



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

**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 $\alpha$ -hydroxi-5 $\alpha$ -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 dietilestilol. 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 $\beta$ -HSD y 20 $\alpha$ -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  $\mu$ 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.