

medicina

BUENOS AIRES VOL. 73 Supl. III - 2013



medicina

BUENOS AIRES, VOL. 73 (Supl. III) - 2013

COMITÉ DE REDACCIÓN

Héctor O. Alonso
Juan Antonio Barcat
Damasia Becú Villalobos
María Marta E. Bracco
Eduardo L. De Vito
Samuel Finkielman
Guillermo Jaim Etcheverry
Isabel N. Kantor
Basilio A. Kotsias
Daniel A. Manigot
Jorge A. Manni
Rodolfo S. Martin
Guillermo D. Mazzolini
Isabel N. P. Miceli
Christiane Dosne Pasqualini
Rodolfo C. Puche
Viviana Ritacco
Guillermo B. Semeniuk

La tapa (ver p 7)
Adriana Leibovich
Paso del tiempo, 1996

ISSN 0025.7680

**LVIII REUNIÓN CIENTÍFICA ANUAL
Sociedad Argentina de Investigación Clínica**

**REUNIÓN CIENTÍFICA ANUAL 2013
Sociedad Argentina de Fisiología**

**XLV REUNIÓN CIENTÍFICA ANUAL
Sociedad Argentina de Farmacología Experimental**

20-23 de noviembre de 2013
Hotel 13 de Julio – Mar del Plata

8	Programa Resumido
15	Discurso del Presidente de SAIC
17	Discurso de la Presidenta de SAFE
18	Discurso de la Presidenta de SAFIS
21	Conferencias, Simposios y Premios
91	Resúmenes de las Comunicaciones
301	Índice de autores

La utilización de combinaciones de drogas, en dosis metabólicas, es una ocasional solución para revertir un problema crítico en la terapéutica antitumoral como es la resistencia al tratamiento. Previamente demostramos que la combinación del agonista colinérgico carbacol (Carb) con el citostático paclitaxel (Px) potencia el efecto de este último promoviendo la apoptosis en un modelo murino de cáncer de mama. En este trabajo estudiamos la participación de la enzima óxido nítrico sintasa 3 (NOS3) en el efecto citotóxico de Carb+Px en células de adenocarcinoma mamario humano MCF-7. Por Western blot demostramos que estas células expresan las isoformas NOS1 y NOS3. Por el ensayo colorimétrico con el reactivo MTT determinamos que la combinación de Px en una concentración subterapéutica (10^{-9} M) con Carb en concentración subóptima (10^{-11} M) agregados durante 40 h disminuye la proliferación celular a un $65 \pm 19\%$ con respecto al control (100% ; $p < 0,01$) potenciando el efecto del Px ($95,7 \pm 4,2\%$) sin que se observen efectos en las células mamarias normales MCF-10A. El agregado del inhibidor selectivo de NOS3, l134 (10^{-5} M) redujo el efecto producido por la combinación de las drogas sobre la proliferación celular. Al estudiar los niveles de óxido nítrico (NO) medido como nitrito (NO_2^-) con el reactivo de Griess se observó un incremento significativo ($1,33 \pm 0,12 \mu\text{M}$) con respecto al control ($p < 0,05$) al determinarlo después de 20 h de tratamiento con Carb+Px, que se revirtió en presencia de l134. Al finalizar el tratamiento (40 h) se observa una disminución significativa de los niveles de NO ($0,56 \pm 0,03 \mu\text{M}$; control $0,42 \pm 0,08 \mu\text{M}$; $p < 0,05$) que acompaña a la muerte celular observada. Concluimos que la asociación Carb+Px en concentraciones subumbrales potencia la citotoxicidad del Px sobre células tumorales de mama humana MCF-7 por medio de la liberación de NO derivado de la isoforma NOS3.

221. (531) MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD Y EXPRESIÓN DE LA SUBFAMILIA CYP3A EN CORTES LAMINARES DE TEJIDO HEPÁTICO DE RATAS Y BOVINOS

Mate M.; Ballent M.; Lifschitz A.; Larsen K.; Lanusse C.; Virkel G.

Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN)-CONICET, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Buenos Aires.

Numerosos estudios demostraron la utilidad de los cortes laminares de tejido hepático (*tissue slices*) para el estudio de la modulación de la expresión de enzimas pertenecientes al sistema citocromo P450 (CYP). El objetivo del presente trabajo fue estudiar el efecto de la administración de dexametasona (DEX) sobre la expresión y la actividad de CYP3A23 en rata y CYP3A28 en bovino, empleando cortes laminares de tejido hepático de ambas especies. Se prepararon *slices* hepáticos utilizando un microtomo Brendel/Vitron®. Los cortes laminares se incubaron (12 h) en ausencia (controles) y en presencia de DEX $100 \mu\text{M}$ en el medio de cultivo E de Williams y dentro de un incubador dinámico (Vitron®) bajo una atmósfera de O_2/CO_2 (95/5). Se determinó la viabilidad del tejido hepático por histopatología y cuantificando la actividad lactato deshidrogenasa en el medio de cultivo. En *slices* hepáticos de rata, la DEX incrementó significativamente (controles = $1 \pm 0,218$; tratados = $3,59 \pm 0,833$) la expresión genética de CYP3A23 ($p < 0,05$) y la actividad metabólica CYP3A-dependiente (triacetiloleandomicina N-desmetilasa). Sin embargo, en los *slices* hepáticos bovinos el tratamiento con DEX no produjo cambios a nivel de la expresión ni de la actividad de CYP3A28. Estos resultados son un nuevo aporte a la comprensión de las diferencias de especie en la respuesta a un mismo agente modulador de las enzimas involucradas en el metabolismo de xenobióticos.

222. (651) ESTUDIO DEL MECANISMO DE ACCION DEL COMPUESTO PRO-APOPTOTICO TIOSEMICARBAZONA DE LA 4,4'-DIMETOXIBENZOFENONA EN MODELOS DE LEUCEMIA AGUDA HUMANA

Cabrera M.¹; Gomez N.¹; Remes Lenicov F.³; Moglioni A.¹; Shayo C.²; Fernández N.¹; Davio C.¹

Laboratorio de Farmacología de Receptores, Cátedra de Química Medicinal, Facultad de Farmacia y Bioquímica,

Universidad de Buenos Aires¹; Laboratorio de Patología y Farmacología Molecular, Instituto de Biología y Medicina Experimental (IByME)-CONICET²; Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y Sida (INBIRS)-CONICET, Universidad de Buenos Aires³.

El tratamiento de las leucemias agudas humanas continúa siendo un desafío al presente. Resultados previos permitieron identificar al compuesto tiosemicarbazona (TSC) de la 4,4'-dimetoxibenzofenona (T44Bf) como un inductor selectivo de apoptosis en un panel de líneas celulares utilizadas como modelos de leucemia aguda humana (KG1a, HL60, U937 y Jurkat). El presente trabajo tiene como objetivo la identificación de las vías de señalización y el mecanismo de acción involucrado en la actividad pro-apoptótica de T44Bf. Entre los mecanismos de acción descriptos para los compuestos pertenecientes a las TSC se encuentra la inducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la intercalación al ADN. Los resultados obtenidos en ensayos de estrés oxidativo y movilidad electroforética mostraron que la actividad pro-apoptótica de T44Bf no involucra ninguno de estos mecanismos. En ensayos de Western Blot observamos que T44Bf induce la fosforilación de la proteína antiapoptótica Bcl-2 a partir de las 2h de tratamiento y de manera sostenida hasta las 24h. Numerosos trabajos indican una asociación entre la fosforilación de Bcl-2 y el pasaje a través de las distintas fases del ciclo celular. Mediante citometría de flujo observamos un arresto de las células en la fase G2/M luego del tratamiento con T44Bf en las líneas leucémicas ensayadas. Dado el papel de Bcl-2 en el mantenimiento de la integridad mitocondrial evaluamos el potencial de membrana mitocondrial en estos sistemas y observamos una pérdida del mismo a partir de las 3h alcanzando valores de $50 \pm 2\%$ ($p < 0,05$) a las 7h de tratamiento con T44Bf con respecto al control. En conjunto, estos resultados indican que la actividad de T44Bf involucra a la fosforilación de Bcl-2, la pérdida del potencial de membrana mitocondrial y al arresto de las células en la fase G2/M del ciclo celular. El presente trabajo propone al compuesto T44Bf como potencial agente pro-apoptótico para el tratamiento de leucemias agudas humanas.

223. (709) EL RECEPTOR DE GABA-A MUSCULAR DE CAENORHABDITIS ELEGANS (NEMATODA) COMO BLANCO DE AGENTES ANTIHELMÍNTICOS: ESTUDIO A NIVEL MOLECULAR Y COMPORTAMENTAL

Hernando G.; Bouzat C.

Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca (INIBIBB)-CONICET, Universidad Nacional del Sur.

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitorio más abundante en vertebrados e invertebrados. Los receptores de GABA son blancos de agentes ansiolíticos, antiepilépticos, anestésicos, así como de antihelmínticos comúnmente utilizados en la medicina humana y veterinaria. En nematodos, los receptores de GABA tipo A (GABA_AR) se encuentran en músculo e intervienen en su locomoción. El músculo de nematodos posee un receptor inhibitorio sensible a GABA, siendo éste uno de los pocos GABA_ARs musculares existentes en la naturaleza. Antihelmínticos como la piperazina (PZE) producen parálisis flácida del músculo de nematodos por activación de éstos receptores. El nematodo de vida libre, *Caenorhabditis elegans*, es utilizado como un modelo de nematodos parásitos debido a su sencillez y fácil mantenimiento en el laboratorio. Nuestro objetivo es caracterizar al GABA_AR de *C. elegans*, y evaluar el modo de acción de antihelmínticos tanto a nivel molecular como comportamental. Para ello realizamos estudios electrofisiológicos para evaluar la activación por parte del agonista endógeno GABA, la droga muscimol y los antihelmínticos PZE e ivermectina (IVM). Así, detectamos y caracterizamos por primera vez corrientes unitarias de este receptor. Los canales poseen una amplitud media de $\sim 2,5\text{pA}$ ($\sim 100\text{mV}$) y tiempos de duración breves ($\sim 0,3\text{ms}$). También registramos corrientes macroscópicas que muestran diferentes amplitudes dependiendo de la droga activadora ($75\text{-}500\text{pA}$). A nivel comportamental, realizamos ensayos de parálisis sobre placas conteniendo agar con PZE, IVM o PZE más IVM, y monitoreamos el número de gusanos paralizados en el transcurso del tiempo. La mayor parte de gusanos adultos muere

a partir de 45 minutos de exposición a PZE, no así las larvas, demostrando la sensibilidad diferencial a agentes farmacológicos de *C. elegans* entre estados de desarrollo. La ausencia de GA-BA_R en músculo de vertebrado aumenta la importancia de esta caracterización, tanto desde un punto de vista evolutivo así como en el desarrollo de terapias antihelmínticas más selectivas, y a la creación de agentes de mayor eficacia y menos efectos adversos.

224. (767) RENOPROTECCIÓN INDUCIDA POR ERITROPOYETINA EN UN MODELO DE INJURIA RENAL AGUDA ENDOTOXÉMICA: REGULACIÓN DE LA VÍA APOPTÓTICA INTRÍNSECA

Stoyanoff T.¹; Todaro J.¹; Zimmermann M.¹; Teibler G.²; Lombardo D.³; Aguirre M.¹; Brandan N.¹

Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Nordeste¹; Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de Nordeste²; Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires³.

La sepsis es una de principales causas de injuria renal aguda (IRA) en pacientes críticos y se constituye como un predictor independiente de mal pronóstico. La administración de lipopolisacáridos (LPS) en animales de experimentación reproduce muchas de las manifestaciones clínicas de la sepsis, incluida la IRA, que ha sido asociada con disfunción renal y apoptosis. Eritropoyetina (EPO) es una hormona citoprotectiva multifuncional que puede ejercer efectos antiinflamatorios, antioxidantes, angiogénicos y/o antiapoptóticos en numerosos tejidos. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos renoprotectores de EPO, a través de la expresión del receptor de EPO (EPO-R) y de proteínas asociadas a la regulación de la apoptosis mitocondrial, en un modelo de IRA endotoxémica. Ratonos machos Balb/c fueron divididos en cuatro grupos experimentales: Control, LPS (8 mg/kg,ip.), EPO (3000 UI/kg,sc.) y LPS+EPO. Se realizaron determinaciones bioquímicas de función renal, análisis histopatológico, ensayo de TUNEL, inmunohistoquímica y Western blotting de caspasa-3, Bax, Bcl-x_L, EPO-R y Citocromo c a las 24 hs post tratamiento. El grupo LPS+EPO evidenció una mejora significativa tanto de la función renal como de las alteraciones histopatológicas comparadas con el grupo LPS. Los resultados mostraron que la administración de EPO atenuó la apoptosis en células tubulares en concordancia con sobreexpresión de EPO-R, disminución del balance Bax/Bcl-x_L, inhibición de la liberación de Citocromo c al citosol y la activación de caspasa-3. Estos resultados sugieren que EPO ejerce renoprotección en la IRA inducida por LPS, a través de mecanismos antiapoptóticos involucrando la regulación de la vía apoptótica intrínseca y la expresión de EPO-R.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA 1

225. (18) EFECTO DE NANOPARTICULAS DE PLATA SOBRE LEUCOCITOS HUMANOS

Aiassa Martínez I.¹; Quinteros M.¹; Páez P.¹; Dalmasso P.²; Albasa I.¹

Departamento de Farmacia¹; Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba (INFIQC)-CONICET, Departamento de Físicoquímica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba².

Las nanopartículas de plata (NpAg) han demostrado ser eficaces como antimicrobianos, pero es importante considerar su efecto sobre las células del huésped evaluando por ejemplo el daño por estrés oxidativo (EO). La regulación de la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) es particularmente importante en leucocitos polimorfonucleares (PMN) ya que cumplen un rol clave en la defensa del huésped frente a infecciones bacterianas por producción de ERO y especies reactivas del nitrógeno (ERN). Para contrarrestar el efecto del EO, las células aumentan su capacidad antioxidante inhibiendo la generación de radicales libres. Nuestro objetivo es determinar el efecto citotóxico de las NpAg evaluando la alteración del metabolismo oxidativo en PMN humanos. Las

NpAg fueron sintetizadas a partir de la reducción de iones plata por el sobrenadante de células de *Pseudomonas aeruginosa*. Los PMN se obtuvieron de sangre humana y se incubaron a diferentes tiempos y concentraciones de NpAg. Para la cuantificación de ERO se utilizó el método de la reducción del Azul de Nitro Tetrazolio (NBT). Los nitritos se cuantificaron mediante la reacción de Griess. Para la determinación de la actividad superóxido dismutasa (SOD), a cada muestra se le adicionó NBT, metionina, EDTA y riboflavina, se iluminó con luz fluorescente para desencadenar la reacción y se leyó espectrofotométricamente a 595 nm. Luego de 3h de exposición de los PMN a las NpAg la viabilidad fue del 50%. La mayor producción de ERO se observó a tiempo cero y en las muestras más concentradas, disminuyendo con el tiempo y la concentración de NpAg. Se observó una alteración en el estrés nitrosativo de los PMN. En el caso de la SOD, a todas las concentraciones ensayadas, se observó un aumento a la hora de incubación, disminuyendo con el tiempo. Las NpAg estimularon la generación de EO en los PMN que fue eficientemente contrarrestado por su respuesta antioxidante.

226. (106) FARMACOVIGILANCIA DE INMUNOSUPRESORES CALCINEURÍNICOS EN TRASPLANTE RENAL Y HEPÁTICO PEDIÁTRICO

Riva N.¹; Cáceres Guido P.^{1,2}; Rousseau M.²; Dip M.³; Monteverde M.⁴; Imventarza O.⁴; Mato G.²; Schaiquevich P.^{1,5}
Unidad de Farmacocinética Clínica, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"¹; Farmacia, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"²; Servicio de Trasplante Hepático, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"³; Unidad de Trasplante Renal, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"⁴; Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina⁵.

El tratamiento inmunosupresor post-trasplante busca evitar el rechazo agudo y crónico. Es fundamental el control de los eventos adversos para favorecer la aceptación al tratamiento por el paciente y la sobrevida global. El objetivo del trabajo fue desarrollar un programa de farmacovigilancia de inmunosupresores en pacientes pediátricos trasplantados hepáticos y renales del Hospital de Pediatría JP Garrahan. Se evaluaron las reacciones adversas a medicamentos (RAM) de los pacientes trasplantados renales y hepáticos de nuestro hospital tratados con inhibidores calcineurínicos, ciclosporina (Cy) y tacrolimus (FK). Esto se realizó por revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes trasplantados en los años 2010-2011 y análisis prospectivo por farmacovigilancia activa de trasplantados cuyas complicaciones se presentaron en ateneos del Servicio de Trasplante desde marzo de 2011. Las RAM se notificaron a la autoridad sanitaria nacional. Se analizaron un total de 59 pacientes, 28 trasplantados renales y 31 hepáticos. Se notificaron, en ambos trasplantes, 60 RAM a Cy destacándose (número de casos) hipertensión arterial (19) y nefrotoxicidad (6). Asimismo, se registraron 46 RAM a FK, incluyendo hipomagnesemia (25), hipertensión (7) y nefrotoxicidad (5). El 70% y 98% de los eventos adversos a Cy y a FK respectivamente, fueron de severidad moderada o grave. Observamos un número mayor de niñas que desarrollaron hipertensión por tratamiento con FK en ambos trasplantes, respecto de los varones. La tendencia parece evidente si bien no hay una diferencia estadísticamente significativa (p>0.1). Este es el primer proyecto en América Latina que propone y desarrolla el estudio cuali-cuantitativo intensivo de RAM a Cy y FK en trasplante pediátrico renal y hepático. Nuestros resultados se corresponden con los hallados en bibliografía para poblaciones pediátricas, si bien es importante continuar con el estudio a mediano y largo plazo.

227. (342) PREVALENCIA Y PERFIL MICROBIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA

Ferrary T.¹; Calvano M.¹; Quintana M.¹; Armada M.¹; Echalde M.¹; Chapartegui R.¹; Landi M.²; Citera G.²; Orman B.¹
Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires¹; Servicio de Reumatología del Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, Buenos Aires².