

INTEGRACIÓN DE TÉCNICAS ÓMICAS Y ANÁLISIS FUNCIONAL PARA LA IDENTIFICACIÓN DE MOLÉCULAS CLAVES EN EL MECANISMO DE QUIMIORRESISTENCIA EN CÁNCER DE OVARIO

Alarcón-Zapata P^{1,3}, Pérez AJ², Contreras H.¹, Toledo K.¹, Tapia F.³, Tapia K.³, Valenzuela F.³, Nova-Lamperti E.¹, Ormazabal V.³, Zúñiga FA^{1*}.

¹Departamento Bioquímica Clínica e Inmunología. ²Departamento de Análisis Instrumental. Facultad de Farmacia. ³Departamento Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad de Concepción. CHILE

*fzuniga@udec.cl

Introducción: El cáncer de ovario es la quinta causa principal de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial y la segunda causa principal de mortalidad entre todas las neoplasias malignas ginecológicas. Solo entre el 10% y el 20% de los pacientes responden a los agentes antineoplásicos, con una tasa de supervivencia a 10 años de aproximadamente el 15%. Esto se debe en parte a un diagnóstico tardío y al hecho de que el 85% de las pacientes tratadas desarrollan quimiorresistencia. Actualmente, no existen métodos diagnósticos que permitan pronosticar el desarrollo de resistencia al tratamiento quimioterapéutico.

Objetivo: Explorar diferencias metabólicas y proteómicas incluyendo análisis funcional y bloqueo selectivo de moléculas en cáncer de ovario para identificar vías y mecanismos claves en quimiorresistencia.

Método: Se determinó la tasa de inhibición del crecimiento (GR_{50}) frente a los fármacos antineoplásicos carboplatino, cisplatino y doxorubicina en células de cáncer de ovario quimiosensibles y quimiorresistentes. Para el análisis metabolómico, se analizaron extractos celulares mediante UHPLC-HR-QTOF-MS (Compact, Bruker) utilizando columnas hidrofílica (HILIC) e hidrofóbica (C18) con modos de ionización electrospray positivo y negativo. Los datos fueron procesados y analizados con el software Metaboscape (Bruker) y Metaboanalyst para la construcción de modelos de clasificación. El análisis proteómico fue realizado mediante nanoHPLC-MS (TimsTOF Pro, Bruker) y los datos fueron procesados mediante proteoDA para la generación de los modelos de clasificación. Posteriormente, se depletó el glutatión en las células, se enfrentaron a los fármacos y se analizó nuevamente el GR_{50} .

Resultados: Las células quimiosensibles, mostraron un predominio de metabolitos y proteínas relacionadas con el metabolismo glucosídico y aminoacídico, con preferencia por las vías biosintéticas asociadas a la proliferación celular. Por el contrario, las células quimiorresistentes, presentaron metabolitos y proteínas aumentadas relacionadas con una sobrerregulación en la oxidación de ácidos grasos, termogénesis y del glutatión. Notablemente, se observó una marcada diferencia en el metabolismo del glutatión (GSH) entre estas líneas celulares. La inhibición farmacológica del glutatión en las células resistentes generó un cambio significativo en la resistencia a los fármacos antineoplásicos, aumentando la eficacia farmacológica y provocando una transición de una respuesta citostática a una citotóxica.

Conclusión: La integración entre técnicas ÓMICAS, metabolómica y proteómica, incluyendo análisis funcional y bloqueo selectivo de moléculas demostró ser capaz de modificar el grado de resistencia farmacológica en células de cáncer de ovario resistentes a drogas. Esto permite utilizar drogas que permitan ser adyuvantes al tratamiento principal, disminuyendo el nivel de citotoxicidad y aumentando la eficacia farmacológica de la droga principal.

Financiado por ANID Doctorado Nacional Folio 21201654 (PA), Proyecto FONDECYT 1170809 y Fondecip-EQM-170023 (AP), VRID-UDEC 220.072.043-M (FZ), FONDECYT 11190522 (VO).

Modulación de la expresión y actividad de deiodinasa 3 por triyodotironina en células de trofoblasto.

Benavides F., Jara E., Roble K., **Guzman-Gutiérrez E.**

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

fbenavides2016@udec.cl

Introducción: Las Hormonas tiroideas son fundamentales en el desarrollo placentario y fetal, siendo transportadas hacia el feto, a través de la placenta, en donde las células trofoblásticas corresponden a su principal tipo celular. Las hormonas tiroideas de importancia son la tetrayodotironina o tiroxina (T4), que se encuentra en circulación sanguínea, la cual no presenta actividad biológica, por lo que actúa como reservorio hormonal para la hormona biológicamente activa, triyodotironina (T3).

La regulación de los niveles extra e intra celulares de estas hormonas está mediada por selenoenzimas deiodinasas, donde DIO3 es la encargada de la inactivación de las hormonas tiroideas, transformando intracelularmente T4 a rT3. En diversos estudios se observa frecuentemente, sobre expresado en tejidos, en condiciones patológicas, incluyendo diabetes gestacional. En estos casos se presentan altos niveles de T3 maternos, mientras que, en las células del trofoblasto, presenta un aumento de expresión de DIO3, sin embargo, se desconoce si el aumento en los niveles de la expresión y actividad de DIO3, a nivel placentario, son debido a los aumentos totales en el suero materno.

Objetivo: Correlacionar los niveles de hormona tiroidea T3, con la expresión y actividad de la deiodinasa 3 en células de trofoblastos de la línea celular HTR8/Svneo.

Metodología: Para la metodología la línea de trofoblastos HTR8/Svneo, fue incubada a 37°C en concentraciones crecientes de la hormona triyodotironina (0-10nM), y extraída en distintos periodos de tiempos entre 1-48hrs, donde la expresión de DIO3 de mRNA fue medida mediante qPCR y la expresión de proteínas por la técnica de western blot.

Resultados: Los niveles de mRNA y proteína de DIO3 aumentan 2.2 veces significativamente en HTR8/Svneo en presencia de T3 a las 12 horas de incubación, luego se encuentra una reducción significativa de 0.7 veces en presencia de T3 a las 48 horas de incubación.

Conclusión: T3 aumenta la expresión de DIO3 en trofoblastos humanos. Estos resultados son equivalentes a los observados en placenta provenientes de embarazos con Diabetes gestacional, por lo que el aumento de T3 materno, observado en esta condición, podría explicar el aumento de la expresión y actividad de DIO3.

Financiado por FOVI230114.

ESTUDIO PILOTO PARA EXPLORAR RELACIÓN ENTRE EFECTOS ADVERSOS A RISPERIDONA Y METABOLIZADORES LENTOS SEGÚN POLIMORFISMOS GENÉTICOS SELECCIONADOS DE CYP2D6

García-Donoso D.I.^{1,2}, Gómez V^{1,3}, Junker-Silva A. C.³, Perez-Fernandez F², Bahamondez-Canas T.F^{3,4}, Henríquez-Roldán C.⁵, Moya Y.³, Weinstein-Oppenheimer C.R^{1,3,4}

¹ Magíster en Análisis Clínico, Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

² Centro de Salud Mental (CESAM) de Limache, Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota, Chile.

³ Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

⁴ Centro de Investigación, Desarrollo e Innovación de Productos Bioactivos (CInBIO), Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

⁵ Instituto de Estadística, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

INTRODUCCIÓN. Los polimorfismos genéticos de las enzimas de citocromo P450 (CYP) han sido asociados, entre otros, a la variabilidad de respuesta farmacológica a diversos fármacos, incluyendo psicofármacos como risperidona. CYP2D6 es uno de los miembros altamente polimórficos de la familia de CYP450, siendo las variantes *3 (rs35742686), *4(rs3892097), y *6(rs5030655) asociadas con metabolizadores lentos (ML). En Chile, se han realizado estudios de frecuencia de polimorfismos genéticos como biomarcadores farmacogenéticos en la capital y en los pueblos originarios del país. Valparaíso, principal ciudad portuaria de Chile, que recibe inmigrantes de diferentes etnias, nunca ha sido incluido en tales estudios.

OBJETIVO. Estandarizar un método no invasivo para determinar polimorfismos genéticos de CYP2D6 para las variantes *3, *4, y *6, asociadas con ML, para realizar un estudio preeliminar, su frecuencia y luego conducir un ensayo piloto para revisar la relación entre efectos adversos a risperidona y ML.

METODOLOGÍA. El ADN fue aislado mediante kit comerciales y luego sometido a PCR para detectar los polimorfismos de interés. Para las variantes *3 y *6 se usó PCR anidadas de un paso, mientras que para *4 se utilizó una PCR anidada de dos pasos. Los amplicones fueron resueltos en geles de poliacrilamida al 5% para la variante *3 y en geles de agarosa al 2% para las variantes *4 y *6. Para la determinación de efectos adversos a risperidona, se usó la escala: *Udvalg fór kliniske Undersogelser Scale of Side Effects for Psychotropic Drugs* (UKU) que fue aplicada por el clínico.

RESULTADOS. Se encontró que los pacientes con las variantes *3, *4 y *6 tuvieron diferente tipo y mayor número y severidad de reacciones adversos a risperidona.

CONCLUSIÓN. Se requieren estudios con mayor población para confirmar los resultados que sugieren una relación entre los efectos adversos a risperidona y la condición de ML.

Este estudio cumple con los principios éticos de la investigación médica con sujetos humanos de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Farmacia.

Financió: PMI-UVA1402 (Alicia Junker); BIP-UV2019 y PAI77190010 (Tania Bahamondez-Canas).

LA INHIBICIÓN DEL RECEPTOR RAGE MODULA LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y DISMINUYE LA CARGA PARASITARIA EN EXPLANTES DE PLACENTA HUMANA A LA INFECCIÓN POR *Toxoplasma gondii*

Guerrero J., Mendoza C., Seguy F., Liempi A., Gallardo C., Fernández A., Araneda S., Kemmerling U., Castillo C.

Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Introducción: La infección por el parásito protozoario *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) es la zoonosis parasitaria más frecuente en el mundo. La transmisión congénita de la madre infectada al feto puede tener graves consecuencias para la salud fetal, incluidas manifestaciones oftalmológicas y neurológicas. Los factores parasitarios, maternos y placentarios determinan el curso de la infección; para infectar al feto, *T. gondii* debe atravesar la barrera placentaria. La placenta desempeña un papel activo en la respuesta inmunitaria, mediante la secreción de citocinas u otros factores que controlan la infección. La activación de la inmunidad innata placentaria puede ocurrir a través del reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos por receptores de reconocimiento de patrones (PRR), y también mediante el reconocimiento de patrones moleculares asociados a daños. El receptor RAGE es un PRR cuya activación aumenta en varias patologías inflamatorias, incluida la infección por *T. gondii*. Una de las consecuencias de la activación de RAGE es la producción descontrolada de TNF- α , una citocina proinflamatoria que, aunque se secreta para controlar la infección, afecta negativamente a la integridad de la barrera placentaria.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue investigar el papel del receptor RAGE en la respuesta inflamatoria de explantes de placenta humana a la infección por *T. gondii* y evaluar si su inhibición podría mitigar el daño a la barrera placentaria y disminuir la carga parasitaria.

Metodología: Se utilizaron explantes de placenta humana obtenidos de donantes sanas previo consentimiento informado, aprobado por el comité ético institucional. Se investigó el efecto de 1×10^5 taquizoítos de *T. gondii*/mL sobre la activación de RAGE y la expresión de citocinas mediante RT-qPCR, así como la integridad de la barrera placentaria mediante histología convencional. Los explantes se incubaron con el inhibidor FPS-zM1 (100 μ M) durante 1 hora previa infección, y el tiempo de exposición al parásito fue de 2 horas.

Resultados: La infección parasitaria indujo la expresión de mRNA de TNF- α , IL-1 β e IL-8. La inhibición de RAGE redujo significativamente la carga parasitaria y previno el aumento inducido por el parásito tanto de TNF- α como de IL-1 β , y redujo parcialmente el daño de la barrera placentaria.

Conclusiones: Los resultados sugieren que RAGE tiene un papel activo en la secreción de citocinas proinflamatorias y que su inhibición no solo podría ser una estrategia terapéutica potencial para prevenir el daño inducido por la infección en la barrera placentaria, sino también para disminuir la carga parasitaria en los explantes.

Financiamiento: FONDECYT 11220310

INFLUENCIA DE LA VARIANTE GENETICA RS2241766 (ADIPOQ) EN EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL EN MUJERES CHILENAS DE LA CIUDAD DE CONCEPCION

M Lagos-Ceballos^{1,2}, B Ortega-Contreras¹, E Guzmán-Gutiérrez¹

Laboratorio de patologías del embarazo, Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile
Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas, Universidad de Concepción, Concepción, Chile

Introducción: La diabetes gestacional (DMG) es una patología que se induce por una resistencia a la insulina y ausencia de una hiperinsulinemia compensatoria durante el embarazo. Actualmente no cuenta con una patogenia claramente definida, y se relaciona con un aumento en el riesgo a desarrollar malformaciones fetales. Esta patología presenta alteraciones similares a las características de la diabetes tipo 2, debido a esto, el estudio evaluó el polimorfismo rs2241766 (ADIPOQ), un conocido SNP capaz de provocar una predisposición a esta condición mediante una disminución de síntesis de la adiponectina, una citoquina que se encuentra implicada en la homeostasis de la glucosa mediante la regulación de la sensibilidad a la insulina

Objetivo: Determinar el riesgo de desarrollar diabetes mellitus gestacional con el polimorfismo rs2241766 en mujeres chilenas

Método: Se realizó un muestreo por conveniencia en el reclutamiento de las pacientes en CESFAMs de la ciudad de Concepción, Se utilizó como criterio de selección: mujeres mayores de 18 años, nacionalidad chilena y sin antecedentes de diabetes. Se les realizó una extracción sanguínea mediante la cual se obtuvieron muestras de ADN. Se realizó el diagnóstico de DMG mediante una PTGO. Finalmente, se realizó una genotipificación de cada paciente mediante PCR-RLFP en cual se identificó si presentaban el alelo de riesgo (TG/GG) o por el contrario carecía del mismo (TT)

Resultados:

se observa una diferencia significativa entre la glicemia del primer trimestre y la PTGO entre los grupos TNG y DMG. Se decidió realizar una correlación de Pearson para observar el impacto de la presencia de los alelos de riesgo y la alteración de los parámetros clínicos, de esto se obtuvo una correlación entre los alelos de riesgos y la alteración de la glicemia en el tercer trimestre ($r:0.467$, $p:0.033$), además, se apreciaron correlaciones negativas entre la presencia de los alelos de riesgo y la presión sistólica ($r: -0.34$, $p:0.02$), al igual que los niveles de TSH ($r:-359$, $p:0.02$) y los niveles de T3 ($r:0.352$, $p: 0.02$)

Conclusión: Se observa una influencia entre la presencia de los alelos de riesgos y la alteración glucosa durante el tercer trimestre del embarazo, a pesar del impacto que contempla la presencia de estos alelos, la alteración visible de glucosa no parece ser lo suficientemente significativa para el desarrollo de DMG por sí solo

Este estudio cumple con los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos, de acuerdo con la [Declaración de Helsinki](#).

Agradecimientos al proyecto FONDECYT 11170710 por financiar la investigación

METABOLÓMICA BASADA UHPLC-DAD-QTOF REVELA CAMBIOS EN EL METABOLOMA CARDÍACO Y HEPÁTICO DE RATONES ALIMENTADOS CON UNA DIETA ALTA EN GRASAS, RELACIONADOS CON LA INGESTA DE CALAFATE Y UNA DISMINUCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Olivares-Caro L.^{1*}, Nova-Baza D.², Radojkovic C.¹, Romero L.², Duran D.¹, Bustamante L.², Perez A.J.², Mardones C.²

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

² Departamento de Análisis Instrumental, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Chile

*e-mail: liaolivares@udec.cl

Introducción: Los polifenoles son sustancias bioactivas implicadas en la prevención de enfermedades crónicas, como las cardiovasculares. El calafate, endémico de la Patagonia chileno-argentina, tiene un alto contenido en polifenoles.

Objetivo: En el presente estudio, el objetivo fue evaluar el efecto del calafate sobre el metaboloma cardíaco y hepático de ratones alimentados con una dieta alta en grasas y su relación con su protección a nivel cardiovascular.

Método: Se consideraron tres grupos de ratones para este estudio. Un grupo alimentado con una dieta normal (N n=6), un grupo alimentado con una dieta alta en grasas (H n=6), y un tercer grupo alimentado con una dieta alta en grasas suplementada con extracto de Calafate (Hcal n=6) durante tres meses. Los ratones fueron sacrificados y el hígado y corazón fueron obtenidos, e inmediatamente congelados en N₂(l). Las muestras fueron extraídas y analizadas mediante UHPLC-DAD-QTOF utilizando 3 métodos cromatográficos. Los datos fueron procesados con los programas MetaboScape y MetaboAnalyst. Para la anotación/identificación de metabolitos se utilizaron bases de datos de libre acceso (KEEG, HMDB, etc.).

Resultados: El análisis exploratorio PCA mostró una separación de grupos, lo que indicó un efecto del calafate sobre el metaboloma cardíaco y hepático. Se identificaron un total de 46 *features* (metabolitos) significativos (ANOVA p<0,05). En el tejido cardíaco, se observó un aumento de metabolitos, como la inosina, la hipoxantina, la fosforibosil formamidocarboxamida y el ácido hidroxibutírico en el grupo H, relacionados con una alteración del metabolismo de las purinas y un deterioro de la fosforilación oxidativa, los que disminuyeron producto de la ingesta del calafate. Por otra parte, en el tejido hepático el Calafate redujo metabolitos relacionados con estrés oxidativo, peroxidación lipídica y el efecto inflamatorio producido por la dieta rica en grasas.

Conclusión: El calafate reduce el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y aumenta el metabolismo energético favoreciendo la protección cardiovascular.

En este estudio el manejo animal se realizó de acuerdo con la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio" [https://grants.nih.gov/grants/olaw/ Guide-for-the-Care-and-use-of-laboratory-animals.pdf](https://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-Care-and-use-of-laboratory-animals.pdf), accessed on 4 January 2023.

Financiado por Beca Doctorado Nacional [21170812]; FONDECYT [1191276]; FONDECYT 1230625 and FONDEQUIP [EQM 170023].

DESARROLLO DE MÉTODOS DE EXTRACCIÓN DE METABOLITOS DE MEDIANA POLARIDAD A PARTIR DE BIOPSIAS PRESERVADAS EN PARAFINA DE TEJIDO GÁSTRICO PARA METABOLÓMICA NO DIRIGIDA MEDIANTE UHPLC-QTOF.

Ramm M.*^a; Martínez D.^a; Brevis A.^a; Delgado C.^b & Bustamante L.^a

(a) Departamento de Análisis Instrumental, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción. CHILE

(b) Departamento de Especialidades, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. CHILE

[*mramm@udec.cl](mailto:mramm@udec.cl)

Introducción: El cáncer gástrico es uno de los cánceres con mayor mortalidad en Chile, siendo el primero en mortalidad en hombres y tercero en mujeres. El estudio de las alteraciones metabólicas en tejido gástrico tumoral podría contribuir en la comprensión de esta patología, además de apoyar a futuro en técnicas diagnósticas. Para ello es posible recurrir a biopsias preservadas, fijadas en formalina y embebidas en parafina (FFEP), las cuales tienen la ventaja de encontrarse fácilmente disponibles, sin embargo, se prevé la pérdida de una parte del metaboloma.

Objetivo: Desarrollar y evaluar métodos de extracción por solvente para la obtención de metabolitos de mediana polaridad a partir de biopsias congeladas y biopsias FFEP de tejido gástrico para su análisis mediante metabolómica no dirigida por UHPLC-QTOF.

Metodología: Se recolectaron segmentos de tejido gástrico paracanceroso de un paciente sometido a gastrectomía total, los cuales fueron por una parte congelados con N₂ líquido y por otra parte fijados de acuerdo con procedimientos estándar de Anatomía Patológica. Las muestras son homogeneizadas y extraídas con soluciones metanólicas, para luego ser analizadas por UHPLC-QTOF (ESI+ y ESI-). Se procesan los cromatogramas, se alinean las señales y se obtienen sus intensidades además de caracterizar los metabolitos con mayor cambio por efecto de la preservación.

Resultados: Se encontró una disminución en la cantidad de señales totales del cromatograma de la muestra preservada respecto a la congelada, pudiendo mantener hasta un 32.4% de éstas. También hay una pérdida de intensidad de la señal del cromatograma, la que puede estar relacionada a pérdida de parte del metaboloma. En total, entre ambos métodos ESI+ y ESI- es posible detectar cerca de 4300 señales mientras que, en 2860, siendo algunas de ellas atribuidas a contaminación por el proceso de fijación de las biopsias. También se caracterizó la reproducibilidad de estas, encontrando el mejor caso al deparafinizar con Xileno al evaluar la cantidad de señales con CV<25% (1278 al deparafinizar y 948 sin deparafinizar).

Conclusión: Se logró implementar un método de extracción del metaboloma simple para biopsias gástricas preservadas en parafina. Si bien se evidencia la pérdida de parte importante del metaboloma, aún se conservan varios metabolitos que pueden ser de importancia en estudio del cáncer gástrico, por lo que se debe validar el método desarrollado utilizando muestras neoplásicas.

Este estudio cumple con los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos, de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Financiado por proyecto UdeC VRID 2022000683INT y agradecimiento a beca de Doctorado Nacional ANID 21221711.

LOS LACTOBACILLUS VAGINALES EXPRESAN GLUTAMATO DESCARBOXILASA. UN HALLAZGO QUE PODRÍA EXPLICAR EL IMPACTO PSICOLÓGICO DE LAS DISBIOSIS VAGINALES EN MUJERES

-Serrano N., Guerrero J., Magne F., Tapia Cecilia.

Facultad de Medicina Universidad de Chile, Laboratorio Bionet, Santiago Chile.

Introducción:

Las infecciones vulvovaginales son un problema de salud pública con impacto psicológico y social. Los lactobacilos vaginales son clave en la protección vaginal, y su desequilibrio se relaciona con diversas condiciones patológicas. Aunque se sabe que los lactobacilos intestinales producen aminobutírico (GABA) que se asocia con una reducción de la ansiedad y el estrés, su expresión en lactobacilos vaginales no ha sido estudiada previamente.

Objetivos:

Este estudio se enfoca en la expresión del transcrito del gen *gad* en cepas vaginales de *Lactobacillus* spp. Provenientes de mujeres sanas, mediante RT-qPCR

Metodología:

Se diseñaron y evaluaron partidores específicos para *gad* y *gyrB*, se extrajo RNA mensajero de cepas vaginales de lactobacilos, se sintetizó cDNA y se amplificó mediante qPCR. Se estandarizó la técnica con un gradiente de temperatura de *annealing* y se validó mediante electroforesis para confirmar los resultados.

Resultados:

El gen *gad* se expresó en cepas vaginales de *Lactobacillus* spp. y su expresión fue inducida por el estímulo con glutamato. Esto sugiere que los lactobacilos vaginales podrían estar implicados en la producción de GABA, con posibles efectos en la salud mental de mujeres con disbiosis vaginal. *L. iners*, asociado a vaginosis bacteriana, expresó un nivel más bajo de glutamato, aunque el resultado no fue significativo.

Conclusiones:

Este es el primer estudio que evalúa y demuestra la expresión génica de una enzima relacionada con la producción de GABA. Los resultados indican presencia de expresión del gen *gad*, inducida por glutamato, lo que sugiere la posible producción de GABA por lactobacilos vaginales. Esta expresión, varía según la especie de lactobacilo, indicando que algunos tienen un mayor potencial de sintetizar GABA.

Se necesitan estudios fenotípicos para confirmar estos hallazgos y explorar los efectos en la salud mental de las mujeres. Este trabajo sienta las bases para investigaciones futuras sobre la microbiota vaginal y el desarrollo de estrategias de diagnóstico y tratamiento de infecciones vulvovaginales.

Con formato: Fuente: Cursiva

PARTICIPACIÓN DE PROTEÍNAS QUINASAS ACTIVADAS POR MITÓGENOS EN LA REGULACION DE LA EXPRESIÓN Y ACTIVIDAD DE TRANSPORTADORES DE HORMONA TIROIDEA INDUCIDA POR INSULINA EN TROFOBLASTOS HUMANOS.

Roble, K.; Soto, MP.; Benavidez, F.; Guzmán-Gutiérrez, E.

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

Kroble2017@udec.cl

Introducción: El transporte de hormonas tiroideas (HT) garantiza el correcto desarrollo fetal. Antes de las 16 semanas de gestación, el feto depende exclusivamente de la tiroxina materna, y una deficiencia leve afecta el desarrollo neurológico fetal. En literatura se describen 3 familias de THT expresados en tejido placentario: familia de transportadores Monocarboxilatos (MCT), transportadores de Aminoácidos (LAT) y polipéptidos transportadores de Aniones Orgánicos (OATP). Condiciones previas al embarazo como la obesidad, genera una hiperinsulinemia patológica durante el primer trimestre de gestación, donde la insulina regula la expresión de los transportadores de hormonas tiroideas en células de trofoblasto humano (HTR8/SVneo), sin embargo, se desconoce si las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) participan en la regulación por insulina.

Objetivo: El objetivo es evaluar la participación de MAPK sobre la expresión de transportadores de hormona tiroidea inducidos por insulina en la línea celular HTR8/SVneo.

Método: Se realizó Inmunocitoquímica para evaluar la expresión de MCT8, MCT10, LAT1, LAT2, OATP1A2 y OATP4A1 en la línea celular HTR8/SVneo. Se incubaron trofoblastos con insulina e inhibidor de MAPK (PD98059) durante 24 horas para evaluar la expresión de ARN mensajero (ARNm) y proteína mediante la técnica de qPCR y Western-blot respectivamente. Además, se estudió la captación de tiroxina (T4) en trofoblastos mediante la técnica de Sandell-Kolthoff.

Resultados: Se observó la expresión de MCT8, MCT10, LAT1, LAT2, OATP1A2 y OATP4A1 en trofoblastos HTR8/SVneo en ausencia y presencia de insulina. Además, se obtuvo un aumento de la expresión de OATP4A1 en condiciones de hiperinsulinemia ($p < 0,05$) junto con un incremento de la captación de T4 ($p < 0,05$). Finalmente, el aumento de ARNm de OATP4A1 por insulina fue bloqueado en presencia de PD98059 ($p < 0,05$).

Conclusión: El aumento de la expresión del transportador OATP4A1 por insulina en trofoblastos de primer trimestre de gestación, depende de la vía MAPK. Este estudio resulta importante para comprender los efectos en el desarrollo fetal mediadas por insulina y las complicaciones a largo plazo en el recién nacido.