés por restricción del movimiento durante 2 hs diarias, entre el día gestacional 14 y 21. Mientras que el grupo control permaneció sin alterar (NEP). Los animales fueron sacrificados a las 28 semanas de vida. Observamos que ni el peso corporal ni la relación peso del hígado/peso corporal se vieron afectadas por el tratamiento prenatal. Sin embargo, el test de tolerancia a la insulina mostró alteraciones en la glucemia en los EP (30 y 60 min post inyección p<0.001 vs NEP). Estos animales no mostraron alteraciones en el colesterol total ni en los triglicéridos plasmáticos. En cuanto a la expresión génica hepática, observamos que PGC1α y PPARα presentaron menor expresión en los animales EP (p<0.01 vs NEP). Algo similar obtuvimos para SOCS3, SIRT1 y SIRT3 (p<0.05 vs NEP para SOCS3 y SIRT3 y p<0.01 para SIRT1). La disminución de PGC1α y de PPARα se ha encontrado relacionada con el desarrollo de insulino-resistencia (IR), al igual que la disminución de SIRT1. En cambio, la disminución de SIRT3 está relacionada al desarrollo de obesidad, alteración que no observamos en este modelo animal. Por otro lado, se ha reportado que la disminución de SOCS3 protege contra el desarrollo de IR. En este modelo de EP, las alteraciones en la expresión génica observadas parecen inclinar el equilibrio hacia el desarrollo de IR, lo que puede confirmarse por el desbalance observado en el test de tolerancia a la insulina. Podemos concluir que el modelo de EP en ratones macho C57BL/6J produce el desarrollo de insulino-resistencia sin la presencia de obesidad.

1-2-37

EFFECTOS DE LA FLUOXETINA EN ANIMALES ALIMENTADOS CON DIETAS DE ALTA ENERGÍA Y EXPUESTOS A ESTRÉS CRÓNICO MODERADO

Marcone, M. Paula; Prochnik, Andrés; Quiroga, Sofía; Vidal, Agustina; Genaro, Ana M.; Wald, Miriam R.
BIOMED (UCA/CONICET), Alicia Moreau de Justo 1600, 3 piso. pau.marconec@gmail.com

La actual epidemia de obesidad está estrechamente relacionada con factores ambientales, tales como la mala alimentación por dietas de alta energía (DAE) y el estrés crónico. Estos factores pueden conducir a trastornos metabólicos y conductuales. Es conocido que el tratamiento con fluoxetina (FLX) disminuye la ansiedad y depresión generada por el estrés. El objetivo de este estudio fue investigar en ratones machos C57Bl/6J el impacto de la DAE y el estrés moderado crónico (CMS) sobre la conducta, peso corporal y parámetros metabólicos, y el efecto de la administración de FLX. Para evaluar la conducta se realizaron test de ansiedad (Plus Maze) y depresión (nado forzado). El CMS en dieta normal (DN) y DAE generó una conducta ansiosa ($p < 0.05$) que fue revertida con la administración de FLX en los animales alimentados con DN pero no con DAE. El test de nado forzado, DAE y/o CMS produjeron un aumento del tiempo de inmovilidad, corregido por FLX ($p < 0.05$). La DAE provocó un aumento significativo en el peso corporal con respecto a su control ($p < 0.001$); mientras que la exposición al estrés generó una disminución del peso en ambas dietas, siendo significativo en DAE ($p < 0.001$). Esta disminución fue corregida por FLX siendo significativa en DAE ($p < 0.05$). No se encontraron cambios significativos en la proporción de grasa abdominal y subcutánea. La alimentación con DAE y la exposición a CMS en DN y DAE provocaron un aumento significativo en las glucemias a 2 hs en el test de tolerancia a la glucosa ($p < 0.05$), que fue corregido por FLX. Respecto al perfil lipídico no se observaron cambios significativos en el colesterol total, HDL y triglicéridos con DAE y CMS. La FLX indujo una disminución del colesterol total y triglicéridos y un aumento del HDL en todos los grupos analizados. Se puede concluir que DAE provocó alteraciones en la conducta y metabolismo, siendo algunos parámetros exacerbados por la exposición al CMS. El tratamiento con FLX revirtió la mayoría de las alteraciones observadas.

1-2-39

EN EL SINDROME METABOLICO EXPERIMENTAL POR INGESTION DE DIETAS CON ALTO CONTENIDO DE FRUCTOSA Y GRASA LA ADMINISTRACIÓN PROLONGADA DE UN COMPLEJO ANTIOXIDANTE MEJORA ALGUNOS PARAMETROS HEPATICOS Y METABOLICOS

Linares LM, Scacchi Bernasconi PA, Bortolazzo GC, Bilbao R, Balcarce P, Zuccarella V, Javulia MA, Oudin V, Ponzio OJ, Reyes Toso CF

Departamento de Ciencias Fisiológicas. Unidad Académica 2. Facultad de Medicina. UBA. Paraguay 2155 Piso 7, CP: 1121; Bs As. Argentina lauramlinares@yahoo.com.ar

Las dietas con alto contenido de grasa (20%) y fructosa (10%) en la bebida (FG) producen en las ratas un cuadro similar al síndrome metabólico (SM). Dentro de los factores fisiopatológicos involucrados, el incremento del estrés oxidativo parecería jugar un rol importante. El presente trabajo evaluó los efectos de la suplementación por 18 semanas de un complejo antioxidante (CA) a base de Selenio, Zinc y vitaminas E, C y ácido lipoico (50 mg/día cada una), sobre el peso corporal, presión arterial sistólica (PAS), perfil lipídico, glucemia, insulina y sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) en plasma, peso del hígado, contenido lipídico y TBARS hepáticos y porcentaje de tejido adiposo visceral (TAV). **Materiales y Métodos:** Las ratas (cepa Wistar machos, $n = 28$), se dividieron en 3 grupos: 1- Control (C): dieta estándar y agua, 2- FG, 3- FG+CA. Se controló el consumo de dieta y bebida, el peso corporal (PC), glucemia, triglicéridos (TG), colesterol total (Ct), colesterol HDL (cHDL), TBARS e insulina. La PAS se determinó mediante una célula fotoeléctrica colocada en la cola y conectada a un esfigmomanómetro y a un sistema de amplificación y registro. Al sacrificar las ratas se pesó el TAV y el hígado y se evaluó el contenido hepático de TG y TBARS. **Resultados:** La PAS ($p < 0.001$) y el peso corporal ($p < 0.05$) se incrementaron en el grupo FG vs C, y disminuyeron con la ingesta del CA (PAS $p < 0.05$) y (PC $p < 0.01$). Los TG y la insulinemia aumentaron en las ratas del grupo FG vs C ($p < 0.01$ en ambas variables). El agregado del CA disminuyó dicho incremento en los TG ($p < 0.05$) pero no de la insulinemia. En los animales que recibieron la dieta FG los TBARS en plasma e hígado aumentaron significativamente ($p < 0.01$ vs C) y la administración del CA los disminuyó francamente ($p < 0.01$ vs FG). El TAV y el peso del hígado fue mayor en los animales con ingesta de FG (TAV $p < 0.01$; peso del hígado $p < 0.05$ vs C). La administración del CA no modificó dicho incremento. El contenido de TG en el hígado fue mayor en las ratas con dieta FG ($p < 0.05$ vs C) y el agregado de un CA aminoró dicho aumento ($p < 0.05$ vs FG). Se concluye que la administración simultánea de nutrientes con actividad antioxidante sería responsable, al menos en parte, de los efectos observados sobre el perfil lipídico. Esta acción podría estar relacionada con la disminución de los niveles de lipoperoxidación (evaluados a través de TBARS) a nivel hepático.

2-1-08

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE TIMOL Y CARVACROL SOBRE ENTEROBACTERIAS MULTIRESISTENTES PROCEDENTES DE AISLAMIENTOS CLÍNICOS

Aimaretto C^{1,2}, Raimondi K¹, Ravetti S^{2,3}

1- Hospital Regional Pasteur, Villa María (5900), Argentina; 2- Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Humanas, Universidad Nacional de Villa María, Villa María (5900), Argentina; 3- Centro de Investigaciones y Transferencia Villa María (CIT VM), Villa María (5900), Argentina. cbraimaretto@gmail.com

El progresivo aumento de la resistencia microbiana en las últimas décadas implicó una alta morbi-mortalidad y elevados costos económicos, lo que condujo a la industria farmacéutica a la búsqueda de nuevos antimicrobianos. Los extractos de aceites esenciales de plantas aromáticas constituyen sustitutos prometedores por sus propiedades antisépticas conocidas ancestralmente.

En este trabajo se evaluó la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) y la Concentración Bactericida Mínima (CBM) de timol y carvacrol frente a 37 cepas de enterobacterias con múltiple resistencia (BLEE, KPC, AMPc derreprimido, resistencia plasmídica a colistina) procedentes de aislamientos clínicos.

Las medias de CIM/CBM para timol y carvacrol (en µg/ml) fueron 180,3/307,5 y 135,7/261,2 respectivamente, no encontrándose diferencia significativa entre ambos compuestos. De la comparación de las CIMs de timol del grupo KES (*Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp y *Serratia* spp) con las demás cepas de enterobacterias, se encontró una diferencia significativa ($p < 0,05$). La única cepa con resistencia adquirida a colistina fue la que tuvo el mayor valor de CIM y CBM, tanto para timol como para carvacrol (valores superiores a 375 µg/ml).

Los valores de CIMs y CBMs obtenidos fueron comparables con otras investigaciones realizadas y aunque las CIMs y CBMs de carvacrol fueron inferiores a timol no se pudo establecer una diferencia significativa entre ambos compuestos. El grupo KES tiene la particularidad de presentar resistencia natural a distintos compuestos lo cual puede explicar los valores superiores de CIMs y CBMs con respecto al resto. Las polimixinas tienen un mecanismo de acción antimicrobiano similar a los aceites esenciales porque actúan sobre el lipopolisacárido de la membrana externa desestabilizándolo, esto explica el valor elevado de CIM y CBM de la única cepa con resistencia adquirida a colistina que fue probada. Los resultados obtenidos indican la potencialidad de estos compuestos como agentes antimicrobianos.

2-1-09

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BACTERICIDA DE AP7121 SOBRE CÉLULAS EN REPOSO DE *Staphylococcus aureus* RESISTENTE A METICILINA

Schofs L², Fortuny V¹, Lissarrague S¹, Lalle A¹, Cherjovsky M¹, Baldaccini B¹, de Yaniz MG², Sanchez Bruni S², Sparo M¹.

¹ Departamento Clínico, Medicina-Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires ² Laboratorio de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires- CIVETAN- CONICET lschofs@vet.unicen.edu.ar.

Las células bacterianas en reposo (“células durmientes”) poseen una menor susceptibilidad a los antimicrobianos convencionales y, han sido relacionadas con infecciones crónicas, y fallas terapéuticas, con un mayor riesgo de emergencia de multirresistencia antimicrobiana. El péptido AP7121 (AP) ha demostrado un amplio espectro de actividad bactericida sobre bacterias Gram (+) que incluye *Staphylococcus aureus*. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de AP sobre la viabilidad de células en reposo de *S. aureus* ATCC 43300 (SA) resistente a meticilina (SAMR). Para ello, SA se cultivó hasta la fase logarítmica de crecimiento. Luego las células fueron centrifugadas, lavadas y resuspendidas en solución tamponada (109 UFC/ml). Se estableció la CIMAP de SA por microdilución en caldo y las suspensiones de SA fueron sometidas a diferentes concentraciones de AP (1xCIM, 4xCIM, 8xCIM) e incubadas a 37°C, 24 horas. Se realizó recuento de viables a 0, 15, 30, 60, 90, 120 min de incubación. Como control fueron utilizadas suspensiones celulares sin AP. Luego, se estudió la variación de la actividad bactericida de AP luego del agregado de pronasa E a diferentes tiempos. La CIMAP de SA fue 1,2 µg/ml. Luego de 120 min de incubación, no se detectaron bacterias viables con 8xCIM de AP, mientras que con 4xCIM y 1xCIM sobrevivió el 13% y el 55% de la población respectivamente. Con la adición de pronasa E, luego de 1 min del agregado de AP no se detectó disminución en la viabilidad. Sin embargo, al agregar la enzima luego de 5 min de acción de AP se obtuvo una actividad bactericida similar a la observada sin la adición de pronasa E. Se demostró que en células en reposo el efecto bactericida de AP es rápido y concentración dependiente. Los resultados obtenidos sustentan futuros estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos en modelos in vivo de infecciones crónicas por SAMR, donde las “células durmientes” tienen un papel fundamental en la resiliencia a la terapéutica convencional.

2-1-26

LA GLICERALDEHÍDO-3-FOSFATO DESHIDROGENASA PODRÍA CONSTITUIRSE EN UN BLANCO TERAPÉUTICO ANTIPARASITARIO.

Agüero F (1,2), Maglioco A (1,2), Juárez Valdez A (1), Valacco M P (2,3), Moreno S (2,3), Fuchs A G (1,4).

1-CAECIHS Universidad Abierta Interamericana, 2-CONICET, 3-Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, 4-Instituto Nacional de Parasitología “Dr. Mario Fatale Chaben”, ANLIS-Malbrán. Facundo.Aguero@UAI.edu.ar

La hidatidosis quística (HQ) es una zoonosis de distribución mundial causada por la forma larvaria de *Echinococcus granulosus* s.l. El hombre se comporta como hospedador intermediario accidental. La línea celular EGPE, desarrollada por nuestro laboratorio a partir de protoescolices de origen bovino (*Echinococcus granulosus* s.l. G1), es utilizada para estudios de drogas antiparasitarias (Echeverría y col, 2010; Fuchs y col, 2014; Ferrulli y col, 2019) y la búsqueda de moléculas con potencial de blanco farmacológico. La Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPD) es una enzima constitutiva y su rol principal está en el metabolismo energético celular. Esta enzima presenta varias isoformas y es común encontrarla en los exosomas. En este trabajo identificamos la presencia de GAPD de las células EGPE en los distintos estadios de crecimiento celular y la proponemos como blanco molecular de drogas antiparasitarias. Los protocolos fueron aprobados por el comité de ética de la UAI. El homogenato de EGPE de 7 y 20 días de cultivo fue utilizado para realizar un WB con suero de pacientes con HQ; en la banda de 37-46 KDa se identificó por proteómica (CEQUIBIEM, FCEyN, UBA) la GAPD (W6UJ19). El homogenato proveniente de un cultivo de 20 días y el sobrenadante de cultivo de colonias quísticas en agarosa de 5 días fueron eluidos en columnas de afinidad (Protein G HP SpinTrap - GE Healthcare): 1 - pool de suero de pacientes de HQ hepática (Dr. J. Gentile, Tandil), y 2 - pool de suero de pacientes con fasciolosis y cisticercosis (Dra. E. Sánchez, Lima, Perú). Las proteínas obtenidas fueron procesadas e identificadas por proteómica. Se identificó GAPD en homogenato de células EGPE de cultivo de 20 días (W6UJ19) y en el sobrenadante de colonias (W6V1T8). En ambas accesiones se encontró 1 péptido perteneciente a GAPD. Estas secuencias proteicas poseen identidad de 70,15 % (W6UJ19) y 75,45 % (W6V1T8) con la enzima humana. No se encontró GAPD en columnas de afinidad de otras parasitosis. Esta enzima está involucrada en regulación transcripcional y post transcripcional de genes, transporte vesicular, mantenimiento de la integridad del ADN y apoptosis. En microorganismos patógenos se ha descrito que GAPD posee funciones en la interacción y adhesión de microorganismos al huésped. Un bloqueo de esta enzima podría significar la desestabilización del parásito induciendo mecanismos de muerte celular.

2-1-40

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA Y SOLUBILIDAD DE SISTEMAS BINARIOS DE CLARITROMICINA.

Bartolilla A, Zoppi A, Longhi M, Aiassa V.

Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET, Haya de la Torre y Medina Allende, Córdoba, CP 5000, Argentina. antobartolilla@mi.unc.edu.ar

Claritromicina (CLM) es un antimicrobiano (ATM) macrólido de amplio espectro utilizado para tratar infecciones que afectan la piel y el sistema respiratorio y para tratar úlceras estomacales causadas por *Helicobacter pylori*. CLM posee muy baja solubilidad acuosa (0,33 mg/l en H₂O a 25 °C) dependiente del pH por lo tanto pertenece a la clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.

Por lo expuesto, el objetivo de este trabajo fue aumentar la solubilidad acuosa y actividad antimicrobiana del CLM frente a *Staphylococcus aureus* meticilino resistente clínico (SAMR) mediante la formación y evaluación de sistemas binarios del ATM. Los ensayos de solubilidad de CLM se llevaron a cabo mediante análisis de solubilidad de fases (ASF), lo que requirió validar un método analítico por HPLC, utilizando como segundo componente (SC) los aminoácidos Arg, Gli, Cis, Val y Pro, y Ácido Ascórbico (AA). También, se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la CLM y de los SC que aumentaron la solubilidad empleando el método de dilución en caldo según las normas del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Finalmente, para evaluar la combinación del ATM con los SC frente a SAMR se utilizó el método del Damero. De los ASF se determinaron los siguientes valores de solubilidad: CLM 1,4; CLM:Gli 2,5; CLM:Val 2,6; CLM:Cis 5,8; CLM:Pro 2,2; CLM:Arg 0,2; CLM:AA 84,8 mM. La CIM para CLM frente a SAMR fue 0,25 µg/ml, CIS y AA no mostraron efecto inhibitorio. Cuando estos compuestos se combinaron con CLM se observó que con AA (40 y 20 mM) la CIM del ATM disminuyó de 0,25 a 0,03 y 0,06 µg/ml, respectivamente. También, se observó que con Cis (40 mM) la CIM de la CLM disminuyó de 0,25 a 0,125 µg/ml.

Dado que las combinaciones binarias CLM:AA y CLM:Cis presentaron mayor solubilidad y un incremento en la actividad antimicrobiana contra SAMR, se puede concluir que estas combinaciones podrían ser potencialmente útiles para la aplicación en una futura formulación farmacéutica.

2-1-43

FORMULACIONES GASTRO-RETENTIVAS DE LIBERACION PROLONGADA DE RICOBENDAZOL OBTENIDAS POR UN METODO DE IMPRESIÓN 3D BASADO EN SOLIDIFICACION POR FUSION (MESO-PP)

Barberis, E. Real, J. Camacho, N. Sánchez Bruni, S. Palma, S.

Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET and Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria, 5000-Córdoba, Argentina. Laboratorio de Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria, CIVETAN-UNCPBA, Tandil, Argentina eugenia.barberis@unc.edu.ar

El Ricobendazol (RBZ) es una base débil de baja solubilidad cuya disolución en el ambiente ácido del estómago es un paso crucial para su absorción. El objetivo principal de este trabajo fue obtener impresos sólidos (IS) gastro-retentivos de liberación controlada de RBZ utilizando la técnica de impresión 3D MESO-PP (Melting solidification printing process) patentada por nuestro grupo.

Se diseñaron IS de diferentes geometrías y tamaños, y se formularon 5 tintas, todas cargadas al 25 % con RBZ, utilizando mezclas de dos tipos de Gelucire (G 50/13 y G 43/01). Para cada una de las tintas formuladas se realizó una caracterización por DSC, TGA, DRX, HSM, IR, SEM con EDS. Los IS fueron estudiados en términos de propiedades mecánicas (friabilidad-dureza), uniformidad de peso, capacidad de flotación y comportamiento de liberación.

Dos geometrías en al menos 4 tamaños diferentes fueron obtenidas, sin utilizar solventes ni temperaturas superiores a 45 °C, para cada una de las tintas. La precisión en el cambio de tamaño fue del 98%. Los espectros IR, los perfiles de DRX, HSM y la Microscopía SEM con EDS mostraron que RBZ se mantenía suspendido y distribuido homogéneamente en los IS. Lotes de 10 IS de la forma elegida (oblonga de 18X10X6 mm) fueron obtenidos para cada tinta. Todos los lotes cumplieron las especificaciones relativas a friabilidad, dureza y uniformidad de peso. El peso promedio decreció conforme se incrementó el porcentaje del G 43/01: 827±9 mg para la tinta 1 (100% G 50/13) y 781±10 mg para la tinta 5 (25% G 50/13 y 75% G 43/01). Los estudios de disolución demostraron la influencia de la tinta sobre la capacidad de flotación y los perfiles de liberación in vitro. Las tintas 1,2,3,4 y 5 presentaron un T80% de 3.3h,1.1h,1.4h,2.9 h y 8.6h; Una Eficiencia de Disolución de 82.6%, 93.8%, 92.1%, 84.2% y 57.5%; y un tiempo de flotación de 366±21 min, 102±14 min; 182±30; 131 ±25 y 418 ±25 respectivamente.

En conclusión, la técnica MESO-PP puede ser utilizada para crear matrices lipídicas gastroretentivas de RBZ versátiles con diferentes dosis y perfiles de liberación.

2-1-44

EFFECTO IN VITRO E IN VIVO DE LA COMBINACIÓN DE CARVACROL Y ALBENDAZOLE SOBRE EL ESTADIO LARVAL DE ECHINOCOCCUS MULTILOCULARIS

Lopez L, Pensel P, Fabbri J, Albani C, Elissondo M

Laboratorio de Zoonosis Parasitarias, Instituto de Investigaciones en Producción, Sanidad y Ambiente (IIPROSAM), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Mar del Plata - Funes 3250 - CP 7600, Mar del Plata, Argentina. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina. E-mail: c.elissondo@gmail.com

El tratamiento de la echinococcosis alveolar en pacientes inoperables es la terapia con benzimidazoles, como el albendazole (ABZ). El ABZ por vía oral presenta una baja tasa de absorción gastrointestinal por lo que se requieren tratamientos prolongados para lograr concentraciones terapéuticas, lo que suele producir efectos adversos. En este contexto, es necesario el desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas seguras y eficaces. El carvacrol (CA) es uno de los principales componentes de los aceites esenciales de orégano y tomillo y parece ser responsable de su actividad biológica. En estudios previos, el CA ha demostrado eficacia sobre el modelo murino de echinococcosis quística. La combinación de dos o más fármacos con diferentes modos de acción es un enfoque atractivo para mejorar su eficacia, acortar el período de tratamiento y, de esa manera, disminuir la toxicidad. El objetivo del presente trabajo fue estudiar la eficacia in vitro e in vivo del CA solo o combinado con ABZ sobre metacestodes de E. multilocularis (protocolos avalados por RD N°211/2018 CICUAL/FCEyN/UNMdP). Metacestodes fueron incubados con ABZ, CA y diferentes combinaciones de CA+ABZ. Para los estudios de eficacia clínica, ratones hembra CF-1 infectados con metacestodes fueron tratados con ABZ, CA y CA+ABZ (vía oral, diariamente por 30 días). La exposición de los metacestodes a 10 µg/ml de CA no disminuyó significativamente la vitalidad. La combinación de CA+ABZ produjo un mayor efecto in vitro que los compuestos por separado. El tratamiento con mayor eficacia fue el de 10 µg/ml de CA + 1 µg/ml de ABZ. Estos resultados coincidieron con las alteraciones ultraestructurales observadas en la capa germinativa de los metacestodes. El tratamiento con CA (40 mg/kg) + ABZ (25 mg/kg) potenció la eficacia in vivo de los fármacos por separado. El peso de los quistes se redujo un 80% en relación al grupo control. A nivel ultraestructural se detectó una mayor extensión de daño en la capa germinativa de los quistes en relación a las drogas por separado. En conclusión, la terapia combinada permitiría mejorar la eficacia del tratamiento sin necesidad de aumentar las dosis de ABZ o alargar el periodo de tratamiento.

2-1-63

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA IN VITRO DE UN EXTRACTO DE ORÉGANO, COMBINADO CON CLARITROMICINA, FRENTE A HELICOBACTER PYLORI

Arismendi Sosa ACa, López Simón NBA, Penissi Ab, Vega AEa.

a. Área Microbiología e Inmunología, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis.

b. Instituto de Histología y Embriología (IHEM-CONICET). Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo

acarismendi@gmail.com

Helicobacter pylori es un bacilo gramnegativo que coloniza la mucosa gástrica del 50% de la población mundial. Establece una colonización permanente que, dependiendo de factores del microorganismo como del hospedador, puede inducir el desarrollo de patologías como úlcera péptica y cáncer gástrico. La terapia triple estándar para la erradicación de *H. pylori* incluye un inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y claritromicina (CLA). Sin embargo, el tratamiento no siempre es exitoso debido a la adquisición de resistencia. La búsqueda de nuevas terapias basadas en extractos de plantas es un campo de interés científico. Plantas de la región de Cuyo, *Artemisia douglassiana* Besser, *Larrea divaricata* Cav y *Lithraea molleoides*, han demostrado actividad antimicrobiana contra *H. pylori*. El objetivo del trabajo fue estudiar la actividad antimicrobiana in vitro del uso combinado de extracto acuoso de orégano (EAO) y CLA contra *H. pylori*. Las cepas de *H. pylori* NCTC 11638 y HP661, ambas resistentes a CLA, fueron cultivadas en caldo Mueller Hinton suplementado con 5% de suero fetal bovino en condiciones de microaerofilia. Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) para CLA y EAO y el efecto sinérgico por la técnica del tablero mediante el cálculo de la concentración inhibitoria fraccional (FIC). Se consideró efecto sinérgico ($\Sigma FIC < 0.5$), aditivo ($0.5 > \Sigma FIC < 1$), indiferente ($1 > \Sigma FIC < 4$), o antagonista ($\Sigma FIC > 4$). Los resultados muestran una CIM para CLA de 2 µg/ml (NCTC11638) y de 1 µg/ml (HP661) y para EAO la CIM de ambas cepas fue de 1,25 mg/ml. El uso combinado mostró una reducción en la CIM de CLA para ambas cepas 0,5 µg/ml (NCTC11638) y 0,32 µg/ml (HP661); sin embargo, solo se observó efecto sinérgico para HP661 (ΣFIC) = 0,28. Es importante destacar que la cepa HP661 es resistente a levofloxacina. Este estudio aporta provee información novedosa respecto del potencial uso antimicrobiano de EAO contra *H. pylori* en terapia de combinación con bajas concentraciones de CLA.

2-2-15

EVALUACIÓN IN VITRO DE LA INTERACCIÓN CLINDAMICINA CON GENTAMICINA Y ENROFLOXACINA SOBRE STAPHYLOCOCCUS SPP. MEDIANTE EL MÉTODO TABLERO DE DAMAS

Passini, S.; Albarellos, G.

Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Veterinarias, Cátedra de Farmacología. Av. Chorroarín 280.

El uso combinado de clindamicina (CLIN) con fluoroquinolonas o aminoglucósidos en medicina veterinaria es una terapéutica empírica recomendada frente a infecciones polimicrobianas graves. CLIN es un antibiótico bacteriostático para la mayoría de los microorganismos, gentamicina (GEN) y enrofloxacin (ENR) son bactericidas. Todos incluyen en su espectro estafilococos, siendo importante conocer el tipo de interacción que ocurre sobre dicho microorganismo. El tablero de damas cruza concentraciones decrecientes de ambos antibióticos en estudio con una dilución estándar del inóculo, observando desarrollo.

El objetivo de este trabajo es evaluar la interacción in vitro de CLIN con GEN y ENR sobre cepas de estafilococos causantes de infección en caninos y felinos.

En el tablero de damas se cruzaron concentraciones decrecientes de 2 antibióticos siendo el valor medio la concentración inhibitoria mínima (CIM) del microorganismo, obtenida a partir del método de macrodilución en caldo. Se emplearon 5 cepas de estafilococos causantes de infección en caninos y felinos (*S. aureus* felino (1), *S. pseudintermedius* felino (1) y canino (3)) con una densidad de inóculo de 1:100 del 0,5 Mc Farland. Los resultados se interpretaron mediante el promedio del índice general de concentración fraccionaria mínima (ΣFIC).

ΣFIC = CIM CLIN combinado con GEN o ENR/CIM CLIN + CIM GEN o ENR combinado con CLIN/CIM GEN o ENR

Siendo sinergismo cuando $\Sigma FIC \leq 0,5$, indiferencia $0,5 < \Sigma FIC \leq 4$ y antagonismo cuando $\Sigma FIC > 4$.

La interacción CLIN con GEN y CLIN con ENR sobre *Staphylococcus* spp. dio indiferencia ΣFIC (media±DE) 0,92±0,12 y 1,21±0,12, respectivamente. Ningún resultado dio antagonismo y se registró sinergismo ($\Sigma FIC=0,5$ y 0,38) para una combinación 1/4CIM GEN con 1/4 y 1/8 CIM CLIN.

Los resultados obtenidos in vitro parecen avalar el empleo empírico combinado que se hace de estos antibióticos para el tratamiento de infecciones polimicrobianas graves en perros y gatos.

3-1-21

FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE MARBOFLOXACINA EN TRUCHA ARCO IRIS (ONCORHYNCHUS MYKISS) EN CONDICIONES ESTIVALES E INVERNALES

Errecalde C¹, Prieto G¹, Mancini M¹, Urzúa N¹, Luders C².

1Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta Nac. 36 - Km. 601 - X5804BYA- Río Cuarto, Córdoba, Argentina.

2Universidad Católica de Temuco, Av. Rudecindo Ortega 2950 – 4781312- Temuco, Chile.

cerrecalde@ayv.unrc.edu.ar

Marbofloxacin (MBX) es una quinolona fluorada provista de notables propiedades microbiológicas y cinéticas; en monogástricos, la aplicación oral provee buena biodisponibilidad, amplia distribución tisular y prolongada permanencia en el organismo. Se realizó un estudio poblacional con el objetivo de evaluar la influencia de la temperatura en el comportamiento cinético de MBX en trucha Arco iris (*O. mykiss*) por cuanto las variaciones térmicas alteran el metabolismo. Se trabajó en verano e invierno con 3 grupos de peces por temporada por vía EV (n=39), oral sin ayuno (n=42) y oral con ayuno previo (n=42). Luego de la aplicación de 2 mg/kg de MBX se tomaron muestras de plasma, músculo y piel en diferentes tiempos hasta las 120 horas siguientes que tras el tratamiento correspondiente se eluyeron por HPLC-FL. Las concentraciones plasmáticas de músculo y piel se analizaron con el programa cinético no compartimental PK Solution 2.0 y el plazo de espera (PE) se calculó con el programa WT 1.4. El perfil cinético de MBX se corresponde con el descrito para el conjunto de fluoroquinolonas en animales domésticos. Por vía EV se observa un pronto descenso inicial que refleja el inmediato pasaje a tejidos, mientras la vía oral provee mayores niveles estivales que invernales con o sin ayuno previo y buen pasaje tisular; los niveles en músculo y piel exceden los plasmáticos. Los resultados obtenidos revelan que el perfil cinético de MBX es afectado por la temperatura del medio, independiente de la condición de con o sin ayuno previo para la aplicación oral y evidencian la conveniencia de realizar un ajuste posológico que contemple variaciones estacionales y el agente infeccioso a tratar, debido que la dosis aplicada no asegura eficacia terapéutica. El periodo PE estimado en piel, el tejido de mayor permanencia de MBX, arrojó 11,9 días (227 grados/día) para verano y 13,8 días (167 grados/día) para invierno, ambos compatibles con los ciclos de explotación de truchas Arco iris.

3-1-23

INTERACCIÓN DE SUCRALFATO CON MARBOFLOXACINA EN CANINOS

Urzúa N¹, Errecalde C¹, Prieto G¹, Messina MJ¹, Lüders C²

1 Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta Nac. 36 - Km. 601 - X5804BYA- Río Cuarto, Córdoba, Argentina.

2 Universidad Católica de Temuco, Av. Rudecindo Ortega 2950 - 4781312- Temuco, Chile. nurzuapizarro@ayv.unrc.edu.ar

Marbofloxacin (MBX) es una fluoroquinolona aplicada en caninos contra bacterias que afectan la piel o las vías urinarias. Sucralfato (SFT), es un protector de la mucosa gástrica en animales. Se han determinado la interacción de SFT sobre algunos parámetros cinéticos en fluoroquinolonas cuando se co-administran por vía oral, pero se desconoce que sucede con MBX en caninos. El objetivo es determinar la farmacocinética plasmática de MBX por vía intravenosa, oral, oral con SFT y establecer la interacción de SFT. Se utilizaron 6 caninos mestizos clínicamente sanos de 24.5 ± 10.4 kg de peso que recibieron 2 mg/kg de MBX endovenosa (Marbofloxacin solución inyectable al 2%, Laboratorio Río de Janeiro); luego de 15 días se aplicó la misma dosis por vía oral de MBX (formulación ad hoc de comprimidos de 28 mg de MBX, Laboratorio Río de Janeiro) con ayuno de 12 y 3 h pre y post aplicación; 15 días después se repitió la experiencia oral previo tratamiento de 1 g de SFT 2 h antes de la aplicación de MBX. En cada experiencia, luego de administración se extrajo sangre en distintos tiempos de 0.25 a 24 h. El tratamiento de muestras consistió en adicionar 150 µL de plasma a 150 µL tricloroacético 25%, centrifugado y 150 µL del sobrenadante se agregaron a 600 µL de metanol, 20 µL del estándar interno, el conjunto se centrifugó y se inyectaron 100 µL en el HPLC-FU a emisión de 490 nm y excitación de 295 nm. Las concentraciones de MBX versus tiempo por animal se analizaron con el programa cinético PK Solution 2.0. La aplicación EV exhibe amplia distribución tisular ($V_d = 2.4 \pm 0.9$ L/kg) y extensa permanencia ($t_{1/2\beta} 10.7 \pm 0.9$ h). Por vía oral se estableció una $C_{máx} 1.1 \pm 0.5$ µg/mL a las 1.5 ± 0.6 h y biodisponibilidad de 107 ± 11 %. Los resultados revelan la interacción de SFT sobre MBX, expresada por reducción de la $C_{máx}$ a 0.5 ± 0.3 µg/mL a las 3.5 ± 0.5 h y de la biodisponibilidad oral de MBX a 62 ± 13 %, sugieren evitar la co-administración de ambos fármacos por vía oral.

3-1-24

FARMACOCINÉTICA PLASMÁTICA Y DISPOSICIÓN TISULAR DE NORFLOXACINA EN POLLOS PARRILLEROS

Errecalde C¹, Errecalde ME¹, Prieto G¹, Messina MJ¹, Sobre Casas B¹, Liboa R¹, Lüders C², Urzúa N¹

1Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta Nac. 36 - Km. 601 - X5804BYA- Río Cuarto, Córdoba, Argentina.

2Universidad Católica de Temuco, Av. Rudecindo Ortega 2950 – 4781312- Temuco, Chile. cerrecalde@ayv.unrc.edu.ar

Norfloxacin (NFX) es una fluoroquinolona de segunda generación que se utiliza en pollos parrilleros como polvo soluble para medicación en el agua de bebida. Con los objetivos de establecer la cinética plasmática y la disposición tisular de NFX en pollos parrilleros se utilizaron 70 pollos clínicamente sanos de 1.8 ± 0.5 kg que tras un ayuno previo de 12 h y de 3 h post-aplicación recibieron una dosis oral única de 10 mg/kg de NFX, luego se sacrificaron por exanguinación 5 animales por tiempo desde 0.33 hasta 120 h y se extrajeron muestras de sangre, músculo e hígado. El tratamiento de las muestras consistió en adicionar a 150 μ L o mg de plasma o tejido respectivamente, 600 μ L de solución homogeneizadora (agua deionizada, metanol, ácido perclórico al 70 % y ácido fosfórico (500:500:10:1 v/v/v/v), 150 μ L agua y 20 μ L de estándar interno. Las muestras de tejido se homogeneizaron mecánicamente, luego todas las muestras se centrifugaron, filtraron e inyectaron 100 μ L en el HPLC-FU establecido en 295 nm excitación y 490 nm emisión, empleando fase móvil conformada con agua, acetonitrilo y trietilamina (790:200:10). En todas las matrices el r^2 y los límites de cuantificación fueron ≤ 0.999 y ≤ 0.01 μ g/mL o μ g/g. Los parámetros cinéticos se determinaron con el programa Pk Solution 2.0 y en músculo e hígado el periodo de resguardo (PR) se estimó con el programa W.T 1.4, considerando un LMR de 20 μ g/kg. En plasma se registró un $C_{m\acute{a}x}$ de 0.6 μ g/mL a las 4 h, un ABC de 6.7 μ g-h/mL y un $t_{1/2\beta}$ 13.6 h. En músculo el $C_{m\acute{a}x}$ fue de 1.7 μ g/g a las 6 h, el ABC de 16.2 μ g-h/g y el $t_{1/2\beta}$ 17.6 h. En hígado el $C_{m\acute{a}x}$ fue de 26.2 μ g/g a las 2 h, ABC de 323.9 μ g-h/g y el $t_{1/2\beta}$ de 13.9 h. Los resultados revelan un cociente ABC tejido/plasma de 2.4 en músculo y 48.4 en hígado. Similar a otras fluoroquinolonas en pollos parrilleros, NFX se absorbe pronto por aplicación oral, exhibe amplia distribución tisular y moderada permanencia en el organismo y demanda un PR de 10 días para músculo e hígado.

3-1-25

DISPOSICIÓN PLASMÁTICA DE DIFLOXACINA POR APLICACIÓN EN BAÑOS DE INMERSIÓN EN TRUCHAS ARCO IRIS

Urzúa N¹, Prieto G¹, Errecalde C¹, Messina MJ¹, Lüders C²

1Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta Nac. 36 - Km. 601 - X5804BYA- Río Cuarto, Córdoba, Argentina.

2Universidad Católica de Temuco, Av. Rudecindo Ortega 2950 – 4781312- Temuco, Chile. nurzuapizarro@ayv.unrc.edu.ar

Difloxacin (DFX) es un antimicrobiano de uso exclusivo en Medicina Veterinaria provisto de actividad bactericida sobre patógenos relevantes en la producción de trucha Arco iris. Debido que no existen antecedentes, este estudio se realizó con el objetivo de establecer el perfil cinético plasmático de DFX en truchas Arco iris tras la exposición a modalidades diferentes de baños de inmersión. Se utilizaron 150 ejemplares juveniles de trucha Arco iris de 192 ± 47 g de peso y longitud total de 235 ± 18 mm, conformados en Grupo A (n=75) y B (n=75) sometidos a un baño de inmersión con 20 ppm de DFX por litro de agua por 2.5 h (grupo A) y 100 ppm de DFX de agua durante 0.5 h (grupo B) a $16.3 \pm 0.3^\circ\text{C}$. Luego de la aplicación 3 peces se sacrificaron en diferentes tiempos (0.25 a 120 h) y se les extrajo sangre. La preparación de las muestras consistió en agregar a 300 μ L de plasma a 300 μ L tricloroacético al 50%, luego 2 min a vortex y posterior centrifugado. Luego 150 μ L del sobrenadante se agregaron a 150 μ L de agua deionizada, 600 μ L de metanol y 50 μ L estándar interno, el conjunto se centrifugó y 100 μ L del sobrenadante se inyectaron en el HPLC con detector de fluorescencia (Em: 490 nm y Ex: 295 nm), con fase móvil con agua de ionizada, acetonitrilo y trietilamina (790:200:10). Las concentraciones promedio plasmáticas en función del tiempo detectadas hasta las 120 h se analizaron en el programa farmacocinético PK Solution 2.0. Los resultados en el grupo A reflejan una $C_{m\acute{a}x}$ de 0.85 μ g/mL a las 0.25 h, ABC de 13.9 μ g-h/mL y $t_{1/2\beta}$ de 54.3 h, mientras en el grupo B el $C_{m\acute{a}x}$ fue de 0.77 μ g/mL a las 3 h, el ABC de 17.2 μ g-h/mL y el $t_{1/2\beta}$ de 56.1 h. En ambos grupos DFX refleja absorción rápida a moderada y extensa permanencia plasmática, similar a lo reportado con otras fluoroquinolonas en esta especie. Los resultados obtenidos sugieren que los baños con DFX representan una alternativa terapéutica interesante en truchas Arco iris frente la aplicación tradicional en el alimento.

3-1-32

EFFECTO INHIBIDOR DE ERUCA VESICARIA SOBRE TRANSPORTADORES DE EFLUJO INTESTINALES: ¿POTENCIALES NUTRACÉUTICOS ADYUVANTES DE LA QUIMIOTERAPIA?

Roma, M.¹, Salazar Sanabria, A.¹, De Souza, M.¹, Carballo, M.², Peroni, R.¹

¹ Universidad de Buenos Aires, CONICET, Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 956, C1113AAD, Buenos Aires, Argentina. ² Citogenética Humana y Genética Toxicológica. (CIGETOX). INFIBIOC-Dpto. Bioquímica Clínica-), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 956, C1113AAD, Buenos Aires, Argentina . martin.roma@yahoo.com.ar

Las crucíferas poseen compuestos fitoquímicos que modulan los transportadores de drogas ABC en forma compleja y característica, afectando directamente la biodisponibilidad de fármacos quimioterapéuticos y resistencia a múltiples drogas. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto in vitro e in vivo de la Eruca vesicaria (E.v. ; rúcula comercial) sobre los transportadores ABC intestinales P-gp, Mrp2 y Bcrp.

Primero, se realizaron ensayos de eflujo in vitro en células Caco-2 diferenciadas en un rango de concentraciones no citotóxicas de jugo (350 µg -14 mg/ml) o de extracto metanólico (MET; 2-2000µg/ml) de hojas de E.v. Para medir la actividad de cada transportador, se midieron las concentraciones intracelulares de rodamina 123 (R123; 10 µM) para P-gp y feoforbido A (PheA, 50µM) para Bcrp, corrigiendo por proteína total. Observamos un aumento de intracelular de R123 a partir de 1,4 mg/ml (p<0,01), 3,5 mg/ml (p<0,05) y 14 mg/ml (p<0,001) de jugo y de 500 µg/ml (p<0,01) y 1000 µg/ml (p<0,05) de MET. A su vez, la concentración intracelular de PheA aumentó frente a 14 mg/ml (p<0,01) de jugo y 2000 µg/ml (p<0,05) de MET. No se pudo evaluar MRP2 por su baja expresión.

El efecto in vivo se evaluó en ratas machos Sprague-Dawley (20 semanas, n=18). Se administraron 2 g/kg de jugo (extrapolado al consumo promedio humano) o 100 mg/kg de MET, por sonda esofágica, 3 veces por semana; durante 4 semanas. Se analizó el transporte en dirección serosa-mucosa en saco intestinal evertido de doxorrubicina (100µM), nitrofurantoína (100µM) y R123 (15µM) para evaluar Mrp2, Bcrp y P-gp en yeyuno proximal, yeyuno distal e íleon, respectivamente. Además, se midió la expresión de cada uno de los transportadores por Western blot. El jugo y el MET disminuyeron la salida de R123 (p <0,05) y la expresión del P-gp (p <0,01), mientras que MET también disminuyó el eflujo de nitrofurantoína (p <0,01) y la expresión de Bcrp (p <0,01). No se observaron cambios para Mrp2. E.v. modula negativamente P-gp y Bcrp intestinales pudiendo causar interacciones dieta-droga. El objetivo de nuestra investigación futura es evaluar si MET o sus componentes aislados podrían ser candidatos a nutraceuticos eficaces y de baja toxicidad para revertir la resistencia causada por inducción de transportadores ABC en la quimioterapia contra cáncer de colon.

3-1-58

MONITORIZACIÓN DE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE VANCOMICINA EN PACIENTES CRÍTICOS DE UN HOSPITAL PÚBLICO DE CÓRDOBA, ARGENTINA

Suarez A, Maldonado C, Vazquez M, Olivera M

Servicio de Farmacia, Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina.

Unidad de Monitoreo de Medicamentos del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” Área de Biofarmacia y Terapéutica del Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Química, Universidad de la Republica. Montevideo, Uruguay. Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. UNITEFA-CONICET/UNC

Introducción. El monitoreo de las concentraciones plasmáticas de antimicrobianos en pacientes críticos permite mejorar los resultados clínicos. La monitorización de vancomicina reduce el riesgo de resistencia bacteriana y de nefrotoxicidad. En el Hospital Córdoba la indicación de vancomicina es frecuente pero su dosificación es empírica, la solicitud de monitorización de niveles plasmáticos es inusual y se desconoce si las pautas de dosificación utilizadas en la institución conducen a concentraciones plasmáticas efectivas y seguras.

Objetivos: describir el porcentaje de pacientes concentraciones valle (Cvalle) fuera del rango terapéutico y determinar las dosis necesarias para obtener un ABC24/CIM $\geq$ 400. Inferir la necesidad de instaurar la monitorización de vancomicina como servicio profesional farmacéutico en el hospital.

Métodos: se realizó un estudio piloto (prospectivo, unicéntrico) en las unidades de atención de pacientes críticos. Se incluyeron pacientes de $\geq$ 16 años, que recibieron vancomicina endovenosa intermitente. Se excluyeron pacientes con insuficiencia renal y en hemodiálisis. La determinación de Cvalle se realizó en el estado estacionario, a partir de muestras de sangre venosa a predosis analizadas mediante inmunoensayo de fluorescencia polarizada. La identificación de microorganismos y determinación de las CIM se realizó utilizando métodos automatizados. El cABC24 se determinó a partir del clearance de creatinina, calculado mediante Cockcroft y Gault, ajustada en 40% para pacientes obesos (IMC $\geq$ 30). Los datos demográficos se analizaron mediante estadística descriptiva. La correlación entre cABC24 y Cvalle se analizó por t de Student y r2 (p <0,001). La dosis de vancomicina requerida para lograr ABC24/CIM $\geq$ 400 se calculó a partir de cABC24/CIM y las Cvalle.

Resultados: Se obtuvieron 36 valores de Cvalle en 31, el 78% estaban fuera del rango terapéutico (50% <15 mg/L y 28% >20 mg/L).

Se observó correlación (p < 0,001) entre cABC24 y las Cvalle de vancomicina, sugiriendo la factibilidad de predecir el valor de ABC24 a partir de Cvalle a fin de proponer cambios de dosis. Sólo 9 pacientes presentaron ABC24/CIM $\geq$ 400 y los datos indican que la población en estudio requería dosis > 2000 mg diarios para lograr dicho objetivo.

Se evidenció la necesidad de reevaluar la dosificación en pacientes críticos de la institución y la importancia del monitoreo terapéutico y la individualización de la dosis para alcanzar objetivos relevantes.

3-2-30

EVALUACIÓN DE RIESGO CUANTITATIVA DE LA PRESENCIA DE RESIDUOS DE FIPRONIL EN HUEVOS DE GALLINA

Canton L. (1), Signorini M.(2),Canton C. (1), Dominguez P. (1), Farias C. (1), Alvarez L. (1), Lanusse C.(1), Moreno L. (1)

(1) Laboratorio de Farmacología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN), Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA-CICPBA-CONICET, Tandil, Argentina.

(2) Consejo Nacional de Investigación Científica y Técnica (CONICET), Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) EEA Rafaela, Rafaela, Santa Fe, Argentina lucilacanton@gmail.com

La creciente expansión de la producción avícola argentina se encuentra estrechamente ligada al uso de fármacos veterinarios para el control de enfermedades infecciosas y parasitarias y así lograr óptimos sistemas de producción. Son muy pocos los compuestos antiparasitarios aprobados para aves de corral. El fipronil (FIP) es un insecticida de amplio uso en agricultura y también está autorizado para controlar ectoparásitos en pequeños animales y, en algunos países, en bovinos. Se tiene evidencia que el FIP se utiliza de manera extra-marbete para controlar principalmente el acaro rojo *Dermanyssus gallinae*, ectoparatirosis causante de grandes problemas en avicultura. Como consecuencia, se han reportado residuos de FIP en huevo. El objetivo del presente trabajo fue realizar una evaluación de riesgo cuantitativa de la presencia de residuos de FIP en huevos de gallina ponedora de consumo local en la región centro de la provincia de Buenos Aires. Se realizaron encuestas de consumo y se tomaron muestras de huevos durante tres años en cinco localidades de Buenos Aires. Las muestras se analizaron mediante HPLC. Se modeló la prevalencia y las concentraciones residuales de FIP en huevo, la estabilidad de FIP al cocinado, el consumo de huevos y la exposición del consumidor a estos residuos. El rango de las concentraciones de residuos halladas (FIP + FIPSO₂) fue de 0.008 a 2.44 µg/g, correspondiendo la mayor parte a FIPSO₂. El FIP resultó ser una molécula estable a los diferentes métodos de cocinado. Sin embargo, se produjo un incremento de la concentración de 8.29% (hervido), 51.2% (microondas) y 24.7% (grillado) debido a la deshidratación de las muestras. La mayor probabilidad de consumir huevos con residuos de FIP por encima del límite máximo de residuos fue para adultos jóvenes (20,8%), seguidos de bebés (16,9%), niños pequeños (16,4%), niños (13,4%), adolescentes (10,3%), adultos mayores (9,41%) y adultos (8,65%). Se puede concluir que existe un riesgo inaceptable asociado al consumo de huevos con residuos de FIP para todos los grupos etarios estudiados.

3-2-31

USO EXTRAETIQUETA DE FIPRONIL EN GALLINA PONEDORA: EVALUACIÓN DE RESIDUOS EN HUEVO TRAS ADMINISTRACIÓN ORAL Y TÓPICA

Canton L. ,Canton C., Domínguez P. , Lanusse C., Alvarez L. , Moreno L.

(1) Laboratorio de Farmacología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN), Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA-CICPBA-CONICET, Tandil, Argentina.

(2) Consejo Nacional de Investigación Científica y Técnica (CONICET), Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) EEA Rafaela, Rafaela, Santa Fe, Argentina lucilacanton@gmail.com

El fipronil (FIP) es un fármaco del grupo de los fenilpirazoles, utilizado vía tópica fundamentalmente para el control de pulgas, piojos y garrapatas en pequeños animales. Aunque esta molécula no está aprobada para uso en gallinas ponedoras, hay evidencias de uso extra-marbete para el control del ácaro rojo *Dermanyssus gallinae*, el cual constituye un problema sanitario importante. En consecuencia, se han reportado residuos de FIP en huevo. Los objetivos del presente trabajo fueron reproducir las administraciones extra etiqueta de FIP realizadas en la producción avícola, estudiar los perfiles de residuos en huevo y recomendar un posible período de retirada. Treinta y cuatro (34) gallinas ponedoras Plymouth Rock Barrada fueron divididas en 2 grupos (n=17). Grupo A, se realizaron 2 administraciones de FIP en el alimento (1 mg FIP/kg) al día 1 y día 7; Grupo B, se administró una única dosis de FIP vía tópica (1 mg FIP/kg). Los huevos se colectaron hasta el día 35 post-tratamiento. Las muestras fueron procesadas y se analizaron en UFLC-MS/MS. Se cuantificaron residuos de FIP y de su metabolito fipronil sulfona (FIP-SO₂) en ambos tratamientos. Los residuos más altos siempre fueron los de FIP-SO₂. Los niveles medios máximos de residuos (C_{max}) fueron 228,5±79.8 ng/g (FIP) and 1.849±867 ng/g (FIP-SO₂) tras la administración en el alimento. En cuanto a la administración tópica, los residuos fueron significativamente más bajos con C_{max} de 27,1±4,9 y 163±26 ng/g para FIP y FIP-SO₂, respectivamente. Las concentraciones de residuos totales en ambos grupos estuvieron por encima de los límites máximos de residuos permitidos. Los períodos de retirada resultaron de 84 días para la administración tópica y de 166 días para la administración oral. Al ser periodos muy largos, no son prácticos desde el punto de vista económico en esta producción. En conclusión, estas administraciones no se recomendarían bajo ningún punto de vista en gallina ponedora.

4-1-06

DESARROLLO DE UN PROCESO DE DECISIÓN PARA LA PRIORIZACIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL RETINOBLASTOMA

Cancela, MB^{1,2}; Zugbi, S^{1,2}; Winter, U³; Martinez, AL¹; Sampor, C⁴; Sgroi, M⁵; Francis, JH⁶; Garipar, R⁶; Abramson, DH⁶; Chantada, G^{1,2}; Schaiquevich P.

1 Unidad de Medicina de Precisión, Hospital de Pediatría JP Garrahan. 1245 2 Consejo Nacional de Investigaciones científicas y técnicas, CONICET, 1425 3 Servicio de Patología, Hospital de Pediatría JP Garrahan, 1245. 4 Servicio de Hemato-Oncología, Hospital de Pediatría JP Garrahan 1245. 5 Servicio de Oftalmología, Hospital de Pediatría JP Garrahan 1245. 6 Ophthalmic Oncology Service, Memorial Sloan-Kettering Institute and Cancer Center, NY 10065.

El tratamiento del retinoblastoma (Rb) intraocular ha experimentado un cambio radical durante la última década con una mejora notable en la sobrevida ocular. Sin embargo, la disponibilidad limitada de fármacos activos dificulta el tratamiento de aquellos ojos que recaen. Más desafiante es el escenario del tratamiento de pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) en el que prácticamente no se lograron avances. Así, existe una necesidad urgente de identificar nuevos fármacos de uso en ambos escenarios clínicos.

Se desarrolló un proceso de decisión para priorizar la selección de fármacos para administración local (intravítrea (IVI), intratecal/ intraventricular (IT/IVt)), sistémica o intra-arterial (IAC) utilizando datos de high-throughput screening obtenidos en dos líneas celulares primarias derivadas de un paciente con Rb intraocular y un paciente con diseminación en SNC y búsqueda exhaustiva en bases de datos para identificar datos clínicos, de seguridad y farmacológicos.

En total 169 fármacos resultaron citotóxicos in vitro. Identificamos 8 fármacos aprobados por FDA y sin eventos adversos serios potenciales para administración IVi, de los cuales 4 compuestos fueron propuestos para administración IT/IVt. Doce fármacos identificados podrían ser de administración sistémica dada su capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica y que no poseen eventos adversos serios. De éstos, 4 son de administración oral y 6 fármacos podrían ser administrados por vía IAC al no ser neurotóxicos ni vesicantes. Además identificamos 16 fármacos en fases preliminares de desarrollo incluyendo inhibidores de survivina, proteínas de la familia antiapoptótica Bcl-2, metiltransferasas y proteínas kinesinas.

En este trabajo presentamos un enfoque sistemático para la priorización de fármacos para el tratamiento del retinoblastoma basándonos en un proceso de decisión racional.

4-1-33

ANÁLISIS DE SOBREVIDA LIBRE DE REACCIONES ADVERSAS A RITUXIMAB EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Molina M., Riva N., Cornaló B. L., Salvador M. V., Savransky A., Tenenbaum S., Katsicas M. M., Monteverde M., Cáceres Guido P., Staciuk R., González Correas A., Zubizarreta P., Imventarza O., Lagomarsino E., Schaiquevich P.

Hospital 'Prof. Dr. Juan P. Garrahan' - Combate de los Pozos 1881, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
molinamanuel40@gmail.com

En los últimos años el uso de anticuerpos monoclonales ha aumentado en patologías con una farmacoterapia limitada. En particular, rituximab es utilizado en múltiples patologías pediátricas, la mayoría de ellas con indicaciones por fuera de prospecto, contando con una escasa descripción de su perfil de seguridad. El objetivo del estudio fue describir el perfil de reacciones adversas (RAM) a rituximab y su biosimilar y detectar factores predictores de RAM agudas y tardías en pacientes pediátricos con patologías complejas.

Se registraron variables demográficas, farmacológicas y fisiopatológicas de los pacientes. El seguimiento fue de 6 meses. La sobrevida libre de RAMs se calculó mediante curvas de Kaplan-Meier, y se identificaron factores predictores mediante análisis multivariado de Cox.

Se estudiaron 77 pacientes y 187 infusiones, detectándose 30 RAM agudas y 27 tardías, siendo hipersensibilidad (11.7%) e hipogamaglobulinemia (25.9%) las más frecuentes, respectivamente. La sobrevida libre de RAM agudas fue de 84% (CI 95%: 79-89).

El modelo final multivariado retuvo como factores predictores de RAMs agudas, la primera dosis (HR 5.4, IC 95% 2.4-12.1, p<0.05), sexo (HR 0.3, IC 95% 0.1-0.8, p<0.05) y diagnóstico (HR 2.3, IC 95% 1.02-5.4, p<0.05). El recuento absoluto de linfocitos se identificó como factor de riesgo de RAM aguda en las primeras infusiones (n=61, HR=1.2, IC95% 1.02-1.5, p<0.05).

Para el caso de las RAMs tardías, los factores predictores fueron diagnóstico (HR 0.4, IC 95% 0.2 – 1.01, p 0.0541) y dosis corregida por superficie corporal (HR 1.0003, IC 95% 1.0000 – 1.0001, p<0.05).

La identificación de estos factores de riesgo podría permitir controlar y reducir la incidencia de RAMs con rituximab en pacientes pediátricos.

4-1-38

FACTIBILIDAD DE UNA TERAPIA INMUNOSUPRESORA LIBRE DE CORTICOIDES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS TRASPLANTADOS HEPÁTICOS

Trezeguet Renatti G (1), Meza V (1), Gole M (1), Reijenstein H (1), González V (1), Minetto J (1), Licciardone N (1), Dip M (1), Halac E (1), Imventarza O (1), Schaiquevich P (1,2), Riva N (2).

"1- Hospital de Pediatría JP Garrahan. 2- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)."

Basiliximab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-2R que permite evitar el uso de corticoides (CTC), particularmente relevante en la población pediátrica dada la supresión del crecimiento asociada a CTC. El objetivo de este estudio es evaluar la factibilidad de una terapia inmunosupresora libre de CTC en pacientes pediátricos con trasplante hepático.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares trasplantados entre 2011-2019 y se evaluó el uso de CTC en un período de seguimiento de 6 meses. Se analizó la asociación de variables clínicas, demográficas, de laboratorio y farmacológicas al requerimiento de CTC y el impacto de su uso sobre el crecimiento. Además, se analizó la sobrevida libre de rechazo agudo probado por biopsia (BPAR) y los factores asociados a su desarrollo mediante regresión de Cox.

Se registraron los datos demográficos, clínicos y farmacológicos incluyendo los niveles sanguíneos (C0) de tacrolimus (FK), la media de los C0 de FK (FK medio), la variabilidad de FK (tortuosidad y coeficiente de variación o CV%) y el porcentaje de C0 en rango terapéutico.

Se estudiaron 77 pacientes de los cuales 42 requirieron CTC, siendo el BPAR la principal causa de su indicación (47.6%). A los 6 meses, la sobrevida libre de CTC fue de 44.8% (IC95% 34.9-57.5) y la sobrevida libre de BPAR fue de 59.7% (IC95% 49.7-71.8). Los factores asociados significativamente con la sobrevida libre de CTC fueron tortuosidad (HR 2.5, IC95% 1.9-3.4; $p < 0.01$) y FK medio (HR 0.7, IC95% 0.5-1.0; $p = 0.05$) mientras que los asociados con BPAR fueron tortuosidad (HR 2.2, IC95% 1.7-2.9; $p < 0.01$), la administración de CTC sin diagnóstico previo de BPAR (HR 0.3, IC95% 0.1-0.8; $p < 0.05$) y FK medio (HR 0.4, IC95% 0.2-0.9; $p < 0.05$).

La implementación de un esquema inmunosupresor libre de CTC es factible en el 45% de los pacientes. Es necesario focalizar los esfuerzos en optimizar el tratamiento inmunosupresor según los requerimientos individuales para así reducir la variabilidad de FK.

4-2-35

UTILIZACIÓN DE HERRAMIENTAS DE FARMACOMETRÍA AVANZADA APLICADAS A LA CLÍNICA PEDIÁTRICA

Riva N.1, Trezeguet Renatti G. 2, Gole M. 2, Dip M. 2, Halac E. 2, Martinitto R. 2, Imventarza O. 2, Schaiquevich P1,2.

1: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

2: Hospital 'Prof. Dr. Juan P. Garrahan' - Combate de los Pozos 1881, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

nataliarivahg@gmail.com

El inmunosupresor tacrolimus (FK) es fundamental en la terapia de mantenimiento post-trasplante y dada la variabilidad en su farmacocinética, requiere monitoreo terapéutico de rutina (TDM). Presentamos el caso de un paciente con fibrosis quística (FQ) para el cual la aplicación de herramientas de farmacometría avanzada fue fundamental para evaluar la exposición sistémica a FK y optimizar la dosificación dada la variabilidad aportada por la patología y falta de información en esta subpoblación.

Un paciente con diagnóstico de FQ, diabetes tipo 1 y trasplante hepático requirió desde el post-trasplante inmediato y durante dos meses, dosis de FK crecientes desde 0.3mg/kg/d hasta 0.7mg/kg/d, superiores a las recomendadas (0.2-0.4 mg/kg/d). La malabsorción está presente en la mayoría de los pacientes con FQ, quienes requieren dosis muy superiores a las establecidas para la población trasplantada general, por lo que se sugiere estrecho TDM. Además, sólo el 11.4% de sus niveles de FK pre-dosis (C0) se encontraban dentro del rango terapéutico preestablecido (7-10 ng/ml). Asimismo, presentaba síntomas compatibles con toxicidad renal por FK, por lo que se solicita asesoramiento farmacoterapéutico.

Se obtuvieron muestras de sangre a 0, 1, 3 y 6 h luego de la administración de FK y se analizaron mediante inmunoensayo (CMIA, Architect). Los datos fueron ajustados a modelos de farmacocinética poblacional utilizando el servicio del Hospital Universitario de Limoges y el software BestDose®.

El valor de AUC0-12h obtenido fue de 128 ng*h/ml, el cual se encontraba dentro del rango terapéutico acorde al consenso internacional. Se recomendó la reducción del 20% de la dosis de FK para mantener la exposición sistémica dentro del rango y proteger la función renal.

En el presente caso se enfatiza la necesidad de utilizar herramientas de farmacometría avanzada para interpretar el comportamiento de FK e individualizar el tratamiento orientando la práctica hacia la medicina personalizada.

4-2-49

LA PROTEÍNA DE RESISTENCIA A MÚLTIPLES FÁRMACOS DE TIPO 4 (MRP4) SE SOBREEEXPRESA EN EL CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS Y ES ESENCIAL PARA REGULAR LA PROLIFERACIÓN CELULAR

Melana Colavita J *Todaro J *De Sousa M **May M **Gomez N **Yaneff A **Di Siervi N **Aguirre M *Guijas C *Ferrini L * Davio C ** Rodriguez J ***

* Laboratorio de Investigaciones Bioquímicas de la Facultad de Medicina (LIBIM), Instituto de Química Básica y Aplicada del NEA, (IQUIBA NEA-UNNE-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, 3400 Corrientes, Argentina.

** Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA-UBA-CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, 1000 Buenos Aires, Argentina.

*** Instituto de Biología y Genética Molecular, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Universidad de Valladolid, 47003 Valladolid, Spain. juanpa_melana@hotmail.com

El cáncer de riñón representa el 2,5% de todos los cánceres, con una incidencia mundial anual de casi 300.000 casos, que provoca más de 120.000 muertes. Aproximadamente el 85% de los tumores renales son carcinoma de células renales (CCR) y el subtipo histológico principal es el carcinoma renal de células claras (ccRCC).

Aunque se están diseñando y aplicando nuevos tratamientos terapéuticos basados en la combinación de inhibidores de tirosina quinasa e inmunoterapia, hasta la fecha no se ha informado algún progreso que indique alguna disminución importante en el índice de mortalidad de este cáncer.

MRP4 es una bomba de eflujo, presente en la membrana basolateral de células renales, que transporta múltiples sustancias endógenas y exógenas. Recientemente se ha asociado con la persistencia tumoral y la proliferación celular en varios tipos de cáncer, incluyendo páncreas, pulmón, ovario, colon, osteosarcoma, entre otros.

En este trabajo, demostramos por primera vez que MRP4 se sobreexpresa en tumores ccRCC, en comparación con tejidos renales controles. Además, utilizando modelos in vitro de cultivos celulares, observamos que la inhibición farmacológica de MRP4 produce un desequilibrio en el metabolismo del AMPc, induciendo detención del ciclo celular, cambios en la composición de lípidos, aumento de gotas lipídicas citoplasmáticas (Lipid droplets) y finalmente apoptosis.

Estos datos proporcionan pruebas sólidas para la evaluación futura de MRP4 como una posible nueva diana terapéutica en ccRCC.

4-2-64

ANÁLISIS COMPARATIVO DEL PERFIL DE EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSEA 7 EN EL CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS

Barnes, T.*; Rodriguez, J.*; Melana Colavita, J.*; Olea, G.*; Aguirre, M.*

* Laboratorio de Investigaciones Bioquímicas de la Facultad de Medicina (LIBIM), Instituto de Química Básica y Aplicada del NEA, (IQUIBA NEA-UNNE-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, 3400 Corrientes, Argentina. Email: tamaraelianabarnes@gmail.com

La proteína morfogenética ósea 7 (BMP7) es una molécula de señalización que juega un papel importante durante el desarrollo, la fisiología y fisiopatología renal en adultos y, recientemente también se la ha implicado en la patogénia de varios cánceres.

El objetivo de este trabajo fue describir la expresión de BMP7, en muestras extraídas quirúrgicamente y tejidos distales normales equivalentes de carcinoma renal de células claras humano (ccRCC), así como en las líneas celulares HEK -293 (control), Caki-1 y Caki-2 mediante qRT-PCR y cultivos 3D en condiciones normóxicas e hipóxicas. Estas condiciones fueron simuladas mediante adición de 100-300 ug/ml de CoCl2 al medio de cultivo.

La expresión del gen BMP7 fue significativamente mayor en todas las etapas del desarrollo de ccRCC, en comparación con las muestras renales no ccRCC. Por su parte, su expresión en las diferentes monocapas de células (HEK-293, Caki-1 y Caki-2) no mostró diferencias significativas. Sin embargo, en cultivos 3D, se observó aproximadamente el triple de aumento de su expresión en comparación con las monocapas (p <0,05). Adicionalmente, la línea Caki-1 demostró poseer mayor potencial para formar tumorisferas (cultivo 3D).

Tomados en conjunto, estos datos confirman que BMP7 se sobreexpresa en todos los estadios de ccRCC y que el cultivo de tumorisferas de la línea Caki-1 representa un modelo útil para describir la expresión de BMP7 en condiciones normóxicas vs hipóxicas y así imitar el modelo tumoral. Futuros estudios se centrarán en la indagación de BMP7 como predictor de progresión de ccRCC.

4-3-14

ESTUDIO DE LOS EFECTOS MITOCONDRIALES DE UN B-BLOQUEANTE DE TERCERA GENERACIÓN

Ragone María Inés, Casós Vásquez Kelly, Ruiz-Meana Marisol

Cátedra de Farmacología I y II, Farmacia, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. 47 y 115, La Plata, CP: 1900, Buenos Aires. Argentina.

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Department of Cardiology, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. mariainesragone@hotmail.com

La disfunción mitocondrial contribuye a la muerte de los cardiomiocitos durante la injuria por isquemia-reperfusión. Carvedilol (Carv) reduce el daño mitocondrial y ejerce un efecto cardioprotector por mecanismos que aún no han sido completamente dilucidados. Nuestro objetivo fue evaluar los efectos de Carv sobre la respiración y el potencial de membrana ($\Delta\Psi_m$) en mitocondrias subsarcolemas (SSM) e interfibrilares (IFM) de corazones de ratones. Para ello, las SSM e IFM cardíacas fueron aisladas por centrifugación diferencial. Se midió el consumo de oxígeno (VO_2) de SSM e IFM utilizando sustratos del complejo respiratorio 1 (malato/glutamato) mediante un electrodo de O_2 tipo Clark I en estado de reposo (estado 2, E2) y tras estimulación con ADP (estado 3, E3). Las medidas fueron realizadas en ausencia y en presencia de Carv 1 μM . Se calculó la tasa de control respiratorio (RCR) como E3/E2. En SSM, Carv indujo una caída en el RCR (5.4 ± 0.6 vs 3.8 ± 0.2 , $n=5-8$, $*p<0.05$) asociada a un leve incremento de la velocidad de consumo de oxígeno (VO_2) en reposo (E2; 8.4 ± 2.1 vs 10.7 ± 1.6 nmol O_2 /min*UCS, $P=0.3826$, UCS=unidad de citrato sintasa). Por el contrario, VO_2 en E3 no fue modificada (41.6 ± 8.00 vs 39.9 ± 5.4 nmol O_2 /min*UCS, $n=5-8$, NS). En cambio, en IFM, Carv no produjo cambios en RCR (7.0 ± 0.5 vs 7.1 ± 0.4 , $n=10-10$). Con el fin de evaluar los efectos de Carv en el $\Delta\Psi_m$, células H9C2 fueron incubadas con fluoróforo JC-1 (10 μM , 6 min, 37 °C). Carv 1 μM disminuyó drásticamente el $\Delta\Psi_m$ (Fluorescencia relativa Rojo (590nm)/verde (520nm) = 1.36 ± 0.04 vs 0.71 ± 0.22 , $n=73-67$, $*p<0.05$). Por lo tanto, Carv modificó el consumo de O_2 y el RCR específicamente en las SSM. Este resultado sugiere una mayor sensibilidad de las SSM a la acción de Carv en comparación con las IFM. Carv además actuó como un potente desacoplante de la fosforilación oxidativa en células H9C2 intactas. (Subsidio Viajes UNLP; UNLP-X-795)

4-3-56

EVALUACIÓN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DE IMPLANTES SUBCUTÁNEOS DE CARVEDILOL EN UN

MODELO DE HIPERTENSIÓN EXPERIMENTAL

Allo, MA(1); Santander, Y(1); Carranza, A(1); M56oretton, M(2); Parola, L(1);; Gorzalczany, S(1); Bertera, F(1); Polizio, A(1); Taira, C(1); Chiappetta, D(2); Höcht, C(1)

Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Farmacología

Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Tecnología Farmacéutica.

La prevención óptima del daño de órgano blanco asociado a la hipertensión arterial requiere de la atenuación sostenida de la presión arterial (PA) y su variabilidad a lo largo de 24 horas. El carvedilol es un beta-bloqueante de tercera generación con acciones pleiotrópicas que ha demostrado disminuir de manera efectiva la presión arterial y su variabilidad. Sin embargo, el carvedilol presenta rápida eliminación plasmática que resulta en una duración de efecto menor a 24 horas aún con formulaciones de liberación extendida. El objetivo del trabajo fue la evaluación de la liberación in vivo y la farmacodinamia de implantes subcutáneos de carvedilol en ratas espontáneamente hipertensas (SHR).

Se utilizaron ratas SHR macho, a las cuales se les colocó implantes subcutáneos conteniendo 100 mg de carvedilol (CVD) y diferentes proporciones de los polímeros Poli- ϵ -caprolactona (PCL) y SoluPlus (SP) constituyendo 3 grupos experimentales: SP:PCL:CVD 250:50:100 (250)($n=5$); SP:PCL:CVD 50:250:100 (50)($n=5$); SP:PCL 250:50 (C)($n=5$). Se determinó el perfil plasmático de carvedilol durante 70 días mediante HPLC y su efecto sobre la PA por tail-cuff. Se evaluó el grado de fibrosis del ventrículo izquierdo (VI) y de la arteria aorta por medio de análisis histológicos utilizando la tinción Sirius Red. Se midió la expresión de Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) mediante Western Blot.

La biodisponibilidad de CVD desde los implantes con SP 250 fue superior a la aportada por los implantes con SP 50 (AUC: $7,08 \pm 0,15$ $\mu g/ml*d$ vs. $4,57 \pm 0,35$ $\mu g/ml*d$; $p<0,05$). Los niveles plasmáticos de CVD se correlacionaron con una disminución sostenida de la PA indirecta durante el tratamiento. La expresión de TGF- β fue inferior en ambos grupos con respecto al control. Los animales con implante de CVD documentaron menor fibrosis del VI y arteria aorta en comparación con el control [(%; (C): $5,87 \pm 1,33$ vs (250): $0,86 \pm 0,36$ vs (50): $1,25 \pm 0,60$; $p<0,05$) y (%; (C): $8,0 \pm 1,3$ vs (250): $4,0 \pm 0,62$ vs (50): $5,0 \pm 0,43$; $p<0,05$) respectivamente].

El tratamiento con los implantes subcutáneos de 100mg de carvedilol conteniendo SP/PCL permitió obtener perfiles plasmáticos estables y una disminución sostenida de la PA durante 70 días en ratas SHR. La liberación sostenida de CVD desde los implantes logró prevenir la fibrosis en el VI y la arteria aorta y reducir la expresión de TGF- β en el VI de estos animales.

5-1-02

ESTUDIO TEMPORAL DEL DESARROLLO DE ALTERACIONES CONDUCTUALES Y METABÓLICAS INDUCIDAS POR UNA DIETA DE ALTA ENERGÍA EN RATONES C57BL/6J. INFLUENCIA DEL ESTRÉS CRÓNICO Y DEL SEXO.

Prochnik A (1)[^], Burgueño A(1), Marccone P(1), González Murano MR(1), Wald MR(1)*, Genaro AM(1,2)*

[^] aprochnik89@gmail.com

1- Instituto de Investigaciones Biomédicas. (BIOMED-UCA-CONICET). Alicia Moreau de Justo 1600, (C1107AFF) Buenos Aires, Argentina. 2- Primera Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Paraguay 2155. (C1121) Buenos Aires, Argentina * Las autoras contribuyeron de igual modo al desarrollo del trabajo.

Introducción y objetivos: La obesidad es una enfermedad de prevalencia mundial, siendo los hábitos alimenticios y el estrés factores que participan en su desarrollo. Se ha señalado a la obesidad como factor de riesgo para el desarrollo de demencias como el mal del Alzheimer. Siendo la obesidad una enfermedad progresiva, el objetivo de este trabajo fue evaluar si el estrés agrava los trastornos de la obesidad y su desarrollo a lo largo del tiempo.

Metodología: Ratones C57BL/6J machos (♂) y hembras (♀) fueron alimentados con una dieta estándar (DN; 2,96 kcal/g) o rica en grasas (DAE; 4,37 kcal/g) a partir del mes de edad, durante 28 semanas. A las 8 semanas, un grupo de cada dieta fue expuesto a estrés crónico (CMS). Se evaluó el peso, el metabolismo glucídico (glucemia basal y tolerancia a la glucosa) y la conducta (memoria espacial y de trabajo) a las 28, 18 y 8 semanas de dieta.

Resultados: A las 28 semanas la DAE causó un mayor peso en ♂ ($p<0,001$) y ♀ ($p<0,001$), que fue revertido con el CMS. Sólo se vio un aumento de la glucemia basal en ♂ sometidos a DAE+CMS ($p=0,033$). La DAE, el CMS y su combinación causaron intolerancia a la glucosa en ♂, mientras que en ♀ sólo la DAE+CMS causó este efecto ($p<0,001$). Por otro lado, los ♂ presentaron alteraciones en memoria de trabajo con el CMS ($p=0,002$), la DAE ($p<0,001$) y DAE+CMS ($p=0,003$), sin verse cambios en ♀. En contraste la DAE, el CMS y su combinación alteraron la memoria espacial (DAE: $p<0,001$; CMS: $p<0,001$). A la semana 18 de DAE (semana 10 de CMS) la DAE en ♂ aumentó el peso ($p=0,041$), generó intolerancia a la glucosa (DAE: $p=0,007$, DAE+CMS: $p=0,008$) y redujo la memoria de trabajo (DAE: $p=0,002$; DAE+CMS: $p<0,001$). En cambio, en ♀ no se observaron alteraciones a este tiempo. A la semana 8 de DAE en ♂, ya se hicieron evidenciaron alteraciones en la memoria de trabajo ($p=0,029$) sin observarse cambios en el peso o la glucemia.

Conclusiones: La DAE produce cambios metabólicos y conductuales. El CMS también produce alteraciones per se y en ocasiones la suma de estos factores puede agravar los trastornos observados, particularmente a nivel metabólico. Los ratones ♂ resultaron ser más sensibles a estas alteraciones, desarrollándolos a tiempos más tempranos que las ♀. Curiosamente, las alteraciones cognitivas inducidas por la dieta precederían a los cambios sobre el peso y la glucemia.

5-1-04

EFFECTOS DEL CONSUMO DE ETANOL Y BEBIDAS ENERGIZANTES SOBRE EL ESTADO OXIDATIVO DEL HIPOCAMPO DE RATAS ADOLESCENTES. IMPACTO DE LA EXPOSICIÓN AL RUIDO

Molina, SJ¹, Buján, GE², Serra, HA², Guelman, LR^{1,2}

1 Universidad de Buenos Aires. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFyBO, UBA-CONICET). Paraguay 2155 piso 16, Buenos Aires, Argentina.

2 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina. 1ª Cátedra de Farmacología. Paraguay 2155 piso 15, Buenos Aires, Argentina.

El etanol (EtOH) y las bebidas energizantes (BE) son ampliamente utilizados por los adolescentes humanos. Mientras que diferentes autores han reportado que el consumo de EtOH puede generar un desbalance oxidativo en distintos tejidos cerebrales como el hipocampo (HC), algunos componentes de las BE parecen tener propiedades neuroprotectoras. Si bien su consumo en conjunto con el EtOH podría prevenir los efectos dañinos de este último, las BE podrían estimular la ingesta de EtOH, favoreciendo sus efectos perjudiciales. Dado que el consumo de estas bebidas suele ocurrir en lugares con altas intensidades de ruido, el objetivo de este trabajo fue evaluar los efectos del consumo de EtOH y BE, seguidos por una exposición al ruido, sobre el estado oxidativo del HC en ratas adolescentes.

Ratas Wistar de 28 días fueron sujetas al consumo voluntario de EtOH (10 %), solo o con BE, usando un paradigma de elección entre dos botellas en la fase oscura, durante 4h/d por 4 días. Luego de la última sesión de bebida, los animales fueron expuestos al ruido (95-97 dB, 2h). Finalmente, se extrajo el HC para evaluar los niveles de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la actividad de catalasa (CAT).

Los resultados mostraron un aumento de ROS en hembras que consumieron EtOH y una disminución cuando el consumo fue seguido por la exposición al ruido, cuando se comparó con el control ($F_{7,61}= 3.53$, $p< 0.01$), sin observarse cambios en los grupos que consumieron BE. En machos expuestos al ruido se observó una disminución de ROS con respecto al control ($F_{7,48}= 5.07$, $p< 0.01$), sin cambios si previamente consumieron EtOH y/o BE. Finalmente, no se observaron diferencias en CAT entre los distintos grupos, tanto en hembras ($F_{7,27}= 1.53$, NS) como machos ($F_{7,25}= 1.96$, NS).

Estos hallazgos sugieren que el consumo de EtOH y la exposición al ruido pueden causar cambios en el estado oxidativo del HC que son específicos de cada sexo, siendo las hembras más susceptibles a los efectos del EtOH. Todas las alteraciones fueron prevenidas por la ingesta conjunta con BE, apoyando la hipótesis de su efecto neuroprotector. No se encontraron cambios en CAT que puedan explicar las variaciones de ROS. Sin embargo, no se debe descartar que otros antioxidantes pudieran estar involucrados. En conclusión, la adolescencia parece ser un periodo de vulnerabilidad a diferentes estímulos capaces de generar un desbalance oxidativo en el HC, que podría subyacer algunos de los cambios conductuales previamente observados.

5-1-28

EFFECTO REFORZANTE DE LA MORFINA: DIFERENCIAS SEXUALES EN EL EFFECTO PREVENTIVO DEL BACLOFEN.

Pedrón V. T. (1), Canero E. M. (1,2), Aon A. J. (1); Varani A. P. (1), Balerio G. N. (1,2)

1) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA), CONICET, Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° Piso. Buenos Aires (C1113AAD), Argentina. 2) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Farmacología, Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° Piso. Buenos Aires (C1113AAD), Argentina. vtpedron@gmail.com

En estudios previos de nuestro laboratorio hemos observado una interacción entre los sistemas opioide y GABAérgico en distintas propiedades farmacológicas de la morfina (MOR). Por otro lado, evidenciamos la presencia de diferencias sexuales tanto en las propiedades farmacológicas de la MOR como en el efecto preventivo del baclofen (BAC). Teniendo esto en cuenta, los objetivos del presente estudio fueron: explorar las consecuencias del pretratamiento con BAC (1, 2 y 3 mg/kg ip) en el efecto reforzante inducido por MOR (7 mg/kg, sc) y en las posibles alteraciones de la expresión de c-Fos y BDNF en ratones prepúberes de ambos sexos. Para inducir el efecto reforzante de la MOR se utilizó el paradigma de condicionamiento de preferencia de lugar (CPP). El mismo consta de tres fases: precondicionamiento, condicionamiento y postcondicionamiento. Los cerebros fueron fijados y extraídos inmediatamente después de la sesión de postcondicionamiento para realizar la inmunohistoquímica de c-Fos y BDNF. Nuestros resultados mostraron que la administración de MOR fue capaz de inducir el efecto reforzante en ratones macho y hembra ($p < 0,001$). El pretratamiento con BAC (2 mg/kg) previno totalmente dicho efecto en ratones macho, mientras que solo lo atenuó en hembras ($p < 0,01$). El pretratamiento con BAC (3 mg/kg) previno el efecto reforzante inducido por MOR en ambos sexos. El efecto reforzante de la MOR se asoció con una disminución de la expresión de BDNF y c-Fos en la corteza cingulata (Cg), en el núcleo accumbens shell y core y en áreas CA3 y CA1 del hipocampo solo en ratones macho ($p < 0,05$). El pretratamiento con BAC previno estas alteraciones en la expresión de c-Fos solo en la Cg. En conclusión, nuestros resultados sugieren que los receptores GABAB podrían tener un papel modulador en los efectos reforzantes de la MOR.

5-1-42

ALTERACIÓN EN LOS NIVELES SÉRICOS DE IL-4 E IL-2 Y DEL BALANCE TH2/TH1 EN SUJETOS CON DÉFICIT COGNITIVO LEVE.

Castro, M.1; Pavón, R.2; Melcon, M.2; Menite, N.1; Genaro, A.3,4; Palumbo, M.1

"(1) CIT NOBA-UNNOBA-UNSA-CONICET. CIBA-UNNOBA. Jorge Newbery 261, Junín, Buenos Aires, Argentina. (2) FINEP, Solana 54, Junín, Buenos Aires, Argentina. (3) BIOMED-UCA-CONICET, A.M. Justo 1600, CABA. (4) Depto. de Farmacología, Facultad de Medicina-UBA, Paraguay 2155, CABA." micacastro@outlook.com.ar

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es una etapa intermedia entre el envejecimiento normal y la demencia. Al año entre un 10 a 15% de las personas con DCL progresa a demencia, siendo la Enfermedad de Alzheimer la más prevalente. Previamente demostramos en ratones expuestos a estrés crónico moderado que el déficit cognitivo se relacionó con una disminución en los niveles de IFN- γ tanto en hipocampo como en ganglios periféricos por qRT-PCR. El objetivo fue determinar los niveles séricos de las citoquinas IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4 e IL-6, evaluar el balance Th2/Th1 (IL-4/INF- γ) y correlacionar los resultados con las pruebas neuropsicológicas en sujetos controles (C) y con DCL. En este estudio piloto participaron 9 mujeres (60-70 años) de la ciudad de Junín, seleccionadas según criterios de inclusión y exclusión establecidos en el protocolo. Hallamos diferencias entre el grupo C ($n=6$) y DCL ($n=3$) en la prueba neuropsicológica de screening Mini-Mental State Examination (MMSE) ($p < 0,05$) y en las pruebas que evaluaron el dominio de memoria (6 de 8 pruebas mostraron diferencias entre C y DCL). No se observaron diferencias significativas entre control y DCL para el resto de los dominios cognitivos (atención, funciones visoespaciales, lenguaje y funciones ejecutivas). Los niveles de citoquinas (pg/ml), evaluados en suero por ELISA, mostraron un aumento de IL-4 ($p < 0,05$) e IL-2 ($p < 0,01$) en los sujetos con DCL respecto al control. Se encontró una correlación negativa entre IL-4, IL-2 y el balance Th2/Th1 con el resultado del MMSE ($p < 0,01$, $p < 0,01$ y $p < 0,05$ respectivamente). Además, observamos que IL-4, IL-2 y el balance Th2/Th1 se correlacionaron negativamente con al menos tres de las pruebas para memoria. Concluimos que los niveles séricos de IL-4 e IL-2 y el balance Th2/Th1 se correlacionan negativamente con la prueba de screening y las pruebas que evalúan el dominio cognitivo de memoria, por lo que podrían ser de utilidad como marcadores periféricos de deterioro de la memoria.

5-1-45

EVALUACIÓN DEL DOLOR NEUROPÁTICO A TRAVÉS DE UN MODELO DE LIGADURA PARCIAL DEL NERVI CIÁTICO PARA EL ESTUDIO DE LA PARTICIPACIÓN DE LOS RECEPTORES GABA B COMO MODULADOR DE LA ACCIÓN ANALGÉSICA Y POTENCIAL BLANCO TERAPÉUTICO DE LA ADICCIÓN A OPIÁCEOS

Perez, V.^{1,2}; Canero, E.^{1,2}; Balerio, G.^{1,2}

1 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica: Cátedra de Farmacología. Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° piso, Buenos Aires (C1113AAD), Argentina.

2 Universidad de Buenos Aires - CONICET. Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA). Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° piso, Buenos Aires (C1113AAD), Argentina. perez.virginiasilvana@gmail.com

El modelo de ligadura parcial del nervio ciático (LPNC) induce un estado de dolor neuropático caracterizado por dolor espontáneo, alodinia e hiperalgesia en animales de laboratorio. Con el objetivo de reproducir este modelo para su uso en nuestro laboratorio, hemos llevado a cabo la puesta a punto del mismo en las etapas de anestesia, LPNC y test de Von Frey en ratones prepúberes de ambos sexos de la cepa Swiss-Webster albino de 20-22 g de peso.

En primer lugar, los ratones fueron anestesiados con isoflurano y luego se realizó la LPNC de la pata derecha (grupo con ligadura). Los animales control (grupo sin ligadura, Sham) fueron sometidos a una cirugía simulada de la pata derecha, mientras que la pata izquierda se mantuvo intacta en ambos grupos. Para evaluar la hiperalgesia se utilizó el test de Von Frey con el cual se calcula el umbral nociceptivo en gramos a través de la presión ejercida con los filamentos sobre la superficie plantar. Finalmente, con los valores obtenidos se calculó la media $\pm$ E.E. en cada pata y grupo experimental para luego analizar con ANOVA de 3 factores y test pos-hoc Tukey, utilizando un $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Los resultados preliminares evidenciaron una disminución significativa del umbral nociceptivo de la pata derecha desde un valor basal de $0,61 \pm 0,10$ g a un valor post operatorio de $0,16 \pm 0,24$ g en ratones con LPCN ($p < 0,001$). En cambio, la operación simulada no produjo una diferencia significativa en el umbral nociceptivo de la pata derecha en ratones Sham ($p = 0,989$), arrojando un valor basal de $0,41 \pm 0,13$ g y un valor post operatorio de $0,33 \pm 0,18$ g.

La puesta a punto de la LPNC nos permitirá evaluar el rol del receptor GABA B como posible potenciador del efecto analgésico de los opiáceos reduciendo o previniendo la adicción que los mismos producen.

Este modelo de LPNC es una herramienta útil para estudiar los mecanismos neurobiológicos y el desarrollo de tratamientos analgésicos vinculados al dolor neuropático.

5-1-46

ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN DE C-FOS DURANTE EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA A MORFINA EN RATONES ADOLESCENTES MACHOS TRATADOS PRENATALMENTE CON WIN: PARTICIPACIÓN DEL RECEPTOR CB1

Canero, E.^{1,2}; Pedrón, V.¹; Varani, A.¹; Pérez, V.^{1,2}; Soriano, D.³; Caltana, L.³; Brusco, H.³; Balerio, G.^{1,2}

"1 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica: Cátedra de Farmacología. Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° piso, Buenos Aires (C1113AAD), Argentina. caneromicaela@gmail.com

2 Universidad de Buenos Aires - CONICET. Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA). Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° piso, Buenos Aires (C1113AAD), Argentina.

3 Universidad de Buenos Aires - CONICET. Instituto de Biología Celular y Neurociencias (IBCN). Buenos Aires, Argentina. Paraguay 2155 3° piso, Buenos Aires (C1121ABG), Argentina."

La exposición prenatal a agonistas cannabinoides induce alteraciones a largo plazo en el sistema opioide.

Estudios previos de nuestro laboratorio evidenciaron que la falta del receptor CB1 atenuó la expresión del síndrome de abstinencia a morfina (MOR) en ratones adolescentes. Además, demostraron que el tratamiento prenatal con el agonista cannabinoide WIN 55,212-2 (WIN), atenuó la expresión del síndrome de abstinencia en los ratones salvaje (WT), pero no en CB1KO (KO). Por otro lado, resultados de nuestro laboratorio reportaron una atenuación en la expresión de c-Fos durante el síndrome de abstinencia a MOR en corteza cingulata y giro dentado, áreas CA3 y CA1 de hipocampo en ratones WT macho. El objetivo del presente trabajo fue evaluar las posibles alteraciones en la expresión de c-Fos durante el síndrome de abstinencia a MOR, en ciertas áreas cerebrales de ratones KO tratados prenatalmente con WIN.

Hembras preñadas KO y WT recibieron WIN (0.75 mg/kg, s.c.) una vez al día desde el día 5 de gestación hasta el día 20. A partir de los 28 días de edad, las crías fueron tratadas con MOR (2 mg/kg, i.p.) dos veces al día, durante 9 días. Al día 10, 60 minutos después de la última dosis de MOR, los animales recibieron naloxona (6 mg/kg, i.p.) con el fin de precipitar el síndrome de abstinencia y evaluar los signos somáticos durante 30 minutos. Finalmente, los ratones fueron anestesiados y perfundidos, se extrajeron los cerebros y se realizó la técnica de inmunohistoquímica para la detección de c-Fos.

Los resultados indicaron que el tratamiento prenatal con WIN generó un aumento en la expresión de c-Fos en el núcleo accumbens shell ($p < 0.05$) y área CA1 de hipocampo ($p < 0.01$) durante el síndrome de abstinencia en ratones WT, pero no en KO.

Estos resultados sugieren que el receptor cannabinoide CB1 podría estar involucrado en las alteraciones conductuales y moleculares inducidas por la exposición prenatal al WIN, observadas durante el síndrome de abstinencia a MOR.

5-1-47

EVALUACIÓN DE LAS CITOQUINAS SOBRE LA DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS NEURALES DE HIPOCAMPO DE RATONES BALB/C ADULTOS.

Moroni, A D(1); Genaro, A M(2,3); Palumbo, M L(1)

(1) CIT NOBA-UNNOBA-UNSAa-CONICET. CIBA-UNNOBA. Jorge Newbery 261, Junín, Buenos Aires, Argentina. (2) BIOMED-UCA-CONICET, A.M. Justo 1600, CABA. (3) Depto. de Farmacología, Facultad de Medicina-UBA, Paraguay 2155, CABA. moroni.ad@gmail.com

El hipocampo es un área cerebral involucrada en aprendizaje y memoria y sensible al estrés. Las citoquinas afectan la memoria, específicamente IL-1 β , IFN- γ e IL-6 han sido implicadas en desórdenes psiquiátricos. Previamente, mostramos que el estrés crónico induce déficit cognitivo y disminución de la neurogénesis que se correlacionaron con un desbalance de citoquinas Th1/Th2. Por otra parte, las células progenitoras neurales (NPCs) del hipocampo se caracterizan por renovar su población mediante proliferación y diferenciarse en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. Estos procesos están altamente regulados por diversos factores, entre ellos, las citoquinas. En trabajos previos, demostramos que las citoquinas IFN- γ e IL-6 afectan significativamente a la proliferación de las NPCs in vitro. El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de distintas concentraciones (cc:0,01; 0,1 y 1 ng/ml) de IFN- γ , IL-1 β , IL-4 e IL-6 sobre la diferenciación de las NPCs y la relación entre astrocitos y neuronas, por su relevancia en ciertas enfermedades del SNC. Las NPCs fueron obtenidas de hipocampos de ratones hembras Balb/c adultos. Las NPCs se cultivaron in vitro en presencia de factores de crecimiento (GF). Para diferenciación el medio de cultivo se reemplazó por medio sin GF durante 4 días. Por inmunocitoquímica se evaluó la diferenciación utilizando anti-DCX/Cy3 (neuronas), anti-GFAP/FITC (astrocitos), anti-RIP/Cy5 (oligodendrocitos) y DAPI. Observamos que el IFN- γ tiende a disminuir los porcentajes de células GFAP+ a medida que aumenta su concentración. La IL-1 β e IL-6 disminuyen los porcentajes de células DCX+ (ns) produciendo un aumento (p<0,001) en la relación astrocitos/neuronas a una cc de 1 y 0,1 ng/ml respectivamente. Estos resultados indican que la IL-1 β e IL-6, a determinadas cc, afectan la diferenciación modificando la proporción astrocitos/neuronas. Estos estudios podrían aportar herramientas para diseñar futuras terapias en patologías con déficit cognitivo.

5-1-61

EFFECTO DEL ÁCIDO HIALURÓNICO DE ALTO Y BAJO PESO MOLECULAR SOBRE LA VIABILIDAD CELULAR DE ASTROCITOS MURINOS IN VITRO.

Fernández, RA(1); Moroni, AD(1); Castro, MM(1); Vitale, DL(1); Alaniz, LD(1); Palumbo, ML(1).

(1) CIT NOBA-UNNOBA-UNSAa-CONICET. CIBA-UNNOBA. Jorge Newbery 261, Junín, Buenos Aires, Argentina. moroni.ad@gmail.com

Los astrocitos, células gliales presentes en el sistema nervioso central (SNC), constituyen entre el 20-40% del total de células del cerebro humano. Los astrocitos participan de las sinapsis, nutren a las neuronas, evitan la excitotoxicidad por glutamato, entre otras. Por otro lado, el ácido hialurónico (HA) es el componente principal de la matriz extracelular del cerebro. Distintos tipos celulares responden diferente ante la presencia de HA de bajo (LMW) y alto (HMW) peso molecular. El objetivo de este trabajo fue poner a punto el cultivo enriquecido de astrocitos de ratones para luego realizar tratamientos con HA de LMW y HMW, con el fin de determinar las dosis que no afectan su viabilidad celular. En estudios futuros se evaluarán la respuesta de los astrocitos al HA y su mecanismo, por encontrarse el HA alterado en algunas patologías del SNC. Los cultivos se realizaron con cortezas cerebrales de ratones BALB/c postnatales de 0-3 días. Las células fueron cultivadas en medio DMEM/F-12 con pen/estrep (50 U/ml, 50 μ g/ml) y 10% de SFB a 37 °C y 5% CO₂ durante 14 días. Se renovó el medio cada 3 días hasta su confluencia. Los astrocitos se separaron de otras células mediante 3 agitaciones a 180 rpm por 24 hs, dejando descansar 24 hs entre cada una en estufa a 37 °C y 5% CO₂. Para el ensayo de viabilidad celular, los astrocitos fueron tratados con HA de LMW y HMW a concentraciones (cc) de 20, 100 o 1000 μ g/ml por 24 hs. La viabilidad celular se cuantificó por la técnica de MTS. Los resultados indicaron que al tratar los astrocitos con 20, 100 y 1000 μ g/ml de HA LMW, la viabilidad estuvo comprendida en un rango de 65 a 72%; mientras que al tratarlos con HA HMW se observó una viabilidad del 82, 55 y 62 % respectivamente. Concluimos que los astrocitos presentan menor supervivencia a cc más bajas de HA LMW y a cc más altas de HA HMW. Evaluar otras dosis de HA y a distintos tiempos son necesarios para precisar las condiciones que no afecten la viabilidad de los astrocitos.

6-1-53

VERIFICACIÓN DE UNA TÉCNICA DE HPLC-PDA PARA EL SEGUIMIENTO DE LA ESTABILIDAD DE CIPROFLOXACINO CONTENIDA EN MEMBRANAS POLIMÉRICAS

Sanchez, M; Peyronel E, Olivera M

Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA) y Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas (CONICET-UNC).

Introducción. Se desarrollaron membranas poliméricas con ciprofloxacino (Cip) para uso en quemaduras (INPI, Acta nº 20190102232). Dado que el sistema contiene múltiples componentes y conociendo que Cip es fotolábil, es importante disponer de un método analítico adecuado para realizar estudios de fotoestabilidad. Nuestro objetivo fue verificar la aptitud del método descrito en farmacopeas.

Metodología. Se utilizaron la técnica y condiciones cromatográficas de Farmacopea Argentina para la valoración de Cip como materia prima. Se verificó precisión, intervalo, límite de cuantificación, linealidad, selectividad, repetitividad y precisión intermedia, de acuerdo normas ICH utilizando soluciones referencia de Cip 5-120 µg/mL. La especificidad se determinó con soluciones de Cip de 10, 50 y 100 µg/mL, sola, acompañada de cada uno de los demás componentes de la membrana, o en una porción de la membrana. A tales fines, se almacenaron en viales transparentes, con tapa, a 25 °C, 40% HR y expuestos a las condiciones de iluminación que simulan la luz diurna (ICH Q1B). Muestras tomadas a 0, 7 y 14 días fueron inyectadas en el cromatógrafo. Previamente, se verificó la iluminación global mediante actinometría, distribuyendo soluciones de quinina 2% en la zonas central, anterior y posterior del gabinete.

Resultados. Los parámetros determinados se encuadraron dentro de los criterios de ICH. Se observó linealidad en el intervalo ensayado ($y = 62413x + 1637700$, $R^2: 0,998$), precisión ($CV < 1,4\%$) y exactitud ($\%RP 98,8\%$). Se verificó que la iluminación fue global. El método resultó específico, sin interferencias con los demás componentes de la membrana ni con los productos de degradación de Cip. La señal de Cip se encontró resuelta para efectuar las determinaciones, lo que demostró que el método es selectivo para Cip en la membrana.

Conclusiones. El método farmacopeico es apto para realizar los estudios de fotoestabilidad de Cip en presencia del resto de los componentes de la membrana.

6-2-10

PRODROGAS DEL TIMOL COMO AGENTES ANTIPARASITARIOS: DISEÑO, SÍNTESIS, ELUCIDACIÓN Y EVALUACIÓN IN VITRO FRENTE A TRYPANOSOMA CRUZI, LEISHMANIA BRAZILIENSIS Y PLASMODIUM FALCIPARUM.

Clemente C.¹, Inda A.1, Manzanelli F.2, Allemandi D.3, Hergert L.1, Robledo S.4, Ravetti, S.2,5

1 Instituto A.P. de Ciencias Básicas y Aplicadas, UNVM, 5900-Villa María, Córdoba, Argentina. 2 CIT VM, 5900-Villa María, Córdoba, Argentina. 3 UNITEFA-CONICET-Departamento de Ciencias Farmacéuticas, FCQ,UNC, 5000-Córdoba, Argentina.

4 PECET-Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia.

5 Instituto A.P. de Ciencias Humanas, UNVM, 5900-Villa María, Córdoba, Argentina.

camilamaraclemente@gmail.com

Las Enfermedades Tropicales Desatendidas (ETDs) son un grupo de enfermedades infecciosas, muchas de ellas causadas por parásitos, que afectan principalmente a las poblaciones más pobres y con un limitado acceso a los servicios de salud; especialmente aquellos que viven en áreas rurales remotas y en barrios marginales. A pesar de su magnitud y su impacto en la salud pública mundial, las ETDs han recibido una atención sanitaria limitada.

Las enfermedades de Chagas, Leishmaniasis y Malaria son ETDs y constituyen un importante problema de salud actual en América Latina, afectando a millones de personas. Los tratamientos de estas enfermedades son prolongados, costosos y presentan numerosas desventajas, entre ellas se mencionan, bajos índices terapéuticos, efectos secundarios indeseables y teratogenicidad.

Debido a las razones mencionadas anteriormente, existe la necesidad urgente del desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas para estas enfermedades.

En la actualidad, existe un amplio interés en la búsqueda de moléculas bioactivas naturales que puedan no solo ser utilizadas en el tratamiento de diversas enfermedades sino también como prototipos para el diseño y desarrollo análogos sintéticos de compuestos naturales.

En este trabajo, se describen los resultados del diseño, síntesis, elucidación y evaluación de la actividad in vitro frente T. cruzi, L. braziliensis y P. falciparum de 9 carbonatos derivados del timol. Además, se presentan diferentes proyecciones de dichos resultados. En particular, el desarrollo de evaluaciones in silico con el objetivo de investigar posibles targets de estas nuevas entidades químicas desarrolladas.

6-2-27

DISEÑO, DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DE UN NUEVO DERIVADO DE CARVACROL PARA APLICACIÓN TÓPICA OCULAR

Inda A ^{1,3}, Bustos P ², Ortega G ^{2,3}, Quinteros DA ^{2,4}, Ravetti S ⁵

¹ Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Básicas y Aplicadas, Universidad Nacional de Villa María; ² IMBIV, Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal, Universidad Nacional de Córdoba; ³ UNITEFA, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba; ⁴ CIT VM - Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Humanas, Universidad Nacional de Villa María. ayeleninda21@gmail.com

El carvacrol (CAR) es un compuesto fenólico natural, componente principal de la familia Lamiaceae, reconocido por presentar excelentes propiedades antioxidantes, neuroprotectoras, antibacterianas, antifúngicas.

El principal objetivo de nuestro trabajo fue diseñar, desarrollar y evaluar la actividad antioxidante de una nueva prodroga del CAR (CAR-pentanol) para ser administrado por vía tópica ocular. El diseño y desarrollo de CAR-pentanol se utilizó como estrategia para aumentar el tiempo de contacto con la superficie ocular.

La metodología aplicada para la obtención del derivado fue a partir de la conjugación del grupo hidroxilo libre del CAR con el alcohol alifático n-pentanol. La síntesis se realizó en dos etapas consecutivas, la primera involucra la reacción de CAR con N,N-carbonildiimidazol bajo atmósfera de nitrógeno en diclorometano y la segunda, la reacción del intermediario formado con el alcohol mencionado.

La evaluación de la actividad antioxidante CAR, CAR-pentanol, se realizó siguiendo la metodología del ácido 2,2'-azino-bis-3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico (ABTS), donde se determinó el porcentaje de inhibición (I%), concentración necesaria para obtener el 50% del efecto antioxidante (EC50). Las concentraciones evaluadas para CAR y CAR-pentanol fueron desde 0,05 a 10 µg/mL.

CAR y CAR-pentanol fueron caracterizados por diferentes técnicas espectrofotométricas como resonancia magnética nuclear (RMN) e infrarroja (IR).

Se obtuvo un porcentaje de rendimiento de reacción entre el 80-85%. Del análisis de los resultados de la actividad antioxidante se observó que el nuevo derivado no presenta actividad antioxidante, debido a la modificación estructural realizada en el grupo hidroxilo, en el periodo de tiempo evaluado. Los valores de EC50 para el carvacrol fueron de (0,94 ± 0,03 µg/mL), lo que demostró que a bajas concentraciones, CAR presenta buena actividad antioxidante.

Estudios de estabilidad en solución lagrimal principalmente evidencian que CAR-pentanol se estaría comportando como una prodroga, liberando CAR (molécula bioactiva) en un lapso de tiempo corto, por lo que resultaría una potencial estrategia para la aplicación tópica ocular.

6-2-55

NANOPLATAFORMAS MAGNÉTICAS HÍBRIDAS COMO SISTEMAS PORTADORES DE TAMOXIFENO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA. SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA

García M§, ‡, Cadena D †, ¥, Gatti Gψ, Martín S†, ¥, Longhi M§, ‡, Uberman P†, ¥

§ Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina. mgarcia@unc.edu.ar ‡ Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica – UNITEFA (CONICET) – UNC. † Departamento de Química Orgánica. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina. ¥ Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba – INFIQC (CONICET) – UNC. ψ Fundación para el Progreso de la Medicina. Laboratorio de Investigación en Cáncer. Córdoba, Argentina. mgarcia@unc.edu.ar

Las nanopartículas magnéticas de óxido de hierro exhiben una excelente biocompatibilidad y propiedades magnéticas únicas, siendo útiles el área de la nanomedicina, para el transporte y liberación de fármacos. En este trabajo se presenta, por primera vez, una metodología simple y amigable con el ambiente para obtener nanoplateformas magnéticas híbridas (HMNP) como sistemas portadores de tamoxifeno (TMX), destinados a mejorar la terapia del cáncer de mama. Para su obtención, se conjugaron nanopartículas Fe₃O₄ (núcleo magnético) con L-cisteína (L-Cys) y/o ácido hialurónico (HA), seleccionados como modificador para mejorar la distribución de tamaño y dispersabilidad del núcleo, y como ligando para el direccionamiento al receptor CD44, respectivamente. Se prepararon dos HMNP diferentes: Fe₃O₄-L-Cys-HA y Fe₃O₄-HA, y se cargaron con TMX (HMNP-TMX). Se evaluaron sus propiedades fisicoquímicas y farmacéuticas, su hemocompatibilidad y efecto citotóxico frente a células de cáncer de mama (MCF-7). Se obtuvieron nanopartículas superparamagnéticas de 11 y 14 nm, respectivamente. Ambas HMNP-TMX presentaron eficiencias de cargado de TMX ≥60%, comportamiento hidrofílico y respuesta magnética. La incorporación de L-Cys mejoró la dispersabilidad acuosa y estabilidad coloidal (hasta 8 h) de la HMNP. La liberación de TMX hacia medios fisiológicos simulados fue controlada, con mecanismos de difusión. Las HMNP y HMNP-TMX mostraron una alta hemocompatibilidad y reducirían uno de los efectos secundarios de TMX asociados con la anemia hemolítica (% de hemólisis ≤5%). Las HMNP-TMX demostraron una eficacia antitumoral mejorada; se requirió una concentración cuatro veces menor de TMX (64 µM) para lograr la misma eficacia contra las células de cáncer de mama MCF-7 en comparación con el fármaco libre (256 µM). Las HMNP-TMX serían sistemas prometedores para ofrecer un tratamiento alternativo y más seguro para la liberación controlada de TMX, con eficacia mejorada contra el cáncer de mama.

6-2-59

IDENTIFICACIÓN DE HIBRIDOS DE QUINOLIN-2-ONA Y PIRIMIDINA COMO NUEVOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE EFLUJO P-GLICOPROTEÍNA.

Laiolo J. ¹; Cobo J. ²; Enriz DR. ³; Carpinella MC. ¹

¹ Instituto de Investigaciones en Recursos Naturales y Sustentabilidad José Sánchez Labrador S.J. (IRNASUS-CONICET), Facultad de Cs Químicas, Universidad Católica de Córdoba, Avenida Armada Argentina 3555. X5016DHK Córdoba, Argentina. jeronomolaiolo@hotmail.com.

² Departamento de Química Inorgánica y Orgánica, Universidad de Jaén, Jaén, España. ³ Instituto Multidisciplinario de Investigaciones Biológicas (IMIBIO-SL), Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, Argentina.

La eficacia de la quimioterapia sigue siendo el mayor desafío de la oncología clínica, particularmente en aquellos cánceres que desarrollan resistencia a múltiples drogas (MDR). Uno de los mecanismos más relevantes es el eflujo de diversas drogas debido a la sobreexpresión de la bomba P-glicoproteína (P-gp). Con el fin de encontrar nuevos inhibidores eficaces, se estudió la actividad de un panel de 31 nuevos híbridos de quinolin-2-ona y pirimidina, en células sensibles de leucemia mieloide crónica K562 y su contraparte, con sobreexpresión de P-gp, Lucena 1.

Se midió la efectividad de estos compuestos a 20 µM, mediante el ensayo de acumulación de doxorubicina (Dox) por citometría de flujo. Dieciocho compuestos mostraron aumentar la concentración intracelular de Dox en las células Lucena 1, siendo los compuestos 1 y 2 los más potentes con una concentración mínima efectiva (CME) de 0.31 µM (p < 0.05), sin presentar diferencias significativas con el inhibidor de referencia verapamilo en las concentraciones ensayadas (p > 0.05). Para confirmar estos resultados, se ensayó otro sustrato fluorescente de la bomba, la rodamina 123. Los compuestos demostraron actividad con una CME de 0.62 µM (p < 0.05), con efecto similar a verapamilo (p > 0.05). También se comprobó la capacidad de 1 y 2 de sensibilizar las células Lucena 1 a Dox, mediante ensayo de reversión con MTT, con CMEs de 0.04 y 0.08 µM (p < 0.05), respectivamente. Estos compuestos no demostraron actividad en las células K562, en ninguno de los ensayos, descartando un posible sinergismo aparte de la acción sobre P-gp. Los compuestos 1 y 2 no mostraron toxicidad en células mononucleares de sangre periférica, ni alteraron la integridad de los eritrocitos a concentraciones por debajo de 10 y 20 µM, respectivamente.

En conclusión, estos compuestos podrían ser considerados prometedores líderes estructurales para el desarrollo de nuevos agentes capaces de revertir la MDR por P-gp.

6-3-18

OPTIMIZACIÓN DE INMOVILIZACIÓN DE BACTERIAS LÁCTICAS VAGINALES BENÉFICAS (BLVB) EN NANOFIBRAS POLIMÉRICAS Y SU INOCUIDAD POR ADMINISTRACIÓN INTRAVAGINAL EN MODELO EXPERIMENTAL MURINO

Silva J.A., De Gregorio P.R., Nader-Macías M.E.F.

Centro de Referencia de Lactobacilos de Tucumán (CERELA-CONICET). Chacabuco 145. 4000 Tucumán, Argentina. e-mail: fnader@cerela.org.ar, jsilva@cerela.org.ar

El diseño de productos probióticos para el tracto urogenital femenino requiere un alto número de bacterias viables luego de su elaboración y almacenamiento, y que no produzcan efectos adversos en el hospedador. En trabajos previos se inmovilizaron BLVB en nanofibras poliméricas por electrospinning para incluirlas en el diseño de productos vaginales. El objetivo de este trabajo es optimizar las condiciones para mantener BLVB-nanofibras viables post-inmovilización y durante su almacenamiento, de manera comparativa con la liofilización. Asimismo, evaluar su inocuidad por administración intravaginal (i.va) en modelo experimental murino.

Las BLVB se inmovilizaron con bioprotectores (leche descremada-lactosa y glicerol) y almacenaron en envases libre de oxígeno. *L. rhamnosus* CRL1332 se cuantificó pre y post proceso y en almacenamiento por métodos estándar en todas las condiciones. La inocuidad se evaluó en ratones hembras BALB/c (7 semanas, estrogenizados), inoculando diariamente las nanofibras (N) i.va. con y sin lactobacilos por 7 días. Se tomaron muestras de lavados vaginales (l.v.) y se sacrificaron los animales en el día 7 para extirpar vagina. En l.v. y cortes histológicos (teñidos con Giemsa y Hematoxilina-Eosina, respectivamente) se evaluaron modificaciones celulares y estructurales de vagina. Los microorganismos cultivables se cuantificaron en l.v. antes y después de la inoculación en medio de cultivo selectivo agarizado. Se aplicó también microscopía electrónica de barrido para evaluar la ultraestructura de vagina y presencia de microorganismos.

L. rhamnosus CRL1332 se mantuvo viable en nanofibras en 1x10⁸ UFC/g (similar a liofilizado) almacenadas a 4°C en envases sin oxígeno y sin bioprotectores hasta 360 días. La administración de *L. rhamnosus* CRL1332 inmovilizados en nanofibras no modificó la microbiota vaginal murina, incrementó los lactobacilos cultivables, y no produjo respuesta inflamatoria o efectos adversos a nivel citológico e histológico. Se observaron bacilos en la superficie de las células epiteliales vaginales sin cambios en la ultraestructura en microscopio electrónico de barrido.

Los resultados muestran un sistema novedoso de nanodelivery de *L. rhamnosus* CRL1332 inmovilizado en nanofibras, con larga vida útil almacenadas a bajas temperaturas. La combinación lactobacilo+nanofibras-PVA es seguro e inocuo para su inclusión en productos probióticos de aplicación vaginal.

6-4-36

2'-HIDROXILCHALCONAS COMO INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA B.

Kamecki, F1; Knez, D2; Carvalho, D 3; Marcucci, C1; Rademacher, M1; Abin-Carriquiry, JA 3; Colettis, N1; Marder, M1.

1Universidad de Buenos Aires. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Instituto de Química y Fisicoquímica Biológicas Prof. Dr. Alejandro C. Paladini (IQUIFIB). Facultad de Farmacia y Bioquímica. Junín 956, Buenos Aires, Argentina. fkamecki@docente.ffyb.uba.ar. 2Universidad de Liubliana, Facultad de Farmacia, Aškerčeva 7, 1000 Liubliana, Eslovenia.

3Departamento de Neuroquímica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, 11600 Montevideo. fabiolakamecki@hotmail.com

Las monoamino oxidasas (MAOs) son flavoproteínas situadas en la membrana mitocondrial externa. Existen dos tipos: MAO A y MAO B, involucradas en el metabolismo de serotonina y dopamina, respectivamente. Los inhibidores de MAOs (IMAOs) tienen amplio uso en la clínica. Los IMAO A se utilizan para tratar la depresión, mientras que los IMAO B se usan en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (EN). Una de las desventajas de los fármacos IMAO radica en que son del tipo irreversible, conduciendo a efectos adversos.

Las chalconas son compuestos simples pertenecientes a la familia de los flavonoides. La evidencia sugiere que el consumo de flavonoides se asocia con la disminución de la incidencia de EN. Así también, se han descripto a las chalconas como potentes y reversibles IMAO B.

El objetivo del presente estudio fue sintetizar una serie de derivados simples de 2'-hidroxichalconas, evaluar su capacidad para inhibir hMAO A y B (ensayo fluorimétrico con Amplex red), realizar estudios de relación estructura-actividad (REA) y de modelado molecular (docking). Se identificaron a todas las 2'-hidroxichalconas como inhibidores de hMAO B potentes (rango IC50: 0.03-73 µM), selectivos (no activos sobre hMAO A) y reversibles (reversión de 75-90%).

Tanto la REA como el docking sugieren que las sustituciones en el anillo A son importantes en la inhibición de la MAO B. Un OH en el C2', OCH3 en el C4' o Cl en el C5' conducen a valores de IC50 del orden nanomolar, así como a puntos de anclajes en la enzima. Por otro lado, en el anillo B, la sustitución en el C3 resulta favorecida en el anclaje a la enzima con respecto al C4.

A su vez, la administración sistémica de los derivados más activos en ratones mostró una inhibición significativa de la MAO B presente en homogenatos de cerebro de estos ratones. Esto sugiere la posibilidad de estos compuestos de atravesar la barrera hematoencefálica.

En conclusión, las chalconas son herramientas promisorias para el tratamiento de EN.

7-1-11

EFFECTOS ANTIESPASMÓDICOS Y ANSIOLÍTICOS DE DOS ESPECIES DE HEDYOSMUN ORIGINARIAS DE ECUADOR

Nubia Guzmán, , Alicia E Consolini, María I. Ragone

Cátedra de Farmacología I y II, Farmacia, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas,

Universidad Nacional de La Plata. 47 y 115, La Plata, CP: 1900, Buenos Aires. Conicet mariainesragone@hotmail.com

Hedyosmum Hedyosmum goudotianum (Hg) y Hedyosmum translucidum (Ht), especies medicinales nativas de Ecuador, son utilizadas popularmente como antiespasmódicas, antiinflamatorias y sedantes. Sin embargo, son escasos los estudios científicos que avalan estos usos. El objetivo actual fue estudiar los efectos antiespasmódicos y ansiolíticos de Hg y Ht. Para evaluar la actividad antiespasmódica, se preparó una tintura (T) al 20% (p/v) de sus hojas. Intestinos aislados de rata fueron montaron en cubas con solución Tyrode a 37°C y aireadas. Se realizaron curvas concentración-respuesta (CCR) de carbacol (Cbh) y de Ca²⁺ en medio de alto K⁺, en ausencia y presencia de únicas y crecientes concentraciones de T. Para el estudio de la actividad central se realizó la infusión (W) de las hojas al 5% (p/v). Los ratones fueron inyectados por vía i.p con: solución salina (SF), 0.3 mg/kg diazepam (Dzp, control positivo), 25 mg/kg HtW o 25 mg/kg HgW. Los efectos ansiolíticos fueron evaluados mediante el test de laberinto en cruz elevado (LCE). Se midió el tiempo de permanencia en las ramas abiertas (tRA) y cerradas (tRC) y el número de entradas a ellas (nRA y nRC respectivamente) cada 5 min por 120 min totales. HgT y HtT inhibieron no competitivamente la CCR-Cbh con CI50 de 3.37±0.74 y CI25 de 3.15±0.86 mg /ml respectivamente (n=6-6). Además, se comportaron como antagonistas no competitivos en la CCR-Ca²⁺ con CI50 de 0.27±0.14 mg/ml para HgT y 0.77±0.70 mg/ml para HtT (n=6-6). Ambas infusiones aumentaron significativamente el tRA a los 120 min en el LCE como Dzp, sin cambios en tRC y nRC. Estos resultados sugieren que: a) Ambas tinturas poseen efecto antiespasmódico intestinal vía un antagonismo no competitivo de la contracción colinérgica y del influjo de Ca²⁺,

b) Las infusiones de Hg y Ht mostraron efectos ansiolíticos en el LCE a las dosis ensayadas. Nuestros resultados validan los usos populares como antiespasmódicas y ansiolíticas de ambas especies. PPID-X046-UNLP.

7-2-54

BENZNIDAZOL VEHICULIZADO EN SISTEMAS PORTADORES POLIMÉRICOS MULTIPARTICULADOS EXHIBE MAYOR EFICACIA EN DOSIS BAJAS Y SEGURIDAD MEJORADA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EXPERIMENTAL

García M1,2, Eberhardt N3,4, Sanmarco L3,4, Ponce N3,4, Jimenez-Kairuz A1,2, Aoki P3,4

1Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Ciudad Universitaria, X5000HUA, Córdoba, Argentina. mgarcia@unc.edu.ar

2Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET. Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA)-CONICET-UNC. Córdoba, Argentina.

3Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Bioquímica Clínica. Ciudad Universitaria, X5000HUA, Córdoba, Argentina.

4Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET. Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI)-CONICET-UNC. Córdoba, Argentina.

Benznidazol (BZ) es un fármaco de primera línea para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, pero su uso para tratar esta infección presenta varias desventajas: alta frecuencia de administración, tratamiento a largo plazo y efectos secundarios, que afectan negativamente el éxito terapéutico. El objetivo de este trabajo fue evaluar la farmacocinética (PK) preclínica y la eficacia y seguridad de sistemas portadores multiparticulados (MDDS) cargados con BZ (BZ-MDDS) en un modelo murino de infección con *Trypanosoma cruzi*. La evaluación PK en ratones no infectados indicó que la administración oral de BZ-MDDS evitó picos altos de niveles plasmáticos de BZ, mantuvo su concentración plasmática durante un período de tiempo más prolongado y mejoró su biodisponibilidad en comparación con el tratamiento estándar (BZ libre a 100 mg/kg/día). Para evaluar su eficacia y seguridad, se infectaron ratones y se trataron oralmente con BZ libre o BZ-MDDS en diferentes esquemas de tratamiento: dosis de 50 y 100 mg/kg/día administrado diariamente o de forma intermitente a intervalos de 2 o 5 días, a partir de los 15 días posteriores a la infección. En dosis de 100 mg/kg/día y en cualquier esquema de tratamiento, BZ y BZ-MDDS lograron anular la parasitemia, en tanto que en dosis de 50 mg/kg/día la redujeron significativamente, en comparación con los ratones infectados no tratados (INT). Las especies reactivas del oxígeno producidas por los leucocitos fueron más altas en los INT y ratones tratados con BZ en dosis de 50 mg/kg/día, en comparación con los tratados con dosis de 100 mg/kg/día, debido a la persistencia de la infección. Los tratamientos con BZ-MDDS redujeron notablemente los marcadores de daño cardíaco y hepático en comparación con los ratones INT y los que recibieron el tratamiento estándar. BZ-MDDS mostró una eficacia mejorada incluso a dosis más bajas y una frecuencia de administración reducida en comparación con BZ libre, a la vez que aumentó la seguridad del tratamiento, al reducir sus efectos adversos, manteniendo su concentración sostenida y evitando picos plasmáticos del BZ. Por lo tanto, BZ-MDDS evidenció mejoras significativas en el tratamiento experimental de la enfermedad de Chagas, mostrando una mayor eficacia en la terapia con bajas dosis de BZ y una seguridad mejorada.

7-3-50

IMPLANTES RECUBIERTOS CON MELATONINA EN OSTEOPOROSIS EXPERIMENTAL EN RATAS ADULTAS OVARIETOMIZADAS: NIVELES SÉRICOS. CORRELACIÓN CON LA RADIOOPACIDAD MEDULAR EN TIBIAS

Rodríguez, A ; Torres, P ; Romero, S ; Benedicto, C ; Salvatierra, C ; Basualdo, M

Cátedra de Farmacología y Terapéutica ; Cátedra de Fisiología ; Cátedra de Radiología : Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Tucumán Av. Benjamín Araoz 800.Tucumán.4000. Email:basualdomm@hotmail.com

La rata ovariectomizada (OVX) es el modelo animal utilizado en estudios sobre osteoporosis por deficiencia de estrógenos y calcio, u osteoporosis posmenopáusica, la cual favorece el debilitamiento de huesos y posteriores fracturas. Los estrógenos mantienen la densidad de los huesos. El calcio se acumula en el tejido óseo y participa en su formación, remodelado, y mineralización. La melatonina, hormona neuroendocrina de actividad osteogénica, es un potencial agente terapéutico en estas patologías y se usa como superficie bioactiva en implantología.

Objetivos: -evaluar cambios de densidad óptica en tibias con implantes con recubrimiento de superficie con melatonina, - determinar variaciones de calcio y estradiol en sangre.

Materiales y Métodos: Se utilizaron ratas Wistar de 6 meses de edad. Se dividieron en 2 grupos: Control (C) y Experimental (E). En ambos grupos se extrajo sangre por punción de la cola. Se analizaron niveles de calcio por método colorimétrico y estradiol por método de quimioluminiscencia. En el grupo E se practicó OVX bilateral. Se colocó implante laminar de titanio en tibia recubierto con melatonina en polvo. En la tibia contralateral se realizó defecto óseo. Se realizó una nueva extracción sanguínea a los 45 días y posterior eutanasia. Las tibias fueron radiografiadas para medir radiopacidad medular con software Image Pro Plus v6.0, y para el análisis estadístico se utilizó Test de Student. Los valores séricos de calcio en ambos grupos no demostraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el nivel de estradiol ($p < 0.0001$). Las densidades ópticas medulares longitudinal y transversal no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p > 0.05$). Se observó un incremento de la densidad o radiopacidad alrededor del implante compatible con regeneración ósea, lo cual nos permite concluir que la melatonina favorece la formación del tejido óseo alrededor del implante.

7-4-05

MÉTODO COMBINADO DE EXTRACCIÓN DE ADN GENÓMICO A PARTIR DE SEMEN BOVINO

Brignone, SG (1,2); Mena CJ (3,4); Ariel Garro (5,6); Chiappello LS (3); Ravetti S (5); Palma SD (2).

- (1) Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Básicas y Aplicadas. UNVM, 5900-Villa María, Cba, Argentina. (2) Departamento de Ciencias Farmacéuticas, UNITEFA, FCQ, UNC, 5000-Córdoba, Argentina. (3) Laboratorio de parasitología y micología, CIBICI, FCQ, UNC- CONICET, 5000-Córdoba, Argentina. (4) Hospital Rawson, 5000-Córdoba, Argentina. (5) Centro de Investigaciones y Transferencia de Villa María (CIT VM) -Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Humanas. UNVM, 5900-Villa María, Cba, Argentina. (6) Centro de Excelencia de Productos y Procesos de la Provincia de Córdoba (CEPROCOR), 5000-Córdoba, Argentina.

Tanto los estudios genómicos como los epigenómicos del ADN espermático constituyen una herramienta fundamental para las investigaciones biológicas, la ingeniería genética y la práctica reproductiva clínica.

La extracción de ADN a partir de semen presenta desafíos únicos (debido a una barrera rica en enlaces disulfuro y una compactación de la cromatina del espermatozoide) en comparación con la extracción de ADN de las células somáticas. La idiosincrasia de estas células haploides hace necesario el uso de métodos no convencionales de extracción de ADN.

El objetivo de este trabajo radicó en combinar un protocolo específico de extracción de ADN de esperma de mamíferos (protocolo original (PO)- Weyrich, A. (2012)) junto a un protocolo basado en columnas comerciales (DNeasy Blood & Tissue Kits - QIAGEN), con la intención de obtener material genético de alta calidad (óptimo rendimiento, pureza aceptable y adecuada integridad del ADN).

Para realizar la extracción se utilizó pajuelas criopreservadas de semen bovino de la empresa ABS Argentina. Todo el proceso se realizó bajo esterilidad.

La muestra de semen fue sometida, en primer lugar, a un proceso de centrifugación, el cual permitió eliminar el fluido seminal. El pellet de células obtenido se lavó con buffer salino (Phosphate-buffered saline-PBS). Posteriormente, las células fueron sometidas a un proceso de lisis, en el cual se utilizaron concentraciones mayores de tritón-X100, ditiotreitól (DTT) y proteinasa K comparadas con las usadas en el PO. La mezcla fue incubada durante una noche a 50°C. Por último, para la purificación y precipitación del ADN se utilizó el Kit QIAGEN. La calidad y concentración del ADN extraído se determinó mediante espectrofotometría con luz UV. Por otro lado, la integridad del ADN fue evaluada a partir de geles de agarosa. Se realizó también reacciones en cadena de la polimerasa (PCR).

En comparación con el PO, los resultados obtenidos a partir del método combinado fueron más prometedores. La concentración de ADN= (PO):112ng/μL-no confiable debido a la presencia de compuestos aromáticos; (método combinado):8,98 ng/μL; relación 260/280 nm= (PO) <1,6; (método combinado) > 1,6.

En conclusión, este método combinado de extracción de ADN puede ser utilizado de forma independiente o como parte de un flujo de trabajo continuo adaptado, ya que permite obtener material genético de adecuada calidad.

7-4-20

DISEÑO Y FORMULACIÓN DE MEDIO DE CULTIVO QUE SIMULA FLUIDO VAGINAL BOVINO (MSFVB). ADAPTACIÓN, CRECIMIENTO Y PROPIEDADES DE BACTERIAS LÁCTICAS AUTÓCTONAS BENÉFICAS (BLAB).

Miranda María, Nader Macías María

Centro de Referencia para Lactobacilos (CERELA)-CONICET-hmiranda@cerela.org.ar

La aplicación de una fórmula veterinaria probiótica en vagina establece contacto con el fluido del tracto, ambiente en que las bacterias se adaptan, permanecen y sobreviven para reestablecer el equilibrio ecológico de la mucosa. El diseño de productos probióticos requiere que las BLAB resistan condiciones in vitro comparables a las del tracto en que se aplicarán, y continúen expresando sus propiedades benéficas (PB). Para ello se formuló un medio de cultivo similar al fluido vaginal bovino, diseñado con ingredientes de secreciones vaginales, para evaluar resistencia, viabilidad y propiedades benéficas de BLAB durante las fases foliculares (FF) y luteales (FL) del ciclo reproductivo. El medio contiene (mg/100ml): fructosa, 0,5; glucosa, 7; albúmina, 130; mucina, 6; caseína, 30 (FF) y 20 (FL); NaCl, 500; KCl, 150; KHPO₄, 1,5; CaCl₂, 10; Na₂HPO₄, 170 y Tween 80 0,1; pH 7,6 (FF) y 6,5 (FL).

11 BLAB de mucosas bovinas con PB se inocularon al 4% (MRS caldo como control), y se incubaron 32 h a 37°C, determinando número de UFC/ml, pH y propiedades probióticas. En MSFVB FL crecieron todas las BLAB, con mayor crecimiento a las 6 h, e incrementos de 1.00x10⁶ a 1.00x10⁸ ufc/ml hasta las 32 h. CRL1702 incrementó de 3.00x10⁶ a 6.00x10⁸ ufc/ml y se mantuvo hasta el final del ensayo, mientras CRL1696 fue el que menos creció. En FF, todas las BLAB crecieron de manera diferente. CRL1702 y CRL1695 de 1.50x10⁶ a 1.00x10¹⁰ a las 24 h, mientras las restantes solo incrementaron 2 U.log. CRL1461 y CRL1696 crecieron a menores niveles. Todas las BLAB disminuyeron el pH en los medios ensayados, y las cepas con mayor descenso de pH fueron CRL1831, CRL1833 y CRL 1421 (pH=3,26; 3,35 y 3,46 y 3,40; 3,56 y 3,66 a las 24 h, respectivamente) tanto en MSFVB FL y FF.

Todas las BLAB cultivadas en MSFVB mantuvieron las PB por las que se seleccionaron. CRL1412, CRL1421, CRL1655 y CRL1831 mantuvieron la producción de H₂O₂. La auto-agregación de CRL1693 en MSFVB FF y FL fue 60% y 85%, respectivamente, mientras CRL 1461 la incrementó (63%) en MSFVB FF, al comparar con la inicial (51%). CRL1693 continuó inhibiendo a *S. aureus*. Las tres cepas EPS+ (CRL1412, CRL1831 y CRL1833) produjeron exopolisacáridos y 1833 incrementó su hidrofobicidad (91%) en MSFVB.

Los resultados obtenidos muestran que las cepas ensayadas se conservan viables y mantienen las PB en un medio que simula el tracto en que se aplicarán, y pueden incluirse en el diseño de fórmulas probióticas veterinarias de aplicación vaginal.

7-5-34

MODULACIÓN DE LOS TRANSPORTADORES DE EFLUJO DE DROGAS POR CANNABIS: IMPLICANCIAS EN LA TERAPIA CONTRA EL CÁNCER

Salazar Sanabria, A*, Roma, M., De Souza. M., Peroni, R.

Universidad de Buenos Aires, CONICET, Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 956, C1113AD, Buenos Aires, Argentina.

Aún no existen inhibidores de los transportadores de drogas de la familia ABC que permitan revertir la resistencia múltiple a quimioterápicos (MDR) que sean selectivos y que posean toxicidad aceptable a nivel clínico. Cada vez más pacientes oncológicos consumen aceite de cannabis (resinas extraídas de Cannabis sp. y diluidas en aceites comestibles) para mitigar la toxicidad de la quimioterapia. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto de varias resinas de Cannabis con diferente proporción de cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) sobre la actividad de los transportadores ABC.

Para ello, primero realizamos, in silico, un meta análisis en la biblioteca de PubMed buscando los parámetros cannabinoides y transportadores ABC. Encontramos 39 estudios que analizaron la interacción de cannabinoides con P-gp (67%), BCRP (23%) y MRP1 (10%) in vitro. Los cannabinoides estudiados fueron CBD, THC, cannabinol, cannabispírol, ácido cannabidiólico, y ácido tetra-hidrocannabinólico. El 51% de los estudios correlacionan CBD con P-gp, BCRP, MRP1, y en el 59% de ellos, CBD mostró efecto inhibitor de los transportadores. A partir de los datos obtenidos, se realizaron ensayos de eflujo de los sustratos de P-gp rodamina 123 (10 uM; R123) y de BCRP Feofórbido A (50 uM; PheA) in vitro en enterocitos (Caco-2) y hepatocitos (Hep-G2) humanos. Se ensayaron concentraciones sub-tóxicas (0.625-10 ug/ml) de 4 resinas de Cannabis de las variedades CBDtherapy (1:3 THC:CBD), JuanitaLL (3:1 THC:CBD), BlackWidow (1:1 THC:CBD) y BlueShark (THC, no CBD), durante 60 min. Se utilizaron los inhibidores verapamilo 100 uM (P-gp) y KO143 20 uM (BCRP) como controles positivos. A su vez, se evaluó el efecto del CBD (3,5-350 ug/ml). A concentraciones similares a las de una dosis de aceite de cannabis, sólo la resina BlueShark redujo significativamente el eflujo de R123 en células HepG2 (0.625, 2.5 y 10 ug/ml; [p<0,05]). No hubo cambios en las concentraciones intracelulares de PheA con ninguna de las resinas. Por su parte, CBD inhibió el eflujo de PheA, pero no de R123, en ambas líneas celulares (175 ug/ml [p<0,01] y 350 ug/ml [p<0,001]).

Nuestros resultados muestran que los aceites de cannabis con alto THC podrían modificar la biodisponibilidad oral de sustratos de P-gp. Por otro lado, concentraciones más elevadas de CBD aislado inhiben BCRP. Por ello, nos proponemos evaluar a futuro si CBD es capaz de revertir la MDR asociada a inducción de BCRP en cáncer de colon.

CANNABINOID MODULATION OF ABC TRANSPORTERS

7-5-60

EXTRACTOS NATURALES INHIBIDORES DE LOS TRANSPORTADORES DE EFLUJO CDR1P Y MDR1P EN CEPAS RESISTENTES DE CANDIDA ALBICANS Y CANDIDA GLABRATA

Gil F. (1), Laiolo J. (1), Bayona B. (2), Ferreira A. (2), Carpinella MC. (1)

1) Instituto de Investigaciones en Recursos Naturales y Sustentabilidad José Sánchez Labrador S.J. (IRNASUS-CONICET), Facultad de Cs Químicas, Universidad Católica de Córdoba, Avenida Armada Argentina 3555. X5016DHC Córdoba, Argentina. 2) Instituto de Microbiología Paulo de Góes, Departamento de Microbiología General, Laboratorio de Bioquímica Microbiana, CCS, Universidad Federal de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil florimargil@gmail.com

Las levaduras del género Candida son reconocidas como una de las principales causas de infección nosocomial en pacientes inmunocomprometidos. Los azoles representan los fármacos de elección para su tratamiento, siendo el fluconazol (Fcz) el principal representante de este grupo de drogas. Sin embargo, el excesivo y prolongado uso de los mismos ha provocado el aumento de los aislamientos de cepas resistentes, no solo a los azoles sino también a múltiples drogas (MDR). Uno de los principales mecanismos de MDR es la sobreexpresión de genes que codifican las proteínas transportadoras Cdr1p y Mdr1p, que expulsan los fármacos antimicóticos disminuyendo así su concentración intracelular. Con el fin de determinar la inhibición del eflujo del Fcz, mediado por las bombas Cdr1p y Mdr1p en cepas resistentes de Candida glabrata y Candida albicans respectivamente, se midió la actividad de 152 extractos etanólicos provenientes de distintas plantas del centro de Argentina a una concentración de 200 µg/ml mediante la técnica de reversión de la resistencia al Fcz en placas de agar Sabouraud. Las cepas ATCC 2001 y ATCC 90028 se utilizaron como controles de sensibilidad y la concentración de Fcz que se usó fue de 250 µg/ml. Quince extractos mostraron ser activos en una de las dos cepas, mientras que cuatro fueron activos en ambas cepas y dos de éstos, obtenidos de Acalypha communis y Solanum atriplicifolium, presentaron mayor actividad al disminuir la Concentración Inhibitoria mínima (MIC) de Fcz ocho veces su valor inicial. La concentración efectiva mínima (MEC) de estos dos extractos fue de 25 µg/ml. En conclusión, los extractos de A. communis y S. atriplicifolium presentaron la mayor actividad para inhibir las bombas de eflujo de las cepas resistentes de Candida, siendo las plantas una gran fuente de compuestos activos, necesarios ante la urgente necesidad de desarrollar nuevos fármacos para inhibir dichas bombas y mejorar así los perfiles de resistencia actuales.

7-5-07

EFFECTO DE EXTRACTO HIDRO-ALCOHÓLICO DE ROMERO (*Rosmarinus officinalis*) SOBRE DUODENO AISLADO DE RATA**Vergara Duveaux, E; Grigorjev, C ; y Brizuela N**Cátedra de Farmacología General. Facultad de Ciencias Médicas U.N.C. Santa Rosa 1085. Córdoba. Argentina
nildabrizuela@gmail.com

Desde tiempos inmemoriales las plantas son usadas como recursos terapéuticos de diferentes maneras: tisanas, compresas e incluso agregadas a las comidas como condimento para mejorar el sabor y para favorecer la digestión. El romero (*Rosmarinus officinalis*) es una planta que pertenece a la familia Lamiaceae originaria del mediterráneo con efectos carminativo, digestivo y antiespasmódico y tiene propiedades coleréticas, colagogas y hepatoprotectoras. Estudios preliminares describieron sus propiedades para relajar el músculo liso gastrointestinal, eliminar posibles espasmos y favorecer las secreciones. En base a estos antecedentes es que buscamos identificar y cuantificar los efectos del extracto hidroalcohólico de *Rosmarinus officinalis* sobre músculo liso del sistema digestivo aislado de rata. Se emplearon ratas hembras vírgenes de la cepa Wistar de entre 3-4 meses de edad. Se usó tintura madre de Romero en solución hidroalcohólica en dilución al 40%, para conocer el efecto de los principios activos sobre el tejido a estudiar. Se siguió el modelo experimental de órgano aislado en el que se busca simular las condiciones fisiológicas del tejido en el organismo. Se extrajo el duodeno del animal sacrificado y se los colocó en el baño de órgano hasta estabilizar su actividad contráctil. Luego se agregó la tintura madre de romero en volúmenes de 90 microlitros. Se registraron las variaciones de contractilidad 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 contra "control" usando el método de T de Student. Podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico de *R. officinalis* al 40%, modifica de manera significativa la amplitud de las contracciones ($p < 0,01$) y en el tono basal de este órgano ($p < 0,05$); sin embargo, no se detectan cambios significativos en la frecuencia de las mismas. Esto coincide con estudios realizados en yeyuno de rata y en íleon de cobaya en los que se observaron efectos del extracto hidroalcohólico de Romero inhibiendo las contracciones espontáneas de dichos órganos y las inducidas con acetilcolina, la histamina y cloruro de bario.

A B C D E F G H I J K L M N Ñ O P Q R S T U V W X Y Z

A B C D E F G H I J K L M N Ñ O P Q R S T U V W X Y Z

A							
Abin-Carriquiry, JA	6-4-36			Allo, MA	1-1-62	4-3-56	
Abramson, DH	4-1-06			Alvarez, L	3-2-30	3-2-31	
Agüero F	2-1-26			Ambrosioni F.	PS-41		
Aguirre M	4-2-49	4-2-64		André-Barrès C.,	S2-3		
Aiassa V.	2-1-40			Aoki P	7-2-54		
Aimaretto C	2-1-08			Aon A J	5-1-28		
Alaniz, LD	5-1-61			Ariel Garro	7-4-05		
Albani C,	2-1-44			Arismendi Sosa A	2-1-63		
Albarellós, G.	2-2-15			Athanassopoulos C.M	S2-3		
Allemandi D.	6-2-10						
B							
Bach HG,	PS-22			Bertera, F	4-3-56		
Balcarce P,	1-2-39			Bilbao R,	1-2-39		
Baldaccini B	2-1-09			Biondi R	S4-3		
Balerio G N	5-1-28	5-1-45	5-1-46	Bollati-Fogolín M	S3-4		
Baltas M.,	S2-3			Bonazzola, P	1-1-19		
Barberis, E.	2-1-43			Bortolazzo GC,	1-2-39		
Barcelona P	PS-57			Brignone, SG	7-4-05		
Barnes, T.	4-2-64			Brizuela N	7-5-07		
Bartolilla A,	2-1-40			Brusco, H.	5-1-46		
Basualdo, M	7-3-50			Bucciarelli A	PS-52		
Bayley M.	1-1-12	1-1-29		Buján, GE	5-1-04		
Bayona B.	7-5-60			Burgueño A	1-2-01	5-1-02	
Belloso W..	S5-1			Bustos P	6-2-27		
Benedicto, C	7-3-50						
C							
Cáceres A R.R	T-16			Castilla, R	1-1-19		
Cáceres Guido P.,	4-1-33			Castro, M.	5-1-42		
Cadena D	6-2-55			Castro, MM	5-1-61		
Caltana, L.	5-1-46			Cavasotto C	S5-3		
Camacho, N.	2-1-43			Chantada, G 1,2,	4-1-06		
Campos Valadares M.	S3-2			Cherjovsky M	2-1-09		
Cancela, MB	4-1-06			Chiappelo LS	7-4-05		
Canero E M	5-1-28	5-1-45	5-1-46	Chiappetta D.	1-1-62	4-3-56	
Canton C	3-2-30	3-2-31		Clemente C.	6-2-10		
Canton L	3-2-30	3-2-31		Cobo J	6-2-59		
Carballo, M	3-1-32			Colareda G.	1-1-12	1-1-13	
Cardozo, C	PS-03			Colettis N,	PS-22	6-4-36	
Carpinella MC.	6-2-59	7-5-60	S2-1	Coll, R.	T-48		
Carranza, A	4-3-56			Consolini A.E.	1-1-12	1-1-13	1-1-29
Carvalho, D	6-4-36				7-1-11		
Casós Vásquez K	4-3-14			Cornaló B. L.,	4-1-33		

D							
Davio C	4-2-49			Di Girolamo, G	1-1-19		
De Gregorio P.R.	6-3-18			Di Siervi N	4-2-49		
De Souza, M.	3-1-32	4-2-49	7-5-34	Dip M.	4-2-35	4-1-38	
de Yaniz MG	2-1-09			Domínguez, P	3-2-30	3-2-31	
Del Mauro J.1,	1-1-62			Donato M.	3-2-30	3-2-31	
Di Biase Nicolás	PS-52						
E							
Eberhardt N	7-2-54						
Echeverría, S	PS-03						
Elisondo M	2-1-44						
Enriz DR.	6-2-59						
Errecalde C	3-1-21	3-1-23	3-1-24				
	3-1-25						
Errecalde ME	3-1-24						
F							
Fabbri J,	2-1-44			Ferrini L	4-2-49		
Farcy, N	1-1-19			Formica M	PS-57		
Farias C	3-2-31			Fortuny V	2-1-09		
Fernández, RA	5-1-61			Francis, JH 6,	4-1-06		
Ferreira A.	7-5-60			Fuchs A. G	2-1-26		
G							
Gago G.	S4-4			Gole M.	4-2-35	4-1-38	
García M	6-2-55	7-2-54		Gomez N	4-2-49		
García-Bustos M. F.	PS-41			González Correas A.,	4-1-33		
Garipar, R	4-1-06			González Murano, M.	1-2-01	5-1-02	
Gatti G	6-2-55			González V	4-1-38		
Gauna, M.	PS-03			Gorzalczany, S	4-3-56		
Gay, C	PS-03			Grellier P.,	S2-3		
Gelpi R.	1-1-62			Grigorjev, C	7-5-07		
Genaro AM	1-2-01	1-2-37	5-1-02	Guelman, LR	5-1-04		
	5-1-42	5-1-47		Guijas C	4-2-49		
Gil F.	7-5-60			Gutierrez,C	1-1-19		
				Guzmán,N	7-1-11		
H							
Halac E.	4-2-35	4-1-38					
Hergert L.	6-2-10						
Höcht C.1.	1-1-62	4-3-56					
Hortelano S.	C-3						

I							
Imventarza O	4-1-33	4-1-38	4-2-35				
Inda A.	6-2-10	6-2-27					
J							
Javulia MA,	1-2-39						
Jimenez-Kairuz A	7-2-54	PS-41					
Joray M	PS-57	S2-2					
Juárez Valdez Al	2-1-26						
Juárez, Y.	1-2-01						
K							
Kamecki F,	PS-22	6-4-36					
Katsicas M. M	4-1-33						
Knez D,	PS-22	6-4-36					
L							
Lagomarsino E.,	4-1-33			Lissarrague S	2-1-09		
Laiolo J.	6-2-59	7-5-60		Longhi M,	2-1-40	6-2-55	
Lallee A	2-1-09			Lopez L	2-1-44		
Lanusse, C	3-2-30	3-2-31		López Simón NB	2-1-63		
Liboa R	3-1-24			Luders C	3-1-21	3-1-23	3-1-24
Licciardone N	4-1-38			Lüders C	3-1-25		
Linares LM,	1-2-39			Luna J	PS-57		
M							
Maggini J	S5-3			Mena CJ	7-4-05		
Maglioco A	2-1-26			Menendez C.,	S2-3		
Maldonado C	3-1-58			Menite, N	5-1-42		
Mancini M	3-1-21			Messina MJ	3-1-23	3-1-24	3-1-25
Manzanelli F.	6-2-10			Meza V	4-1-38		
Marchesi A.	PS-17			Minetto J	4-1-38		
Marcone P.	1-2-01	5-1-02		Miranda M	7-4-20		
Marcone, M.	1-2-37			Molina M.,	4-1-33		
Marcucci C,	PS-22	6-4-36		Molina, SJ	5-1-04		
Marder M	PS-22	6-4-36		Monteverde M.,	4-1-33		
Martín S	6-2-55			Moreno L	3-2-30	3-2-31	
Martinez, AL	4-1-06			Moreno S.	2-1-26		
Martinitto R.	4-2-35			Morettón M.	1-1-62	4-3-56	
Matera S.I,	1-1-12			Morilla MJ	S3-5		
May M	4-2-49			Moroni, A D	5-1-47	5-1-61	
Melana Colavita J	4-2-49	4-2-64		Mouray E.,	S2-3		
Melcon, M.	5-1-42						

N							
Nader-Macías M.E.F.	6-3-18	7-4-20	PS-17				
O							
Olea, G.	4-2-64						
Olivera M	3-1-58	6-1-53					
Ortega G	6-2-27						
Ortega MG	S2-4						
Oudin V,	1-2-39						
P							
Palma SD	C-1	2-1-43	7-4-05	Pepe D.,	S2-3		
	PS-57			Perez, V.	5-1-45	5-1-46	
Palumbo, M.	5-1-42	5-1-47	5-1-61	Peroni, R.	3-1-32	7-5-34	
Papaioannou D.,	S2-3			Peyronel E	6-1-53		
Parola L,	1-1-62	4-3-56		Polizio A.	1-1-62	4-3-56	
Passini, S	2-2-15			Ponce N	7-2-54		
Pavón, R	5-1-42			Ponzo OJ,	1-2-39		
Paz M	PS-57			Portillo, M.	S1-3		
Pedrón VT	5-1-28	5-1-46		Prieto G	3-1-21	3-1-23	3-1-24
Penissi A	2-1-63				3-1-25		
Pensel P,	2-1-44			Prochnik A	5-1-02		
Q							
Quinteros DA	6-2-27						
Quiroga, S.,	1-2-01	1-2-37					
R							
Rademacher M	6-4-36	PS-22		Ricco RA,	PS-22		
Ragone M I.	1-1-12	1-1-13	1-1-29	Riva N.,	4-1-33	4-1-38	4-2-35
	4-3-14	7-1-11		Rivero M N	S3-3		
Raimondi K	2-1-08			Robledo S.	6-2-10		
Ravetti S	2-1-08	6-2-10	6-2-27	Rodriguez J	4-2-49	4-2-64	
	7-4-05			Rodríguez, A	7-2-50		
Real, J.	2-1-43			Roma, M.	3-1-32		
Rebuelto M	S3-1			Romero, S	7-3-50	7-5-34	
Reijenstein H	4-1-38			Ruiz-Meana M	4-3-14		
Reyes Toso CF	1-2-39						

S							
Salazar Sanabria, A.	3-1-32	7-5-34		Serra, HA	5-1-04		
Salgueiro, J	S1-2			Serradell M	C-2		
Salvador M. V.,	4-1-33			Sgroi, M	4-1-06		
Salvatierra, C	7-3-50			Signorini, M	3-2-31		
Sampor, C	4-1-06			Silva J.A	6-3-18	T -65	
Sanchez Bruni S	2-1-09	2-1-43		Simonetta S	S4-2		
Sanchez M	PS-57	6-1-53		Simonovich V.	S5-2		
Sanmarco L	7-2-54			Sobre Casas B	3-1-24		
Santander Plantamura Y.1	1-1-62			Soria G	S4-1		
Santander, Y	4-3-56			Soriano, D.	5-1-46		
Savransky A., .	4-1-33			Sparo M	2-1-09		
Scacchi Bernasconi PA,	1-2-39			Staciuk R.,	4-1-33		
Schaiquevich P	4-1-06	4-1-33	4-2-35	Suarez A,	3-1-58		
.	4-1-38			Subirada P	PS-57		
Schofs L	2-1-09			Serra, HA	5-1-04		
T							
Taira C.	1-1-62	4-3-56					
Tenembaum S.,	4-1-33						
Todaro J	4-2-49						
Torres, P	7-3-50						
Toumpa D.,	S2-3						
Trezeguet Renatti G	4-1-38	4-2-35					
Tsirogianni A.,	S2-3						
U							
Uberman P	6-2-55						
Urzúa N	3-1-21	3-1-23	3-1-24				
	3-1-25						
V							
Valacco M. P.	2-1-26						
Varani A P	5-1-28	5-1-46					
Vazquez M	3-1-58						
Vega AE	2-1-63						
Vergara Duveaux, V	7-5-07						
Vidal, Agustina;	1-2-37						
Villa Echegoyen, C	1-1-19						
Vitale, DL	5-1-61						

W								
Wagner ML	PS-22							
Wald MR	5-1-02	1-2-37						
Winter,U	4-1-06							
Y								
Yaneff A	4-2-49							
Z								
Zoppi A	2-1-40							
Zubillaga Marcela	S1-1							
Zubizarreta P	4-1-33							
Zuccarella V,	1-2-39							
Zugbi S	4-1-06	T-51						