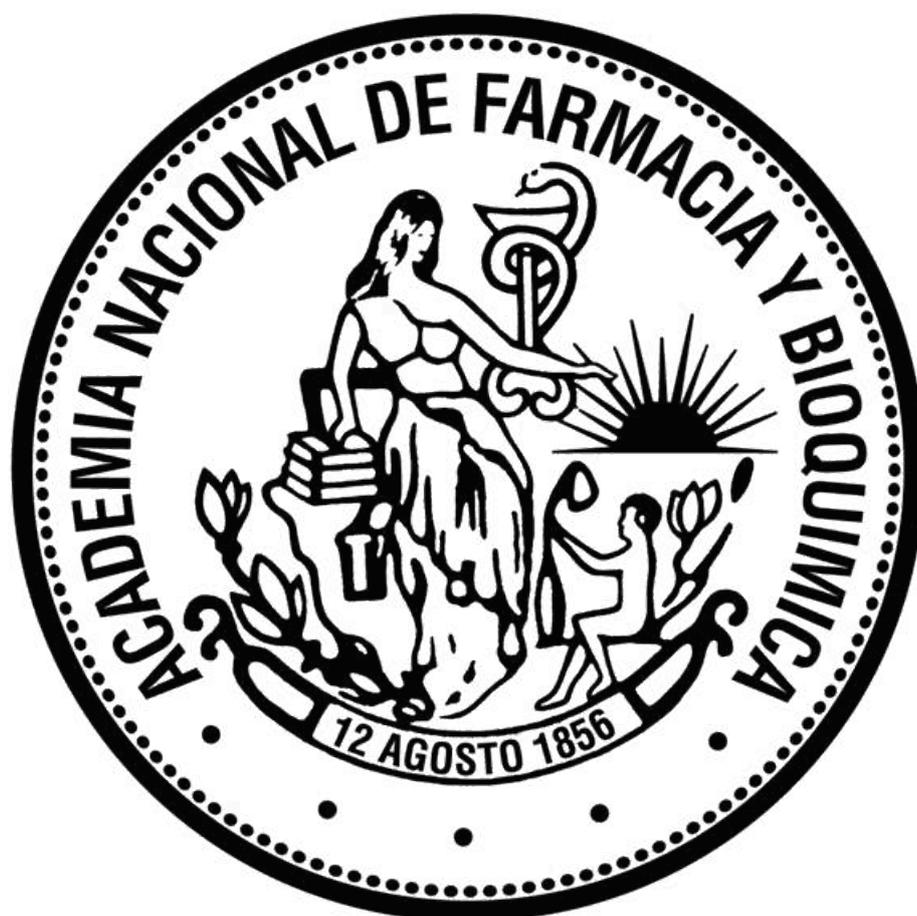


ANALES DE LA ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA



Año 2012 – ISSN
Buenos Aires – Argentina

Las ideas que se exponen en los **ANALES** son de exclusiva responsabilidad de los autores y no re_egan necesariamente la opinión de la **Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica.**

Volumen 155
Nº 1-2
2013



Fundada 1858

COMITÉ DE PUBLICACIÓN
EDITORIAL BOARD

Coordinador:

Acad. Modesto C. Rubio

Miembros:

Acad. Manuel R. Limeres

Acad. Mario A. Los

Acad. Marcelo C. Nacucchio

Acad. María Luz Pita Martín

Acad. Marta Salseduc

Acad. Marcelo Squassini

Editada por la

Academia Nacional
de Farmacia y Bioquímica

Junín 956 - P.P.

Tel./fax: (011) 4964-8213

Buenos Aires

E-mail: acad@ffyb.uba.ar

Dirección Postal:

Junín 956 P.P.

1113 Buenos Aires - Argentina

<http://www.anfyb.com.ar>

La presente edición de
se terminó de imprimir en
Noviembre de 2013

REVISTA
FARMACÉUTICA
REVIEWS

Editada por la

Academia Nacional de Farmacia y
Bioquímica

Personería Jurídica Resol. Nº 1762-30/8/1968

CONSEJO DIRECTIVO 2012-2013

Presidente

Acad. Carlos M. Baratti

Vice-Presidente

Acad. Miguel Ángel Caso

Secretario General

Acad. Gabriel Mato

Prosecretario

Acad. Marta M. Salseduc

Tesorero

Acad. Manuel R. Limeres

Protesorero

Acad. Miguel D' Aquino

Vocales Titulares

Acad. Carlos A. Gotelli

Acad. Juan Pablo F.C. Rossi

Vocales Suplentes

Acad. Otmaro E. Roses

Acad. Modesto C. Rubio

Revisores de Cuentas

Acad. Alfredo A. Hager

Acad. Osvaldo Cascone

Acad. Francisco J. Stefano

ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ACADÉMICOS TITULARES

Acad. María Cristina Añón	Acad. Luis Eduardo Díaz	Acad. Marco Pizzolato
Acad. Carlos M. Baratti	Acad. Carlos H. Gaozza	Acad. Edgardo Poskus
Acad. Mirta J. Biscoglio	Acad. Hector I. Giuliani	Acad. Ruben V. D. Rondina †
Acad. Alberto A. Boveris	Acad. Gabriel O. Gutkind	Acad. Otmaro E. Roses
Acad. Carlos Bregni	Acad. Carlos A. Gotelli	Acad. Juan Pablo F.C. Rossi
Acad. Rodolfo Brenner	Acad. Alfredo A. Hager	Acad. Modesto C. Rubio
Acad. Nestor O. Caffini	Acad. Silvia Hajos	Acad. José Alberto Santomé
Acad. Clyde N. Carducci	Acad. Mario A. Los	Acad. Marta M. Salseduc
Acad. Ricardo A. Caro	Acad. Manuel Limeres	Acad. Alfredo Salibian
Acad. Osvaldo Cascone	Acad. Horacio José Gabriel Mato	Acad. Francisco J.E. Stefano
Acad. Miguel A. Caso	Acad. Marcelo C. Nacucchio	Acad. María Guillermina Volonté
Acad. Miguel D' Aquino	Acad. María Luz Pita Martín de Portela	Acad. Regina L. W. de Wikinski
Acad. Tomás de Paoli		

ACADÉMICOS EMÉRITOS

Acad. Sem M. Albonico	Acad. Hector M. Chechile	Acad. Ronaldo Meda
Acad. Arnaldo L. Bandoni	Acad. Mateo Chekherdemian	Acad. Horacio B. Rodríguez
Acad. Jorge D. Coussio	Acad. Enrique Iovine	Acad. Antonio F. Somaini

ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES

ARGENTINA	Acad. Elsa M. Nadalin	BRASIL
Acad. Anibal G. Amat †	Acad. Jorge O. Nicolini	Acad. Aluísio Pimenta
Acad. Marcelo O. Cabada	Acad. Otto A. Orsingher	Acad. Caio Romero Cavalcanti
Acad. Jorge Errecalde	Acad. Ana Maria Pechen D'Angelo	CHILE
Acad. Oscar H. Fay	Acad. Gabriela Del Valle Perdigón	Acad. Aquiles Arancibia Orrego
Acad. Raul C. Fazio	Acad. Hugo G. Pérez	Acad. Marco A. Montes Guyot
Acad. Aida Pesce de Ruiz Holgado	Acad. Clelia M. Riera	Acad. Rosa I. Morán Gana
Acad. Guillermo R. Lossa	Acad. Daniel O. Sordelli	Acad. Wanda Quilhot Palma
Acad. Ruben H. Manzo	Acad. Marcelo D. Squassini	COLOMBIA
Acad. Modesto P. Montecchia	Acad. Alberto Diaz	Acad. Fleming Martínez Rodríguez
Acad. Aldo D. Mottino		CUBA
	ALEMANIA	Acad. Ricardo Galvis
	Acad. Pablo Steinberg	Acad. Héctor Zayas Bazan y Perdomo

ECUADOR

Acad. Julio F. Araoz
Acad. Eduardo Goetchel

ESPAÑA

Acad. María del Carmen Francés
Causapé
Acad. Tomás Adzet Porredón
Acad. Francisco Zaragoza García
Acad. Eduardo Mariño
Hernández
Acad. Miguel Ylla Catalá Genis
Acad. Antonio Monge Vega

ESTADOS UNIDOS

Acad. Jorge R. Barrio
Acad. Jorge D. Brioini
Acad. Marcel E. Nimni

FRANCIA

Acad. Jean Marc Aïache
Acad. Paul Fleury
Acad. Carlos Soto

ITALIA

Acad. Stefano Govoni

MEXICO

Acad. Pedro Joseph Nathan

PANAMA

Acad. Ceferino Sánchez

PARAGUAY

Acad. Luis H. Berganza

PERU

Acad. Bertha Pareja Pareja
Acad. Fernando Quevedo Ganoza
Acad. José Amiel Pérez

VENEZUELA

Acad. José Luis Andrade

URUGUAY

Acad. Jorge Ares Pons
Acad. Cayetano Cano Marotta
Acad. Cosme de los Santos
Carvallido
Acad. Uberfil Delbene Garate
Acad. Pietro Fagiolino
Acad. Raquel Lombardo de
Bertolaza
Acad. Justo Emilio Menes
Acad. Patrick Moyna
Acad. Anibal Alberto Olmos
Ferreira
Acad. Oscar Polla Bermudez
Acad. Joaquin E. Royer Meicoso

ACADÉMICOS HONORARIOS

ARGENTINA

Acad. Juan Carlos Bagó

BRASIL

Acad. Evaldo de Oliveira

ESPAÑA

Acad. Benito del Castillo García
Acad. María Teresa Miras Portugal
Acad. Federico Mayor Zaragoza

ITALIA

Acad. Rodolfo Paoletti

SUMARIO



ANALES 2012

MEMORIA	5
CONFERENCIAS	
CONFERENCIA DE INCORPORACION	26
Dr. Juan Carlos Bago	
HISTORIA DE LA FARMACOCINÉTICA- Evolución de una ciencia joven	32
Prof. Dr. Jorge O. Errecalde	
PLATAFORMA TECNOLÓGICA DE BAJO COSTO PARA LA EXPRESIÓN Y PURIFICACIÓN DE PROTEÍNAS RECOMBINANTES	35
Dr. Osvaldo Cascone	
GAMMAPATIAS MONOCLONALES : 40 AÑOS DESPUES	39
Dr. Marco A. Pizzolato	
PREMIOS	
PREMIO "ALFREDO J. BANDONI" - FITOQUIMICA	
"Estudio fitoquímico y farmacológico de <i>Urtica circularis</i> , una especie medicinal argentina"	44
Dra. C. Marrassini, Dra. P. G. López, Dra. S. Gorzalczany, Dra. G. Ferraro	
PREMIO "FERNANDO RUSQUELLAS" – MICROBIOLOGIA GENERAL	
"β-Lactamasas en <i>Inquilinus limosus</i> "	48
Bioq. M. Pino, Dr. J. Di Conza.	
PREMIO "FRANCISCO CIGNOLI" – HISTORIA DE LA FARMACIA Y LA BIOQUIMICA	
"Bautismo de fuego de la Profesión Bioquímica-Farmacéutica. Un aporte histórico"	53
Alfredo Lo Balbo	
PREMIO "JULIO J. ROSSIGNOLI" – FISICOQUIMICA	
"Participación de los complejos mitocondriales I y III en el metabolismo del Óxido Nítrico"	56
Farm. Darío E. Iglesias, Bioq. Silvina S. Bombicino y Dra. Laura B. Valdez	

PREMIO “MARIA AMELIA ENERO” – FARMACOLOGIA

“Los receptores nicotínicos α_7 como blanco farmacoterapéutico para recuperar la memoria en algunos tipos de amnesia” 60

MG Blake, MC Krawczyk, MM Boccia

PREMIO “VICENTE COLOBRARO”- ÁREA DE BROMATOLOGÍA Y NUTRICIÓN

“Estudio para establecer criterios de evaluación bromatológicas y nutricional de productos para programas de asistencia alimentaria”. 64

Olivera Carrión M., Giacomino S., Pellegrino N., Lopez L., Greco C., Binaghi J., Rodriguez V.

PREMIO “BENJAMIN BERISSO” – ECOLOGIA

“Actividad natatoria de peces como una herramienta promisorio para las evaluaciones ecotoxicológicas de los ambientes acuáticos” 68

Bettina L Eissa y Natalia A. Ossana

JORNADAS

156º JORNADA CIENTÍFICA 72

“Alimentos Funcionales, Nutrición Y Salud”

SIMPOSIO SECCIÓN CIENCIAS BÁSICAS 85

“El Error En Los Estudios Biomédicos”

SIMPOSIO SECCION CIENCIAS FARMACEUTICAS 95

“Estado Actual y Desafíos de las Terapias Celulares y Medicina Regenerativa”



ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

**MEMORIA
2012**

CONSEJO DIRECTIVO

ASUNCIÓN DE NUEVAS AUTORIDADES

El 26 de abril tuvo lugar la Asamblea Ordinaria convocada para proceder a la elección de los miembros que cesan su mandato, siendo elegidos por un período de dos años: Presidente, Secretario General, Tesorero, un Vocal Titular y un Vocal Suplente y por un año: tres Revisores de Cuentas

El Consejo Directivo quedó constituido de la siguiente manera:

Presidente:	Acad. Carlos M. Baratti
Vicepresidente:	Acad. Miguel Ángel Caso
Secretario General:	Acad. Gabriel Mato
Prosecretario:	Acad. Marta M. Salseduc
Tesorero:	Acad. Manuel R. Limeres
Protesorero:	Acad. Miguel D' Aquino
Vocales Titulares:	Acad. Juan Pablo F.C. Rossi Acad. Carlos A. Gotelli
Vocales Suplentes:	Acad. Otmaro E. Roses Acad. Modesto C. Rubio
Revisores de Cuentas:	Acad. Alfredo A. Hager Acad. Osvaldo Cascone Acad. Francisco Stéfano

El Consejo Directivo realizó durante este período diez (10) reuniones y el Claustro Académico se reunió en ocho (8) oportunidades. La nómina de las Comisiones y la composición de las Secciones figuran como anexos I y II.

NUEVOS ACADEMICOS

CORRESPONDIENTE

En la reunión de Claustro del día 24 de mayo el Dr. Alberto Díaz fue electo como Académico Correspondiente.

HONORARIO

El 24 de mayo el Farmacéutico Juan Carlos Bagó fue electo por el Claustro de esta Academia como Académico Honorario.

ACTOS DE INCORPORACION DE ACADEMICOS

El 22 de marzo se llevó a cabo el acto de incorporación del Académico Titular Osvaldo Cascone. Asimismo, el día 28 de junio se llevó a cabo el acto de incorporación del Académico Titular Marcos Pizzolato.

El 27 de septiembre se incorporó como Académico Correspondiente el Dr. Jorge Errecalde. Finalmente el día 25 de octubre se realizó el acto de incorporación del Farmacéutico Juan Carlos Bagó como Académico Honorario.

Los Académicos ingresantes dictaron una Conferencia de incorporación, según lo especificado en el Estatuto, y se les hizo entrega de la medalla y diploma correspondientes, según el detalle que figura en el anexo III.

ENTREGA DE DIPLOMAS A ACADEMICOS

El jueves 22 de marzo se realizó la entrega del diploma de Académico Titular al Acad. Manuel R. Limeres.

Durante la Reunión de Claustro del día 22 de noviembre se realizó un homenaje a los Sres. Académicos Eméritos Enrique Ióvine y Horacio B. Rodríguez, haciéndoles entrega de un diploma en reconocimiento a su destacada y generosa contribución para el conocimiento de la Historia de nuestra Academia.

“IN MEMORIAM”

Durante este año hubo que lamentar el fallecimiento de los Ex-Presidentes de nuestra Academia: Acad. Juan Claudio Sanahuja, fallecido el 31 de enero y Acad. Eloy L. Mandrile, fallecido el 01 de junio. Asimismo, el día 15 de septiembre falleció el Acad. Emérito Alejandro Paladini.

PREMIOS

En la 156ª Jornada Científica: *“Alimentos Funcionales, Nutrición y Salud”*, realizado el 23 de agosto del corriente año, se hizo entrega del Premio Anual de la 155ª Jornada Científica: *“Fraude Científico”* correspondiente al año 2011.

PREMIO ANUAL 155ª JORNADA CIENTÍFICA

Trabajo: *“La gabapentina, ¿un sorprendente fármaco que previene la enfermedad de Alzheimer?”*

Autores: Dr. Mariano Guillermo Blake, Dra. María del Carmen Krawczyk, Dr. Mariano Martin Boccia

ACCESIT AL PREMIO 155ª JORNADA CIENTÍFICA:

Trabajo: *“Programación fetal de alteraciones en la morfología renal por deficiencia de zinc en ratas”*

Autores: Dr. Gobetto MN, Dr. Juriol LV, Dra. Luciana Veiras, Dra. Secchiari F, Dra. María de los
Ángeles

Costa, Dra. Cristina Teresa Arranz, Dra. Ana Lorena Tomat

PREMIOS 2011

Fueron otorgados los Premios:

“ALFREDO BANDONI” - FITOQUÍMICA

TÍTULO: *“Estudio fitoquímico y farmacológico de U. circularis, una especie medicinal argentina”*

AUTORES: Dra. Carla Marrassini, Dra. Paula G. López, Dra. Susana Gorzalczany, Dra. Graciela Ferraro.

“BENJAMÍN BERISSO” – ECOLOGÍA

TÍTULO: *“Actividad natatoria de peces como una herramienta promisorio para las evaluaciones ecotoxicológicas de los ambientes acuáticos”*

AUTORES: Dra. Bettina L. Eissa,

Dra. Natalia A Ossana.

“FRANCISCO CIGNOLI” - HISTORIA DE LA FARMACIA Y LA BIOQUÍMICA

TÍTULO: *“Bautismo de fuego de la Profesión Bioquímica-Farmacéutica. Un aporte histórico”*

AUTOR: Dr. Alfredo Lo Balbo.

“VICENTE COLOBRARO” – ÁREA DE BROMATOLOGÍA Y NUTRICIÓN

TÍTULO: *“Estudio para establecer criterios de evaluación bromatológica y nutricional de productos para programas de asistencia alimentaria”*

AUTORES: Dra. Margarita Olivera Carrión, Bioq. María Silvia Giacomino, Bioq. Néstor Pellegrino,
Dra.

Laura López, Bioq. Carola Greco, Bioq. Julieta Binaghi, Bioq. Viviana Rodríguez.

“MARÍA AMELIA ENERO” - ÁREA FARMACOLOGÍA

TÍTULO: “Los receptores nicotínicos $\alpha 7$ como blanco farmacéutico para recuperar la memoria en algunos tipos de amnesia”

AUTORES: Dr. Mariano Guillermo Blake, Lic. María del Carmen Krawczyk, Dr. Mariano Martín Boccia.

“AGUSTÍN ROSSIGNOLI” - FISICOQUÍMICA

TÍTULO: “Participación de los complejos mitocondriales I y III en el metabolismo del Oxido Nítrico”.

AUTORES: Farm. Darío Iglesias, Bioq. Silvina Bombicino, Dra. Laura B. Valdéz.

“FERNANDO RUSQUELLAS” - MICROBIOLOGÍA GENERAL

TÍTULO: “ β -Lactamasa en *Inquilinus limosus*”

AUTORES: Bioq. Marylú Pino, Dr. José Di Conza.

“FELIPE MANJÓN” - ÁREA FARMACOTÉCNIA

EL PREMIO SE DECLARÓ DESIERTO.

PREMIO "ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA 2011"

En la Reunión Ordinaria del Claustro de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica, realizada el Jueves 28 de Junio, se decidió por unanimidad otorgarle al Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires, el Premio "ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA 2011"

CONFERENCIAS

DE INCORPORACION COMO ACADEMICOS TITULARES

El 22 de marzo en el Salón de Conferencias “Pbro. Antonio Sáenz”, se incorporó como Académico Titular el Dr. Osvaldo Cascone. Este brindó una conferencia titulada: “Plataforma tecnológica de bajo costo para la expresión y purificación de proteínas recombinantes”. Fue presentado por la señora Académica Mirta Biscoglio. Por su parte, el Acad. Manuel R. Limeres recibió el diploma que lo distingue como Académico Titular.

Igualmente el día 28 de junio, en el Salón de Conferencias “Pbro. Antonio Sáenz”, se incorporó como Académico Titular el Dr. Marco A. Pizzolato quién disertó sobre: “*Gammapatias Monoclonales: 40 años después.*” Fue presentado por la señora Académica Regina Wikinski.

DE INCORPORACION COMO ACADEMICO CORRESPONDIENTE

El día 27 de septiembre, se celebró en el Salón de Conferencias “Pbro. Antonio Sáenz” la incorporación del Dr. Jorge Errecalde como Académico Correspondiente Este brindó una conferencia titulada: “*La Evolución de la Farmacocinética. Historia de una Ciencia Joven*”. Fue presentado por el Académico Titular Francisco Stéfano.

DE INCORPORACION COMO ACADEMICO HONORARIO

El día 25 de octubre se incorporó como Académico Honorario el Farmacéutico Juan Carlos Bagó en el Salón de Conferencias “Pbro. Antonio Sáenz”, el mismo disertó sobre: “*Avance Tecnológico y Desarrollo de Bagó en la Industria Farmacéutica Argentina e Internacional*”. Su presentación como Académico Honorario estuvo a cargo del Académico Titular Mario A. Los.

DISTINCIONES RECIBIDAS

La Municipalidad de Rosario sancionó el Decreto (Nº36.672) declarando al Acad. Correspondiente Oscar H. Fay como “Ciudadano Distinguido en el campo de las Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas”.

El Académico Titular Alfredo Salibián fue distinguido por el Instituto de Limnología “Dr. Raúl A. Ringuelet” debido a los aportes realizados en el campo de la Limnología.

La Fundación René Barón distinguió a REVISTA FARMACEUTICA con el “Premio al Periodismo Científico 2012”. Hizo entrega de esta distinción el Sr. Presidente de la Fundación René Barón Ingeniero Carlos Barón durante el transcurso de la Reunión de Claustro del día 22 de diciembre de 2012.

COLOQUIOS

Durante la Reunión de Claustro del día 26 de julio el Acad. Juan Pablo Rossi presentó el coloquio: “*El juicio de los pares. Los sistemas de evaluación de la comunidad científica 2012*”.

REUNIONES CIENTIFICAS

El 23 de agosto se llevó a cabo las 156ª Jornada Científica titulada “*Alimentos Funcionales, Nutrición y Salud*”, coordinada por las Académicas María Cristina Añón y María Luz Pita Martín de Portela.

(Anexo IV)

Asimismo se realizó el jueves 20 de septiembre por parte de la Sección Ciencias Básicas, la Jornada: “*El error de los Estudios Biomédicos*”, bajo la coordinación del Académico Carlos Gotelli.

(Anexo V)

El 18 de octubre se llevo a cabo el Simposio “*Estado Actual y Desafíos de las Terapias Celulares y Medicina Regenerativa*”. Los coordinadores fueron los Académicos Marcelo C. Nacucchio y Manuel R. Limeres

(Anexo VI)

AUSPICIOS DE LA ACADEMIA A REUNIONES CIENTÍFICAS

Sociedad Argentina de Pediatría: 3º Jornadas Nacionales de Medicina Interna Pediátrica, 2º Jornadas Nacionales de Enfermería en Medicina Interna Pediátrica, 1º Jornadas de Kinesiología en Medicina Interna Pediátrica y las 1º Jornadas de Farmacia Pediátrica Hospitalaria.

Cátedra de Nutrición (FFYB - UBA), por el Instituto Argentino de Educación e Investigación en Nutrición (IAEDIN): ATENEOS CIENTÍFICOS DE NUTRICIÓN

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE): VIII Congreso Argentino de Endocrinología ginecológica y Reproductiva “Un viaje en etapas: despertar, esplendor y plenitud de la mujer” y al VII Encuentro Latinoamericano de Endocrinología Ginecológica y reproductiva.

18º Simposio LACE 2012- Simposio Latinoamericano en Aplicaciones de la Electroforesis Capilar y Tecnología del Microchip en Biotecnología, Biomedicina, Biofarmacia e Industria.

Sociedad Internacional para la Terapia Celular (ISCT). 1st International Society for Cellular Therapy Latin American Regional Meeting.

3er Congreso Internacional sobre terapias Innovadoras con Células Madre.

9no Congreso Internacional de Bioética Personalista.

RELACIONES CON OTRAS ACADEMIAS NACIONALES

- Se mantiene una relación directa, asistiendo a la mayoría de las incorporaciones y actos programados, a los que fue invitada la Academia. En forma especial merece destacarse:
- Asistencia del Vicepresidente de esta Academia Acad. Dr. Miguel A. Caso a la Academia Nacional de Ciencias Económica en la sesión Extraordinaria Privada realizada el día 10 de abril con motivo del ciclo “Academia y Sociedad”. Allí el ingeniero Manuel Solanet, miembro académico de la Academia Nacional de Ingeniería, disertó sobre “*Criterios y políticas para el desarrollo de la red de autopistas*”.
- Asistencia del Vicepresidente de la Academia Acad. Dr. Miguel A. Caso, en representación de la misma, al acto público celebrado por la Academia Nacional de la Historia. La sesión con motivo de la conferencia del académico Dr. Carlos Páez de la Torre sobre el tema “Los rostros de Sarmiento” fue celebrada el 10 de abril.
- Asistencia del Vicepresidente Académico Dr. Miguel A. Caso a la Academia Nacional de Medicina, a la sesión pública extraordinaria con motivo de la asunción de nuevas autoridades, celebrada el 19 de abril.
- Asistencia del Académico Dr. Miguel A. Caso y el Académico Correspondiente Dr. Marcelo Squassini a la entrega del Premio “Ing. Antonio Marín”, Edición 2011 de la Academia Nacional de Ingeniería al Dr. Ing. Raúl Oscar Curadelli. El acto celebrado el 17 de mayo tuvo lugar en la Casa de las Academias Nacionales.
- Asistencia de los Académicos Dr. Miguel A. Caso, Dr. Gabriel Mato y Dr. Marcelo Squassini al acto en conmemoración del 55º Aniversario de la creación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica. El acto tuvo lugar el 23 de mayo.
- Asistencia del Académico Dr. Miguel A. Caso a acto celebrado el 29 de mayo por la Academia Nacional de la Historia, con motivo de la conferencia del Dr. Vladimir Kazakov de la Academia Nacional de Rusia, quién disertó sobre “La Guerra de 1812: Rusia contra Napoleón”.
- Asistencia del Vicepresidente de esta Institución, Académico Dr. Miguel A. Caso y el Académico Dr. Marcelo Squassini a la Sesión Pública de la Academia Nacional de Geografía junto con la Casa de Rusia en Buenos Aires celebrada el 17 (buscar mes), con motivo de la disertación del Dr. Vladimir Zórin, Vice-director del Instituto de Etnología y Antropología de la Academia de Ciencias de Rusia, sobre “Nikolai Miklujo-Maklai. Etnologo y viajero”.
- Asistencia de los Académicos Dr. Carlos M. Baratti, Dr. Miguel D’Aquino y Dr. Luis Díaz al Acto Inaugural de la I Jornada de relatos y experiencias con tecnologías en la enseñanza en la Facultad de Farmacia y Bioquímica “Enseñanza compartida”, realizado el día 14 de agosto.
- Los Académicos de esta Institución, Dr. Carlos M. Baratti, Dr. Miguel A. Caso y el Dr. Alfredo Salibián asistieron al acto convocado por la Academia Nacional de la Historia, con motivo del acto público conmemorativo del Centenario de la Ley Sáenz Peña celebrado el 14 de agosto.
- Asistencia del Vicepresidente de esta Institución, Académico Dr. Miguel A. Caso a la disertación de la Dra. Norma S. de Nudelman, “Ciencia, Arte, Magia y Sociedad”. El acto fue realizado el día 30 de agosto, por la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.
- Asistencia del Presidente de la Institución Académico Dr. Carlos M. Baratti, junto al Vicepresidente Acad. Miguel A. Caso, el Secretario General Acad. Gabriel Mato y el Acad. Limeres al homenaje dispuesto por las Academias Nacionales al general Manuel Belgrano realizado el día 11

- Asistencia del Vicepresidente de esta Academia Acad. Dr. Miguel A. Caso a la Academia Nacional de Medicina a la conferencia 190º Aniversario de dicha Academia. Realizado el 6 de septiembre, con la disertación del Lic. Santiago Kovadloff sobre: *“Sociedad y conocimiento. En la transición del siglo XX al siglo XXI”* .
- Asistencia del Vicepresidente de esta Academia Acad. Dr. Miguel A. Caso a la conferencia del Ing. Juan Alberto Poëy sobre *“Historia del Radar y de la Radionavegación Aérea”*. Realizado por la Academia Nacional de Ciencia de Buenos Aires el día 12 de septiembre.
- Asistencia del Vicepresidente de la Institución Acad. Dr. Miguel A. Caso y del Secretario General Acad. Gabriel Mato al Acto *“ANMAT, 20 años de experiencia para construir futuro”*, llevada a cabo el 3 de octubre en la Academia Nacional de Medicina.
- Asistencia del Vicepresidente de esta Academia Acad. Dr. Miguel A. Caso a la presentación del libro del Dr. Juan Carlos Fustinoni: *“La Alienación en la Ópera”*, realizado el 16 de octubre por la Academia Nacional de Medicina.
- Asistencia del Vicepresidente de esta Academia Acad. Dr. Miguel A. Caso al acto académico de la Academia Nacional de Odontología, realizado el día 13 de diciembre.

RELACIONES CON OTRAS INSTITUCIONES Y PARTICIPACIONES EN CONGRESOS

- Asistencia del Presidente de la Institución, Académico Dr. Carlos M. Baratti; el Vicepresidente Académico Dr. Miguel A. Caso, El Secretario General Académico Dr. Gabriel Mato, el Tesorero Académico Dr. Manuel R. Limeres y el Académico Correspondiente Dr. Marcelo Squassini a la Jornada debate *“La sociedad y el uso responsable de los medicamentos”*. Realizado por la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA), el día 18 de julio.
- Asistencia del Vicepresidente de esta Academia Acad. Dr. Miguel A. Caso a la cena de Camaradería de la Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI), con motivo de su 60º Aniversario. Realizado este el 12 de octubre.
- Asistencia del Vicepresidente de esta Academia Acad. Dr. Miguel A. Caso al acto realizado por Laboratorio Bagó con motivo de la presentación del libro: *“Argentina, un intensa travesía. Dicha presentación fue llevada a cabo el día 13 de diciembre.*
-

PUBLICACIONES

Revista Farmacéutica 154 nº 1 (2012) versión electrónica.

Anales de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica (Año 2011) versión electrónica.

ENTIDADES COOPERADORAS DE LA ACADEMIA

En la Revista Farmacéutica se mencionan las Entidades Cooperadoras que apoyan económicamente a la Academia, permitiendo así su normal funcionamiento. (Se mencionan en el anexo VII).

ACTO DE FIN DE AÑO

El 13 de diciembre tuvo lugar en la sede de nuestra Academia el brindis de Fin de Año.

ANEXO I

COMISIONES 2012

PUBLICACIONES

Acad. Dr. Modesto Rubio (Coordinador), Acad. Manuel R. Limeres, Acad. Mario A. Los, Acad. Marcelo C. Nacucchio, Acad. María Luz Pita Martín, Acad. Marta Salseduc, Acad. Marcelo Squassini

PREMIOS Y DISTINCIONES

Carlos M. Baratti (Coordinador), Clyde N. Carducci, Osvaldo Cascone, Miguel A. Caso, Alfredo A. Hager, Mario Los, Alfredo Salibián

ANEXO II

MIEMBROS PREMIOS Y DISTINCIONES

TITULARES Y SECCIONES

- A) SECCION CIENCIAS BIOQUIMICAS (19 miembros)
- B) SECCION CIENCIAS BASICAS (9 miembros)
- C) SECCION CIENCIAS FARMACEUTICAS (17 miembros)

SECCION A: CIENCIAS BIOQUIMICAS

Acad. María Cristina Añón
Acad. Mirtha Biscoglio
Acad. Rodolfo Brenner
Acad. Néstor O. Caffini
Acad. Osvaldo Cascone
Acad. Héctor I. Giuliani
Acad. Silvia Hajos (Coordinador Alterno)
Acad. Eloy L. Mandrile †
Acad. Ronaldo Meda
Acad. Alejandro C. Paladini †
Acad. María L. Pita Martín de Portela
Acad. Marco Pizzolato
Acad. Edgardo Poskus
Acad. Otmaro E. Roses
Acad. Juan Pablo F.C. Rossi (Coordinador)
Acad. Alfredo Salibian
Acad. José A. Santomé
Acad. Daniel Sordelli
Acad. Regina L.W. de Wikinski

SECCION B: CIENCIAS BASICAS

Acad. Alberto A. Boveris
Acad. Clyde N. Carducci
Acad. Ricardo A. Caro
Acad. Luis E. Díaz
Acad. Tomas De Paoli
Acad. Carlos H. Gaozza
Acad. Carlos A. Gotelli (Coordinador)
Acad. Alfredo A. Hager (Coordinador alternativo)
Acad. Jorge O. Nicolini

SECCION C: CIENCIAS FARMACEUTICAS

Acad. Sem M. Albónico
Acad. Carlos M. Baratti
Acad. Carlos Bregni
Acad. Miguel A. Caso
Acad. Miguel D' Aquino
Acad. Gabriel O. Gutkind
Acad. Manuel R. Limeres
Acad. Mario A. Los
Acad. Horacio J. G. Mato
Acad. Marcelo C. Nacucchio
Acad. Rubén V. D. Rondina
Acad. Modesto C. Rubio
Acad. Marta M. Salseduc (Coordinador alternativo)
Acad. Francisco J. E. Stéfano (Coordinador)
Acad. Marcelo Squassini
Acad. María Guillermina Volonté

MIEMBROS EMERITOS

Acad. Arnaldo L. Bandoni
Acad. Jorge D. Coussio
Acad. Héctor M. Chechile
Acad. Mateo Chekherdemian
Acad. Enrique Ióvine
Acad. Horacio B. Rodríguez
Acad. Alejandro C. Paladini †
Acad. Juan C. Sanahuja †
Acad. Antonio F. Somaini

MIEMBROS CORRESPONDIENTES NACIONALES

Acad. Aníbal G. Amat

Acad. Marcelo Oscar Cabada

Acad. Jorge Oscar Errecalde

Acad. Oscar H. Fay

Acad. Raúl C. Fazio

Acad. Guillermo R. Lossa

Acad. Rubén H. Manzo

Acad. Modesto P. Montecchia

Acad. Aldo Mottino

Acad. Elsa M. Nadalin

Acad. Jorge O. Nicolini

Acad. Otto A. Orsingher

Acad. Ana María Pechen D'Angelo

Acad. Gabriela del Valle Perdigón

Acad. Aída Pesce de Ruiz Holgado

Acad. Hugo G. Pérez

Acad. Maria Luz Pita Martín de Portela

Acad. Clelia M. Riera

Acad. Daniel O. Sordelli

Acad. Marcelo Squassini

Acad. Pablo Steinberg

ANEXO III

Buenos Aires, marzo de 2012.

La ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA tiene el agrado de invitar a usted y familia a la SESION PÚBLICA EXTRAORDINARIA que, con motivo de incorporar como Académicos Titulares al Dr. Osvaldo Cascone y al Acad. Correspondiente Dr. Manuel Limeres celebrará el jueves 22 de marzo, a las 18.00 horas, en su sede Facultad de Farmacia y Bioquímica, Salón de Conferencias “Pbro. Antonio Sáenz”, Junín 956, Buenos Aires.

Saludamos a usted con nuestra más distinguida consideración.

Acad. Gabriel Mato
Secretario General

Acad. Carlos M. Baratti
Presidente

PROGRAMA

Palabras de apertura del acto y entrega de diploma de Académico Titular al Académico Correspondiente Dr. Manuel Limeres, por el Sr. Presidente de la Academia Acad. Dr. Carlos M Baratti.

Presentación del Dr. Osvaldo Cascone a cargo de la Académica Titular Mirtha Biscoglio.

Discurso de incorporación del Señor Académico Osvaldo Cascone quien disertará sobre el tema:

“Plataforma tecnológica de bajo costo para la expresión y purificación de proteínas recombinantes.”

Entrega de medalla y diploma al Académico Titular Osvaldo Cascone por el Sr. Presidente Carlos M. Baratti.

Buenos Aires, mayo de 2012

La ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA tiene el agrado de invitar a usted y familia a la SESION PÚBLICA EXTRAORDINARIA que, con motivo de incorporar como Académico Titular al Dr. Marco A. Pizzolato, celebrará el jueves 28 de Junio de 2012 a las 18.00 horas, en su sede Facultad de Farmacia y Bioquímica, Salón de Conferencias “Pbro. Antonio Sáenz”, Junín 956, Buenos Aires.

Saludamos a usted con nuestra más distinguida consideración.

Acad. Gabriel Mato
Secretario General

Acad. Carlos M. Baratti
Presidente

PROGRAMA

Palabras de apertura del acto por el señor Presidente de la Academia Acad. Carlos M. Baratti.
Presentación del Dr. Marco A. Pizzolato por la señora Académica Titular Dra. Regina Wikinski.
Discurso de incorporación del Señor Académico Marco A. Pizzolato quien disertará sobre el tema: “GAMMAPATIAS MONOCLONALES: 40 AÑOS DESPUÉS.”
Entrega de diploma y medalla al Académico Titular Dr. Marco A. Pizzolato por el señor Presidente de la Academia Acad. Carlos M. Baratti.

Buenos Aires, septiembre de 2012

La ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA tiene el agrado de invitar a usted y familia a la SESION PÚBLICA EXTRAORDINARIA que, con motivo de incorporar como Académico Correspondiente al Dr. Jorge Errecalde, celebrará el jueves 27 de septiembre de 2012 a las 18.00 horas, en su sede Facultad de Farmacia y Bioquímica, Salón de Conferencias "Pbro. Antonio Sáenz", Junín 956, Buenos Aires.

Saludamos a usted con nuestra más distinguida consideración.

Acad. Gabriel Mato

Secretario General

Acad. Carlos M. Baratti

Presidente

PROGRAMA

Palabras de apertura del acto por el señor Presidente de la Academia Acad. Carlos M. Baratti.

Presentación del Dr. Jorge Errecalde por el señor Académico Titular Dr. Francisco Stéfano.

Discurso de incorporación del Dr. Jorge Errecalde quien disertará sobre el tema:

"La Evolución de la Farmacocinética. Historia de una Ciencia Joven".

Entrega de diploma y medalla al Académico Correspondiente Dr. Jorge Errecalde por el señor Presidente de la Academia Acad. Carlos M. Baratti.

Buenos Aires, octubre de 2012

La ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA tiene el agrado de invitar a usted a la SESION PÚBLICA EXTRAORDINARIA que, con motivo de incorporar como Académico Honorario al Dr. Juan Carlos Bagó, celebrará el jueves 25 de octubre de 2012 a las 18.00 horas, en su sede Facultad de Farmacia y Bioquímica, Salón de Conferencias “Pbro. Antonio Sáenz”, Junín 956, Buenos Aires.

Saludamos a usted con nuestra más distinguida consideración.

Acad. Gabriel Mato
Secretario General

Acad. Carlos M. Baratti
Presidente

PROGRAMA

Palabras de apertura del acto por el señor Presidente de la Academia Acad. Carlos M. Baratti.

Presentación del Dr. Juan Carlos Bagó por el señor Académico Titular Dr. Mario A. Los.

Discurso de incorporación del Dr. Juan Carlos Bagó quien disertará sobre el tema:

"Avance Tecnológico y Desarrollo de Bagó en la Industria Farmacéutica Argentina e Internacional".

Entrega de diploma y medalla al Señor Académico Juan Carlos Bagó por el señor Presidente de la Academia Acad. Carlos M. Baratti.

ANEXO IV

ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Sala de Conferencias: “Pbro. Antonio Sáenz

156º JORNADA CIENTÍFICA

“Alimentos Funcionales, Nutrición y Salud”

Coordinadores

Acad. Dra. María Cristina Añón & Acad. Dra. María Luz Pita Martín de Portela

Buenos Aires – ARGENTINA

23 de agosto de 2012

PROGRAMA

10.00 - 12.00: Exhibición de Póster

13:00 - 13:10: Palabras de apertura por el señor Presidente Acad. Carlos M. Baratti.

13:15 - 13:35: Dra. María Cristina Añón: “Conceptos generales sobre alimentos funcionales”

Sesión I: Compuestos bioactivos

Coordinador: Dr. Miguel D’ Áquino

13:35 a 14:00 Dra. Valeria Tironi (CIDCA, UNLP): Péptidos bioactivos con capacidad antioxidante
Caso Amaranto.

14:00 a 14:20 Dra. Ángela Zuleta (UBA). Fibra dietaria y sustancias prebióticas

14:20 a 14:40 Dr. Carlos Marra (INIBIOLP): Las algas, los peces, y los dementes

14:40 a 15:00 Preguntas y discusión.

15:00 a 15:20 Café

Sesión II: Alimentos

Coordinador: Dra. Nora Slobodianik.

15:20 a 15:40: Dra. Patricia Ronayne de Ferrer (UBA). Alimentos infantiles.

15.40 a 16.00 Dra. María Luz Pita Martín (UBA) Alimento para ancianos: aspectos nutricionales

16.00 a 16:20: Ing. Agr. Ricardo Weil. El desarrollo de alimentos funcionales. Un desafío y una oportunidad

16:20 a 16:40: Preguntas y discusión.

16:40 a 17:40: Mesa Redonda sobre aspectos regulatorios

Coordinadora: Dra Margarita Olivera Carrión y Dra. Adriana Scilingo

Ing. Agr. Ricardo Weil (ILSI). La reglamentación: Una oportunidad

Ing. Agr. Mercedes Nimo (COPAL). Alimentos funcionales: el marco normativo

Lic. A. Mosser (ANMAT)

17:40 a 18.00:- Dra. Gabriela Perdigón. Alimentos Funcionales: Impacto sobre el Sistema Inmune

18 h: Entrega de Premio 155º Jornada Científica

ANEXO V

ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Sala de Conferencias: “Pbro. Antonio Sáenz

SIMPOSIO

“El Error en los Estudios Biomédicos”

20 de septiembre de 2012

Buenos Aires – ARGENTINA

PROGRAMA

- 14:00 - 14:20 Palabras de Bienvenida del Sr. Presidente de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica
Dr. Carlos M. Baratti. Introducción al Simposio a cargo del Acad. Titular Luis Díaz.
- 14:20-15:20 VALORACIÓN DEL DESEMPEÑO ANALITICO A TRAVÉS DE LOS ENSAYOS INTERLABORATORIOS”. Prof: Dra. Celia Puglisi
- 15:20 - 16:20 “VARIABILIDAD vs. CONFIABILIDAD en BIOENSAYOS”. Prof: Dr. Roberto Castro
- 16:20 - 16:30 Intervalo
- 16:30 - 17:30 “EL ERROR EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS”. Prof: Dr. Roberto Baistrocchi
- 17:30 - 18:00 Debate, Discusión y Conclusiones
-

ANEXO VI

ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Sala de Conferencias: "Pbro. Antonio Sáenz

SIMPOSIO

"Estado Actual y Desafíos de las Terapias Celulares y Medicina Regenerativa"

Coordinadores:

Acad. Manuel Limeres

Acad. Marcelo C. Nacucchio

18 de octubre de 2012

Buenos Aires – ARGENTINA

PROGRAMA

14:00 hs: Palabras de bienvenida del Sr. Presidente de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica Dr. Carlos Baratti. Introducción al Simposio.

14:10 hs: "*Ingeniería de tejidos y la regeneración del cartilago articular*". Dra. Laura Correa. Laboratorios Craveri

14:30 hs: "Reprogramación celular genética con aplicaciones en medicina regenerativa". Dr. Pablo Argibay. Hospital Italiano de Buenos Aires

14:50 hs: "Trasplante de stem cells de cornea: del laboratorio al paciente". Prof. Dr. Juan Gallo. Universidad Austral

15:10 hs: "*Uso de colágeno como material regenerativo*". Prof. Dr. Raúl Grigera. Universidad Nacional de La Plata

15:30 hs: Intervalo/café

16:00 hs: Mesa Redonda: Aspectos Regulatorios y Bioéticos.

"Investigación y terapias con células madre: aspectos normativos".

Dra. Fabiana Arzuaga. Comisión Asesora en Terapias Celulares y Medicina Regenerativa. Ministerio de Ciencia y Técnica de la Nación.

Dr. Carlos Alberto Sorati – Director INCUCAI (Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante - Argentina)

17:00 hs: Debate, Discusión y Conclusiones

Coordinación: Acad. Marcelo C. Nacucchio. Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica

ANEXO VII

ENTIDADES COOPERADORAS DE LA ACADEMIA

Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI)

Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEME)

Confederación Farmacéutica Argentina (COFA)

Colegio de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Capital Federal

Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires

FUNDACIÓN RENE BARON

Laboratorios ABBOTT S.A

Laboratorios BAGO S.A

Laboratorios BRITANIA S.A

Laboratorio CASASCO S.A

Laboratorio ROEMMERS

Laboratorio ROUX OCEFA

Laboratorios WIENER S.A

Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación Productiva

CONFERENCIA DE INCORPORACION

DR. JUAN CARLOS BAGO

Me siento muy honrado por este reconocimiento que me distingue como Académico Honorario y agradezco a todo el claustro por esta designación, que constituye la máxima distinción para todo profesional universitario.

En este momento, quiero brindarles un recuerdo especial a mis padres, que me formaron en un ámbito de libertad y perseverancia y que hoy, creo que con alegría, estarán mirando y compartiendo este encuentro.

En virtud que para merecer este reconocimiento he sido evaluado por mi trayectoria dentro del campo Farmacéutico y Farmoquímico, me gustaría hacer una reseña de mi aporte profesional en dicho ámbito.

Quisiera decir que durante estas palabras, a veces me referiré en primera persona y otras en tercera, porque creo que ningún logro significativo se puede obtener en forma individual. Por eso, el desarrollo que alcanzó Laboratorios Bagó, debe ser atribuido no a un mérito personal sino a un logro colectivo, que ha sido el fruto del esfuerzo de todo un equipo que, con compromiso y entusiasmo, hemos trabajado y me acompañó a lo largo de mis casi 50 años de actividad profesional.

50 años que para mí han pasado muy rápido.

Como digo en muchas oportunidades “Yo no he trabajado nunca!!, porque para mí el trabajo ha sido y es un hobby”. Y eso me ha permitido dedicarle a mí profesión jornadas intensas de muchas horas, prácticamente los 7 días de la semana y llegar a casa contento y con una sonrisa para disfrutar de la familia.

Sin duda, cuando uno disfruta lo que hace el camino parece corto y el tiempo insuficiente.

Cuando en 1964, a los 24 años ingresé a Laboratorios Bagó, la compañía contaba con cerca de 200 empleados y se ubicaba en el lugar 46 del ranking farmacéutico. Durante los primeros años me fijé como objetivo primordial integrar equipos de trabajo multidisciplinarios en el ámbito de las Ciencias Farmacéuticas. Y en ésto, tuve la suerte de haber logrado incorporar a muchos de los que habían sido mis compañeros y amigos durante mi etapa de estudios y formación en esta querida y prestigiosa casa.

En 1970, creamos el primer Laboratorio de **FARMACOLOGÍA** de la industria farmacéutica argentina. Conducido por la Académica Marta Salseduc, éste laboratorio nos permitió iniciar controles biológicos de todos los productos elaborados en nuestra planta farmacéutica, ubicada en la ciudad de La Plata.

Siempre realizamos nuestro trabajo con la vocación de hacer lo mejor, y también, con la certeza que siempre podíamos mejorarlo.

Por eso, y para profundizar estos controles desarrollamos un bioterio y un canil propio.

Marta necesitaba integrar el canil con perros Beagles, la idea de dónde conseguirlos surgió de un viaje que habíamos realizado a Italia con Mario, cuando visitamos el Laboratorio Zambón, que contaba con un pequeño canil.

Como una de las premisas que me han guiado en mi vida es que, siempre trabajé con la “idea que a pesar que la compañía era pequeña, en magnitud, siempre debíamos pensar en grande y aspirar a la excelencia”, y como dijo Mario, terminamos haciendo un canil modelo y único en la industria.

Con el crecimiento de la compañía, desde el Departamento de Farmacología continuamos desarrollando nuevos estudios, entre los cuales podemos mencionar:

- Biodisponibilidad de productos farmacéuticos,
- Screening, efectividad y toxicidad de moléculas originales,
- Estudios sobre nuevas asociaciones de antibióticos,
- Y estudios sobre absorción de principios activos en productos de uso externo.

Todos estos trabajos fueron de suma importancia ya que eran evaluados por las autoridades sanitarias pertinentes e incorporados como de referencia para la industria y de requerimiento para otras empresas farmacéuticas nacionales e internacionales.

He comenzado esta charla con Farmacología porque Marta era la Responsable del Departamento y me pareció correcto empezar primero con las damas.

Pero en realidad, el Departamento de Farmacología formaba parte de la **Dirección de INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO**, que habíamos creado previamente en 1969, y que era integrado por aquel grupo de egresados de esta Facultad y dirigido por Mario Los.

Mario y todo su equipo, incluso yo teníamos una buena formación profesional en síntesis química pero egresamos de la Facultad con poca experiencia industrial.

El lanzamiento de la Ampicilina permitió actualizar las alternativas terapéuticas disponibles en nuestro país, y se transformó en el producto número 1 de Laboratorios Bagó, liderando toda la categoría de Antibióticos de nuestro país.

Tal fue su éxito que decidimos fabricarla localmente y, para ello, emprendimos con Mario una “aventura” que nos llevó unos meses.

En abril de 1969, fuimos a Italia, haciendo base en Milán. Nos relacionamos con un industrial que tenía una pequeña planta de Ampicilina situada en Bergamo. Su dueño nos brindó la posibilidad de conocer el primer método independiente que existía para la producción de dicho antibiótico.

Todos los días salíamos con Mario bien temprano para hacer alrededor de 100 kms. (ida y vuelta) hasta la fábrica. Disfrutábamos tanto de la experiencia de aprender y participar del proceso de producción que ni siquiera parábamos para almorzar, ya que el proceso duraba 8 horas y no podíamos perder ni un minuto.

De vuelta en Buenos Aires, nos abocamos a construir lo que hoy es nuestra **Planta Farmoquímica de City Bell**. Esta planta, a través de los años ha producido numerosos principios activos requeridos localmente y exportados principalmente a Alemania, Italia, Corea, España, China, Japón, Australia, México, entre otros.

Algunos de estos principios activos son:

- Ampicilina y otras penicilinas semisintéticas, como amoxicilina-cloxacilina – dicloxacilina.
- Ácido Dehidrocólico y desoxicólico
- Hidroxocobalamina y sus sales
- Carvedilol Fosfato y sus pellets de liberación prolongada
- Inhibidores de Betalactamas (Sulbactam-pivsulbactam)
- Antihelmínticos (Levamisol)
- E Intermedios de Síntesis.

Todo este proceso de desarrollo farmacéutico nos permitió, a 8 años de habernos incorporado a la compañía, alcanzar la primer posición del mercado farmacéutico argentino, en 1972.

Recuerdo que siempre le decía a mi papá que “él hacía los productos que le gustaban y que yo empecé a hacer los productos que los médicos más necesitaban, de acuerdo a los nuevos requerimientos terapéuticos”.

Siguiendo con nuestra Planta Farmoquímica, debemos resaltar que otro objetivo planteado fue el **DESARROLLO DE MOLÉCULAS ORIGINALES** derivadas de moléculas conocidas pero con menores efectos secundarios.

El resultado más interesante fue el antiinflamatorio denominado Talniflumato, por la Organización Mundial de la Salud, aprobado en Argentina, Latinoamérica y también en Corea, donde actualmente existen 64 productos farmacéuticos con este antiinflamatorio.

Este producto obtuvo patentes en Estados Unidos y Corea.

En **ASOCIACIONES ORIGINALES** debo señalar también el desarrollo de la Amoxicilina más Pivsulbactam, para uso oral, y la Amoxicilina más Sulbactam Sódico, que hoy constituye el producto más importante de nuestra compañía por su presencia global.

En este ámbito, y con el objetivo de desarrollar productos innovadores con ventajas comparativas frente a otros con el mismo principio activo, Bagó también orientó su desarrollo a **NUEVAS FORMAS FARMACEÚTICAS** con importantes resultados:

ALPRAZOLAM SUBLINGUAL: que fue el primer comprimido a nivel internacional que contiene Alprazolam amorfo y de administración sublingual, cuya principal característica es que presenta mayor velocidad de absorción y practicidad de administración.

A este producto le otorgaron patentes en Argentina, México y la Federación Rusa. Laboratorios Bagó lo licenció a Pfizer, que éste año lo lanzó en Brasil, y se fabrica en nuestra Planta Farmacéutica de la ciudad de La Plata.

En este punto me gustaría resaltar un factor clave, que ha sido la capacidad y versatilidad tecnológica de ésta **Planta Farmacéutica** y la ubicada en la Provincia de La Rioja, especializada en antibióticos. Ambas cuentan con la más moderna tecnología para producir y controlar las más de 60 millones de unidades anuales que se producen en ellas y en las que trabajan más de 600 personas, de las cuales, alrededor de 200 son farmacéuticos.

Siguiendo con el desarrollo farmacotécnico, otra innovación fue el uso de OMEPRAZOL como Principio Activo PURO (no pellets), con el cual se desarrollaron dos formas farmacéuticas originales y estables al PH estomacal. En ambas se evitó la compleja y costosa operación industrial de pelletización, formulando Omeprazol comprimido. Este producto obtuvo patente en Argentina, Rusia y varios países de Latinoamérica.

También Omeprazol polvo, para suspensión con actividad antiácida inmediata y prolongada y de aplicación preferentemente en Geriatria y Pediatría. Con patentes en Estados Unidos, Europa, Rusia, México, Chile y Ucrania.

También desarrollamos un procedimiento original de elaboración de microcápsulas que contienen Diclofenac Sódico y dió origen a otros dos productos:

- El primer comprimido multiparticulado y masticable que contiene Diclofenac, con rápida aparición de niveles plasmáticos y mayor aceptación por los pacientes, en comparación con las cápsulas o comprimidos entéricos, y con la ventaja de su fácil ingestión por ser masticable y de buen sabor.

- Y el segundo producto, la primer Asociación, a nivel internacional, de Diclofenac con Omeprazol en una sola cápsula.

Otro desarrollo de Formas Farmacéuticas Originales, que considero destacable, es el ORLISTAT comprimidos ranurados y polvo para suspensión que contienen ORLISTAT PURO (no pellets) y multi fraccionables.

Estos productos han demostrado una mayor aceptación por los pacientes frente a las cápsulas y ofrecen mayor comodidad posológica.

Para poder dimensionar nuestro trabajo en el campo de Desarrollo e Innovación me gustaría resumir los logros científicos hasta aquí mencionados.

Laboratorios Bagó cuenta con 85 patentes, obtenidas en más de 15 países de todo el mundo.

- 56 que comprenden moléculas originales;
- 14 con procedimientos originales de elaboración de principios activos farmacéuticos;
- y 15 que incluyen formas farmacéuticas innovadoras

Todos estos logros fueron el fruto de décadas de trabajo que, como mencione al inicio de mis palabras, sólo pueden ser obtenidos a través del trabajo en equipo. Por eso, en este momento tan especial me gustaría mencionar a aquellas personas que han tenido una gran influencia en nosotros:

Profesor Nicolás Giobambatista. Profesor de Química Orgánica y fue Director Técnico de Laboratorios Bagó.

Profesor Dr. Rojer Rabassa. Profesor de Química Orgánica y Primer Director de la Planta de Fermentación de City Bell de Laboratorios Bagó.

Y mi gran recuerdo al Dr. Juan Carlos Apella, quien fue Director General de Laboratorios Bagó y que, hoy, su familia, también pertenece a la mía.

Todos ellos, de una manera u otra, han colaborado con nosotros y nos han influenciado con su generosidad y esfuerzo. Por eso, en este momento mi homenaje a cada uno de ellos.

Este espíritu de trabajo, que construimos en Laboratorios Bagó, lo extendimos a cada una de las actividades que emprendimos y en cada uno de los países en los que iniciamos nuestra presencia.

En 1976, incorporamos a nuestra Organización a **QUÍMICA MONTPELLIER**, en aquellos días un pequeño Laboratorio, al cual rápidamente fuimos incorporándole tecnología y equipamiento para optimizar todos sus procesos de producción.

Hoy, Montpellier produce medicamentos de alto nivel farmacotécnico, entre ellos, un producto a base de levotiroxina que, como todos Uds. saben, debe elaborarse en condiciones de alta complejidad y segregados en un área de producción diferente. Este producto posee la originalidad de ser un comprimido tetraranurado que le permitió, por su practicidad posológica, lograr el primer puesto en su categoría.

Actualmente, Montpellier ha alcanzado la 5ª posición en el mercado farmacéutico argentino y emplea a más de 750 personas. Este crecimiento nos ha llevado a construir una nueva Planta de Producción, en el Polo Farmacéutico del Sur.

En aquellos años que sumamos a Montpellier al Grupo Bagó, también comenzamos nuestros primeros pasos en el exterior.

Las primeras exportaciones, desde Argentina, nos permitieron mostrar la calidad y la innovación de nuestros productos e iniciar un proceso de desarrollo en la mayoría de los países de Latinoamérica.

Nuestra experiencia nos indicó que cada país tiene sus particularidades y necesidades terapéuticas propias, por lo tanto, nuestra política ha sido que cada país sea conducido por un profesional local con un conocimiento profundo del mismo y potenciando la variedad de cobertura terapéutica de nuestros productos globales.

Así fue que comenzamos, a principios de los 70's, en **Uruguay** y en **Chile**.

En Chile en una antigua Planta farmacéutica que pertenecía a Laboratorios Andreu, de España.

A través de todos estos años, y acompañando el crecimiento de nuestra presencia en el mercado farmacéutico chileno, fuimos invirtiendo en equipamiento y modernizando tecnológicamente la Planta, logrando ser una de las Plantas Modelo donde trabajan más de 400 personas.

El Diario Mercurio en su Ranking de Laboratorios Farmacéuticos ubicó a Laboratorios Bagó Chile como la empresa farmacéutica más respetada del país.

La política de extender nuestra presencia a toda Latinoamérica, fue motivada también por el objetivo de desarrollar alianzas estratégicas con grandes compañías farmacéuticas multinacionales que nos permitieran recibir licencias de productos y acuerdos de cooperación científico-tecnológicos, imposibles de obtener de no contar con una presencia regional de estas características.

Esta visión, de algún modo anticipativa del proceso de globalización, hoy es un hecho.

El proceso de crecimiento continuó con la apertura de Laboratorios Bagó **Bolivia**, en 1977, que cuenta con una planta farmacéutica en La Paz, y ocupa la posición N° 1 de la industria farmacéutica boliviana.

En 1979, se incorporan **México y Centroamérica**. La primera posee dos Plantas Industriales, una farmacéutica y una farmoquímica, ambas con certificaciones ISO actualizadas.

En la actualidad, México emplea a 875 personas y se ha convertido en la empresa de Laboratorios Bagó con mayor volumen de operación en el exterior.

En las décadas siguientes fuimos avanzando con este proceso de crecimiento en **Latinoamérica**:

Paraguay, Ecuador, Perú, Cuba, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, República Dominicana, Colombia y Brasil fueron países en los que Laboratorios Bagó continuó sumando su presencia y consolidando la participación de sus productos, convirtiéndose, poco a poco, en sinónimo de innovación y calidad en cada uno de ellos.

En la última década, con una afianzada presencia regional y con la convicción de "siempre pensar en grande", decidimos avanzar con nuestros productos hacia nuevos horizontes: **Asia, África y Europa**.

Así, en el año 2005, realizamos la apertura de nuestra primer compañía en la región: **Laboratorios Bagó de Rusia**, convirtiéndonos en la primer compañía Argentina con productos registrados allí.

La creciente participación de nuestros productos, siempre respaldados a través de la innovación y el desarrollo de científicos de Argentina, nos llevó a extender la apertura de Laboratorios Bagó en Sri Lanka y Ucrania.

También, en el año 2007, construimos en **Pakistán** una Planta BioFarmacéutica de última generación, especializada en productos biotecnológicos, en conjunto con Laboratorios Ferozsons, una compañía líder en dicho mercado, y que abastece a nuestra creciente actividad en aquella región del mundo.

Sin duda, el crecimiento de la compañía y el desarrollo del mercado fueron generando nuevos desafíos. La **distribución** de los productos farmacéuticos fue uno de ellos.

Hoy, es un factor estratégico y tuvo su origen en diferenciar dos funciones:

- La de visitar e informar al médico sobre las ventajas terapéuticas de los productos,
- y la comercial, de realizar y coordinar las ventas y entregas.

Para diferenciar claramente estas dos funciones, creamos una compañía de Distribución Farmacéutica, que la llamamos **DISPROFARMA**, con el objetivo de centralizar toda la gestión comercial en ella.

Esta compañía, que comenzó a funcionar en 1977 en un pequeño departamento del centro de Buenos Aires, se ha convertido hoy en la compañía número 1 en distribución farmacéutica del país. Distribuye los productos de 31 laboratorios nacionales y multinacionales, alcanzando una distribución de más de 170 millones de unidades de medicamentos al año, y llegando a las 12.000 farmacias que actualmente hay en Argentina.

En este largo proceso, también hemos encarado desafíos que respondieron a las transformaciones sociales y culturales que se fueron generando. En este punto, me gustaría resaltar nuestro aporte en el campo de los **ALIMENTOS INFANTILES ESPECIALIZADOS**.

Siempre tuve la convicción que la mujer iba a tener un rol cada vez más importante en la actividad laboral y que, por lo tanto, los preparados alimenticios infantiles iban a brindarles una gran ayuda en su tiempo libre. Con este horizonte, entablamos conversaciones con NUTRICIA, una prestigiosa compañía holandesa y una de las más importantes de Europa, con productos de excelentes calidad. En 1999, establecimos un acuerdo estratégico creando **Nutricia-Bagó**, que actualmente tiene más de 56 productos, emplea a 116 personas y abastece un tercio de los productos infantiles éticos.

Quiero mencionar también, la creación de BIOPROFARMA, compañía dedicada fundamentalmente al desarrollo de productos oncológicos, hematológicos, de transplantes y que su producción es principalmente exportada.

En otro campo, el de la SALUD ANIMAL, y haciendo una breve reseña histórica, en 1966 creamos el Departamento de Veterinaria en Laboratorios Bagó, comenzando con productos fundamentalmente derivados de la línea humana: vitamínicos, antidiarreicos, hepatoprotectores, antibióticos y antiparasitarios, entre otros.

Era una línea de bajo volumen y, por ese motivo, nos asociamos con el Instituto San Jorge que pertenecía a quien después fuera uno de mis grandes amigos, Rubén Gil y a su hijo Alejandro Gil, que sigue formando parte de la compañía.

Siempre le decía a Rubén que nosotros por primera vez le habíamos puesto apellido a un santo, ya que el Laboratorio pasó a llamarse San Jorge- Bagó.

En 1977, comenzamos a desarrollar productos biofarmacéuticos: una vacuna antiaftosa de alta calidad que fue un punto de inflexión para la compañía, como lo fue la Ampicilina para Laboratorios Bagó.

Con el objetivo de sinergizar capacidades y esfuerzos, en 2006, realizamos una fusión con Biogénesis, de mis entrañables amigos Luis Alberto Gold y Hugo Sigman, que dio origen a la compañía Biogénesis-Bagó, que se convirtió en la primera compañía del mercado veterinario, con una capacidad máxima de producción de 200 millones de dosis de vacuna antiaftosa, de las cuales, 80 millones están

asignadas al mercado local y el resto se distribuye a distintos países del mundo.

En la actualidad, Biogénesis-Bagó cuenta con 90 productos, 3 plantas elaboradoras con certificación de normas GMP, SENASA, ISO 9001.

Una planta dedicada a productos farmacéuticos de uso animal, otra para la producción de vacuna antiaftosa y la tercera es una planta de alta complejidad a la que denominamos VIBA que significa Virus y Bacterias, donde se producen más de 20 vacunas multidosas virales y antibacterianas para grandes animales. Estos productos se exportan a 20 países.

Siguiendo con el sector Biofarmacéutico, prevemos inaugurar antes de fin de año “SINERGIUM BIOTECH”, una Planta Biofarmacéutica de última generación para la producción de vacunas humanas, fundamentalmente para combatir el virus de la influenza N1H1, el neumococo y HPV - de cáncer de útero – y también contará con capacidad para la formulación y envasamiento de anticuerpos monoclonales, convirtiéndose en la primera de Argentina con estas características.

Hoy, el Grupo Bagó está integrado por 6.737 colaboradores. 3.700 en Argentina y el resto en el exterior. Con un gran componente profesional, especialmente de Farmacéuticos, químicos, bioquímicos, biólogos, veterinarios, médicos e ingenieros químicos, entre otros.

Y una estructura industrial de 16 Plantas, estratégicamente distribuidas en el mundo: 11 Farmacéuticas, 2 Farmoquímicas y 3 Veterinarias.

HASTA AQUÍ LLEGUÉ !!!!!!!

Me gustaría, para finalizar, compartir con Uds. nuestra filosofía de trabajo basada en:

- Un liderazgo centrado en valorar y promover un férreo compromiso con la Investigación y el desarrollo propio.

- Una inquebrantable vocación industrial y de inversión intensiva en tecnología.

- Como autor de nuestro eslogan “Ética al servicio de la Salud”, en nuestra compañía la Ética es un principio fundamental en todas y cada una de nuestras acciones.

- Lograr alcanzar estándares de calidad internacional para sostener un importante proceso de crecimiento y consolidar el desarrollo permanente de nuevos horizontes.

Mi reconocimiento a todos los que me han acompañado a construir esta compañía, y digo compañía porque desde hace años trato de desterrar de mi vocabulario la palabra “empresa” y reemplazarla por compañía porque - como su nombre lo indica - nos sentimos todos acompañados y acompañando, en las buenas y en las malas.

Espero seguir con este Hobby de trabajo por muchos años más!!!!

Quiero agradecer a mi familia, a mí hermano Sebastián y a todos mis amigos aquí presentes !!!!

Muchas gracias !!!!!!!

HISTORIA DE LA FARMACOCINÉTICA

EVOLUCIÓN DE UNA CIENCIA JOVEN

Prof. Dr. Jorge O. Errecalde

Fellow. American Academy of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.

Miembro Honorario. European College of Veterinary Pharmacology and Toxicology.

Académico de Número. Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria.

Académico Correspondiente Extranjero. Real Academia de Ciencias Veterinarias de España.

Académico Correspondiente. Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica.

Profesor Titular. Cátedra de Farmacología. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata.

Profesor Titular. Cátedra de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata.

El medicamento nace junto con el alimento y con el hombre mismo. Es a través de la búsqueda y selección de alimentos, que, en base a ensayo y error, las comunidades primitivas van identificando diferentes principios terapéuticos. Así es como diferentes culturas van contribuyendo, de maneras diversas, a la evolución de una ciencia que, vinculada en sus inicios a la brujería y la alquimia, fue dando lugar a la Materia Médica y, finalmente, a la Farmacología.

La Farmacocinética es la rama de la Farmacología que estudia la evolución temporal de las concentraciones de fármacos en el organismo. Algunas definiciones van algo más allá e introducen el concepto de construcción de modelos matemáticos que permitan la interpretación de los datos obtenidos.

Si bien coincidimos en definirla como ciencia joven, Buchanan, en 1847, describió la anestesia por éter, relacionando la profundidad con las concentraciones plasmáticas. Schmiedberg estableció la relación entre actividad intrínseca y concentración en el lugar de acción, sentando las bases de lo que hoy llamamos modelización farmacocinética-farmacodinámica (Pk-Pd). En el año 1862, Proctor afirmó que las píldoras podrían atravesar el estómago sin disolverse dependiendo del paciente, de la composición de la píldora y de su cubierta, dando base a mucho del conocimiento farmacotécnico que actualmente utilizamos.

En 1960, Wagner estudió la liberación lenta de prednisolona en animales y en el hombre.

La farmacocinética, para ser cabalmente comprendida debe ser considerada dentro de un “sistema”, ese sistema, con menor o mayor complejidad, puede ser paciente-droga, paciente-droga-enfermedad, y hasta incluso paciente-droga-enfermedad-ambiente. El rol de la droga, con su farmacocinética y su farmacodinamia, es devolver al paciente a la normalidad. Por supuesto que para poder obtener beneficios de los estudios farmacocinéticos, se deben obtener, o mejor dicho estimar, los “parámetros farmacocinéticos”, que definirán el comportamiento de la molécula en estudio, dentro del sistema que hayamos definido.

A lo largo de su corta historia, diversas metódicas de estimación paramétrica han sido desarrolladas y puestas en práctica. Sistemas determinísticos y estocásticos, fueron utilizados en circunstancias diversas, aunque con un claro predominio de los primeros. Los métodos estocásticos, son, lógicamente, no determinísticos, o parcialmente determinísticos. Un método bastante difundido en estudios poblacionales farmacocinéticos es la simulación a través del método de Monte Carlo (así llamado en referencia al famoso casino que lleva su nombre). Su utilización puede contribuir a la resolución de problemas probabilísticos complejos a través de un comportamiento eminentemente aleatorio. Los métodos bayesianos, basados en el teorema de Bayes, enunciado por éste en 1763 vinculan la probabilidad de X dado Y con la probabilidad de Y dado X. Es decir que, si la administración de elevadas dosis de atropina generan midriasis y rostro rubicundo, con una buena anamnesis por lo menos, podríamos aproximarnos a que un paciente con rostro rubicundo y midriático, estuviera intoxicado con atropina o algún alcaloide relacionado. Se mueve dentro de los clásicos problemas de la estadística, la probabilidad y la inferencia.

Pero si bien esos métodos estocásticos tienen relevancia, son las probabilísticas las que más han motorizado el avance de esta ciencia. Así podemos decir que el control determinístico del sistema farmacocinético, en función de su evolución a través de sus pocos años de vida, se podría estratificar de la siguiente manera.

- Linearización sin iteraciones
- Linearización con iteraciones
- No linearización con iteraciones

La linearización sin iteraciones, fue la primera herramienta muy difundida en los estudios farmacocinéticos. Consistía simplemente en la observación de las curvas concentración de activo versus tiempo y, a través de sistemas gráficos, aritméticos y/o logarítmicos, identificar zonas lineales de los gráficos y calcular parámetros que, aunque elementales, siguen siendo de utilidad predictiva.

La linearización con iteraciones incorpora una metodología más sofisticada, basada esencialmente en la regresión lineal de mínimos cuadrados. Eso permitió un estudio mucho más detallado de las fases de distribución y eliminación del fármaco y una mejor estimación de parámetros cinéticos.

Finalmente, la no linearización con iteraciones implica un proceso mucho más complejo que, si no fuera por la enorme evolución de las herramientas informatizadas, no podría estar al alcance de muchos de quienes nos desenvolvemos en este medio. La regresión no lineal ponderada de mínimos cuadrados, es una metodología que ha permitido el enorme avance que la ciencia de la farmacocinética ha alcanzado en las últimas décadas.

Por supuesto que la cosa no se resuelve con el simple cargado de datos en una computadora y apretar la tecla "enter". No, esto no es tan simple. El operador debe hacer una serie de elecciones antes de iniciar el proceso, a saber:

- Debe elegir el algoritmo de búsqueda que utilizará.
- Debe seleccionar (o, de alguna manera estimar) los valores de las estimadas iniciales para la búsqueda.
- Debe elegir el método de ponderación (y su peso) para la obtención de variables y parámetros.

La elección del algoritmo de búsqueda no es algo simple. Existen algoritmos de gradiente, entre los que encontramos el de Gauss-Newton, Newton-Raphson, Marquardt, Marquardt modificado por Brown, Steepest-Descent y una serie de modificaciones y combinaciones. Por otra parte, existen los algoritmos de búsqueda directa, como el SIMPLEX. Un algoritmo, en términos generales, es un conjunto de instrucciones bien definidas y concretas, que permiten, a través de varios pasos obtener un resultado que puede ser solución al problema planteado. Cuando alguien carga datos en el programa Excel y obtiene resultados estadísticos, por ejemplo, está utilizando algoritmos existentes o programados en ese sistema.

Las estimadas iniciales son los valores de inicio del sistema de cálculo del programa. Esos valores deben ser cuidadosamente seleccionados, ya que cuanto más se acerquen a los "reales", mejores serán los estimados obtenidos. El algoritmo de búsqueda se desplazará, matemáticamente sobre la superficie paramétrica en busca de la coincidencia o la máxima aproximación entre estimados iniciales y los "mejores estimados" que el programa sea capaz de brindar.

El algoritmo "SIMPLEX", por ejemplo, puede representarse como una figura geométrica, un polígono, con tantos ángulos como parámetros estamos tratando de identificar. El número de parámetros estará estrechamente relacionado con el número de compartimientos que hayamos fijado para nuestro modelo

teórico. El desplazamiento del algoritmo sobre la superficie paramétrica permitirá que se vayan comparando los valores existentes en los vértices con aquellos presentes en la superficie, cuando la mejora en la estimación alcanza un valor máximo, el algoritmo detiene su búsqueda y decimos que alcanza un nivel de coincidencia aceptable para nuestros objetivos.

Esta ciencia, en pocos años, ha pasado de los simples cálculos realizados sobre una curva concentración versus tiempo por observación ocular, a diversos métodos de regresión no lineal ponderada de mínimos cuadrados. Y de modelos simples mono o bicompartimentales, a modelos multicompartimentales, modelos más o menos fisiológicos y modelos no compartimentales.

La evolución de esta ciencia ha estado estrechamente vinculada a la evolución tecnológica de la humanidad. Mientras en la década de los 70 se trabajaba con calculadoras de cuatro operaciones, posteriormente se pasó a calculadoras con capacidades de cálculos estadísticos (todo esto para moverse dentro de modelos linearizados), para llegarse finalmente a computadoras con capacidades de regresión no lineal.

Los que vimos y protagonizamos este proceso, hemos sido testigos de la evolución de una ciencia muy joven desde su concepción, con los primeros conceptos que vinculaban concentraciones con efectos farmacológicos, pasando por su niñez con los cálculos elementales primarios, su adolescencia, con la linearización del sistema y su adultez con la regresión no lineal ponderada de mínimos cuadrados. Actualmente presenciamos la llegada de la madurez con la integración de la farmacocinética y la farmacodinamia que, más allá de eventuales modas, bien utilizada puede ser una de las llaves del uso racional y prudente de agentes farmacológicos.

PLATAFORMA TECNOLÓGICA DE BAJO COSTO PARA LA EXPRESIÓN Y PURIFICACIÓN DE PROTEÍNAS RECOMBINANTES

Dr. Osvaldo Cascone

Para producir una proteína recombinante, hay 2 áreas fundamentales sobre las que se basa cualquier plataforma tecnológica:

Fermentación, donde se genera la proteína recombinante por medio de un organismo genéticamente modificado, y

Recuperación y Purificación, donde se lleva a esa proteína al nivel de pureza adecuado para su uso.

En nuestro grupo de trabajo estamos trabajando en el desarrollo y optimización de una plataforma tecnológica de bajo costo para producir proteínas recombinantes introduciendo innovaciones tanto en la etapa de Fermentación como en la de Recuperación y Purificación.

En cuanto a la etapa de Fermentación, una proteína recombinante puede producirse en distintos huéspedes. Debido al muy alto nivel de la expresión de proteínas recombinantes en larvas de insectos infectadas con baculovirus recombinantes y a su bajo costo, adoptamos este sistema como generador de proteínas recombinantes.

Las larvas de insecto pueden hacerse productoras de cualquier proteína recombinante si se les introduce el gen de esa proteína.

Hay unos baculovirus (el nombre de baculovirus proviene de baculo = bastón, porque tienen esa forma) que atacan específicamente a ciertas larvas, por eso se los utiliza para combatir plagas de insectos. Pero además, si creamos un baculovirus recombinante introduciendo en el genoma del virus el gen de la proteína de interés, ese baculovirus recombinante se encargará de que la larva produzca esa proteína. En nuestro caso, el baculovirus es el virus de la polihedrosis nuclear *Autographa californica* (AcMNPV).

O sea que el sistema de expresión va a estar constituido por un huésped, que es la larva de insecto y un vector que es el baculovirus recombinante.

En la práctica hay 2 formas de modificar el genoma del baculovirus para hacerlo recombinante: reemplazar el gen de la polihedrina por el gen de la proteína de interés (*occ-*), o mantener el gen de la poliedrina con el promotor p10 e insertar el gen de la proteína de interés bajo el promotor de poliedrina, que es de alto nivel de expresión (*occ+*). Qué ventajas tiene uno u otro sistema? En el primer caso no se expresa poliedrina, que es una proteína que recubre al virus y lo protege, de manera que este virus desnudo sólo será infectivo para las larvas de insecto si es inyectado, lo que constituye un trastorno para llevar a cabo la infección, que debe hacerse larva por larva. En el segundo caso, se expresan tanto la poliedrina como la proteína de interés, la poliedrina recubre al virus (virus ocluido), lo protege y entonces este virus recubierto de poliedrina será infectivo para la larva por vía oral además de la vía inyectable, lo que facilita la infección simplemente agregándolo a la dieta. Esto semeja el ciclo de infección natural de las larvas.

Como ejemplo, se puede citar el caso de la expresión de peroxidasa (tomada como proteína modelo del sistema) en una especie de larva que es plaga en nuestro país: *Spodoptera frugiperda* infectada por vía inyectable. La expresión de peroxidasa aumenta con los días postinyección, pero paralelamente aumenta la mortalidad de las larvas, por lo que en este caso la solución de compromiso es cosechar la proteína recombinante el día 6. Una comparación del rendimiento de peroxidasa entre 2 especies de larvas, también plagas en nuestro país, infectadas por vía inyectable y por vía oral (*Richoplysia nu* y *Spodoptera frugiperda*) indica que el máximo de expresión se produce al día 4 para la primera y la segunda es refractaria a la infección oral, por lo que no podemos usarla para infectar las larvas por vía oral. En cambio por vía inyectable ambas son susceptibles a la infección. Sobre

que ya son altos, introdujimos 2 modificaciones que aumentaron mucho los niveles de expresión: la introducción del elemento PPHS (*Partial Polyhedrin Holology Sequence*), que es una parte de la secuencia de bases del gen de la poliedrina permitió aumentar 2,8 veces, y el aumento de la temperatura de mantenimiento de las larvas de 24°C a 27°C elevó el nivel de expresión 1,8 veces, o sea que en total el aumento de expresión con estas 2 modificaciones fue de 4,6 veces, obteniéndose alrededor de 500 mg de peroxidasa por Kg de larvas.

Concluida la etapa de expresión, ahora sigue la purificación, en la que el primer paso es producir un extracto total de larvas, simplemente licuándolas en un buffer. La idea en este caso no es romper células ya que la proteína recombinante no es intracelular, sino deshacer tejidos para liberar la hemolinfa, que es donde se acumula la peroxidasa.

Debido a que las proteínas recombinantes deben purificarse a partir de ese extracto total de larvas, es necesario un sistema muy selectivo para seleccionar la proteína de interés dentro de un mar de proteínas de la larva. Para ello, utilizamos cromatografía de afinidad con matrices diseñadas especialmente por nuestro grupo para cada proteína, con ligandos peptídicos específicos obtenidos por *screening* de bibliotecas combinatorias unidos a soportes de bajo costo también diseñados en nuestro laboratorio. La cromatografía de afinidad es capaz de cumplir con el objetivo de maximizar la pureza y el rendimiento –que antes caminaban por veredas opuestas (cuanto más pureza menos rendimiento, ya que parte de la proteína de interés se va a perder por el camino en el proceso de purificación)- por lo que es considerado el método más eficiente para el aislamiento y purificación de proteínas en mezclas complejas, basándose en un reconocimiento molecular entre la proteína de interés y un ligando inmovilizado en un soporte.

Un ligando de afinidad ideal debe cumplir varias condiciones de selectividad y costo: los anticuerpos monoclonales son muy selectivos pero lábiles y caros. Los colorantes triazínicos son estables y baratos pero poco selectivos. Los metales quelados son medianamente estables, medianamente caros y medianamente selectivos.

Finalmente, los péptidos cortos tienen ventajas como ligandos para separaciones industriales por afinidad, ya que no provocan una respuesta inmune como los anticuerpos en caso de contaminación del producto. Además, son mucho más estables que los anticuerpos porque no requieren de una estructura terciaria específica para mantener su actividad biológica, y pueden ser manufacturados asépticamente bajo normas GMP a un costo muy inferior al de los anticuerpos. Su especificidad, si bien menor que la de los anticuerpos, es mucho mayor que la de los metales y la de los colorantes inmovilizados. Las interacciones entre los péptidos y las proteínas son generalmente moderadas, lo que puede resultar en condiciones suaves de elución. Además, permiten hacerles modificaciones químicas que regulen su afinidad por la proteína de interés.

Hay 2 opciones para la selección de péptidos con afinidad hacia una proteína y que por lo tanto pueden servir como ligandos cromatográficos para su purificación:

Racional: consiste en –conociendo la estructura en el espacio de la proteína de interés- diseñar por computación un ligando peptídico complementario. Pero esto es dificultoso y además de requerir el conocimiento de la proteína en el espacio, a veces no tiene éxito. Por eso en general los biotecnólogos recurren a la segunda opción, que es el diseño “irracional” de ligandos, basado en el desarrollo de bibliotecas peptídicas que permiten ensayar hasta decenas de millones de péptidos en forma empírica, lo que facilita enormemente el descubrimiento de ligandos adecuados para cualquier proteína de interés. Además, no requiere el conocimiento de la estructura tridimensional de la proteína, sólo una pequeña cantidad de esa proteína (microgramos) en estado de pureza máxima.

En las bibliotecas peptídicas sintéticas, se sintetizan por química combinatoria péptidos al azar sobre bolillas de un polímero soporte. Los péptidos sintetizados permanecen sobre el soporte en las bibliotecas peptídicas “una bolilla - un péptido” que son las que nosotros usamos. O sea que la biblioteca es un conjunto muy grande de bolillas microscópicas (200-300 μm), cada una con un péptido distinto unido. Para el *screening* (o sea la identificación del péptido/s con afinidad por la proteína de interés) se ofrece a nuestra biblioteca una pequeña cantidad de proteína de interés pura, que se unirá a las bolillas que contengan los péptidos con mayor afinidad por la proteína de interés. Para identificar esas bolillas se utilizan anticuerpos contra esa proteína conjugados con enzimas que produzcan reacciones de color o se marca la proteína de interés con compuestos fluorescentes: las bolillas que adquieren color o fluorescencia en el *screening* contienen los péptidos que van a ser luego reconocidos por secuenciación directa –previo lavado- de las bolillas. En la actualidad, nosotros desarrollamos un método donde el péptido es clivado de las bolillas positivas en el *screening* (Por medio de un *linker* colocado entre la bolilla y el péptido), entonces la secuenciación puede efectuarse por espectrometría de masas MALDI-TOF-TOF.

Una vez elegido el ligando peptídico, necesitamos un soporte cromatográfico donde anclar ese péptido. Un ligando puede unirse a cualquier soporte para crear un sistema cromatográfico de afinidad, pero el soporte puede contribuir decisivamente a la performance de dicho sistema.

Los soportes pueden clasificarse en 2 categorías: difusivos y convectivos.

Los soportes difusivos son los más conocidos, constituídos por un material poroso normalmente en forma de bolillas (Sephacrose, por ejemplo). En estos soportes las proteínas no son llevadas por convección hacia los ligandos que se encuentran dentro de los poros, éstas deben viajar hacia el interior de los poros por difusión, que es un proceso lento y provoca un desfase entre las moléculas de proteína que se unen a los ligandos superficiales y los que deben viajar al interior de los poros para encontrar un ligando libre para unirse. Como consecuencia, los picos se ensanchan y es necesario disminuir el flujo de la fase móvil con la consecuente reducción en la productividad del proceso. La productividad es menor que en los convectivos, que es la otra categoría de soporte, en los que las proteínas son llevadas por la corriente de fase móvil hasta los ligandos. En este caso no hay difusión en el poro y por lo tanto estos soportes son más eficientes.

En nuestro caso, y en función de la simplicidad y costo, comenzamos por estudiar soportes difusivos, aunque de ninguna manera descartamos los soportes convectivos, los que vamos a experimentar más adelante.

La quitina es el segundo polímero natural más abundante en la naturaleza después de la celulosa. Su monómero es la acetilglucosamina. Se encuentra sobre todo en el exoesqueleto de los artrópodos y a menudo puede obtenerse a partir de subproductos de la industria pesquera, como lo que sobra de pelar los camarones y langostinos. El proceso de obtención de quitina es fácil y barato, por lo que se puede disponer de grandes cantidades a bajo costo. A pesar de ser similar a la glucosa, el grupo acetamido que contiene en posición C2 en lugar de un grupo oxidrilo, le confiere propiedades únicas. Su derivado parcialmente desacetilado, el quitosano, tiene grupos amino libres reactivos para unir ligandos.

La quitina y el quitosano son biodegradables, biocompatibles, tienen alta resistencia química y baja inmunogenicidad. El quitosano puede moldearse fácilmente para formar bolillas cromatográficas ya que es soluble en medio ácido e insoluble en medio alcalino: simplemente se gotea una solución ácida de quitosano sobre una solución de hidróxido de sodio y se forman bolillas cuyo tamaño va a depender de la concentración de la solución de quitosano, de la viscosidad de esa solución y del equipo de goteo del que se disponga. Lo único que les falta a estas bolillas es resistencia mecánica para que no se deshagan cuando se trata una muestra en *batch*: para ello se usan agentes entrecruzantes, que son reactivos bifuncionales que pueden unirse a grupos oxidrilo o amino. Previo al entrecruzamiento, se une el ligando a los grupos amino.

O sea que ya se ha conseguido una matriz cromatográfica de bajo costo y específica para una determinada proteína, que entonces puede servir para tratar –en modo *batch*- al sobrenadante de un lisado de larvas que han expresado una proteína recombinante y con esto se cierra la plataforma de bajo costo para purificar cualquier proteína.

GAMMAPATIAS MONOCLONALES : 40 AÑOS DESPUES

Dr. Marco A. Pizzolato

Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica

Antes de comenzar la exposición, el Dr. Pizzolato tuvo palabras de agradecimiento hacia todos aquéllos que contribuyeron para que pudiera concretar diferentes proyectos.

En primer término lo hizo hacia la Universidad Pública, gracias a la cual pudo realizar su Carrera de Grado. A la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, donde en la recordada década del 60 encontró un ambiente de pluralidad ideológica, en un país que ofrecía amplias oportunidades de desarrollo a través de la formación y el ejercicio profesional.

Tuvo palabras de recuerdo hacia los Maestros, mencionando a los Profesores que lo habían impactado de manera especial, en particular el Prof. Dr. Samuel Lambdan con quien comenzó su formación docente, y luego la Prof. Dra. Regina Wikinski quien fue sucesivamente su Profesora, Jefa, compañera, y con la que cultivó lazos de amistad que incluyeron a las respectivas familias.

Por último tuvo un especial reconocimiento hacia los colaboradores de las distintas épocas del Laboratorio de Proteínas, del Depto. de Bioquímica Clínica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica. Hospital de Clínicas José de San Martín, de la Universidad de Buenos Aires.

Con referencia al tema de su exposición definió el término Gammapatía Monoclonal (GM) como una alteración a nivel del sistema gammaglobulínico y a la Inmunoglobulina involucrada como el producto de la síntesis de un solo clon de células plasmáticas y estructuralmente constituidas por una sola clase de cadena pesada y un solo tipo de cadena liviana.

Describió posteriormente la clasificación clínica de las GM y tomó como entidad clínica más representativa al Mieloma Múltiple (MM).

El MM es una neoplasia de células B caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en médula ósea y la sobreproducción de una Inmunoglobulina Monoclonal completa (Igm) y/o una de sus cadenas livianas, kappa o lambda.

Justamente la primer Igm fue descrita inicialmente por un químico inglés, Henry Bence Jones en el año 1850, que lleva su nombre y que resultó ser el primer biomarcador específico de tumores. Debieron pasar más de 100 años para que mediante la determinación de la estructura química de los anticuerpos por parte de Porter y Edelman (que les valió el premio Nobel 1972) se identificó a la proteína de Bence Jones como las cadenas livianas de las inmunoglobulinas.

Posteriormente se estableció una relación directa entre la concentración de la Igm en circulación y la masa tumoral mielomatosa.

Sirvió también para el desarrollo de los Anticuerpos Monoclonales, por parte de Kohler y Milstein (Nobel 1984), con todas las implicancias analíticas y terapéuticas que tienen los mismos.

Además del MM existe otra entidad clínica, cada vez más estudiada, que es la denominada Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (MGUS)

Cuadro I. Muestra ciertos parámetros diferenciales entre ambas. Existe un estadio intermedio denominado mieloma indolente ("*smoldering*").

Diagnostico diferencial

	MGUS	Smoldering M	MM
Infiltrado células plasmáticas en MO	< 10%	>10%	> 10%
Componente Monoclonal en suero	< 3 g/dl	> 3 g/dl	> 3 g/dl
Evidencia de daño orgánico	Ausente	Ausente	Presente

Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121:749-757.

Uno de los temas centrales, aún no resuelto, es establecer el mecanismo mediante el cual las MGUS (consideradas un estadio premaligno) pueden desarrollar posteriormente un MM. Se ha visto que la mayoría de los cambios genéticos observados en el MM ya están presentes en muchos pacientes con MGUS. Las células plasmáticas clonales (CP) en MGUS muestran un fenotipo similar a las CP del MM, de donde se deduce que el clon de CP fuera maligno desde el momento de su aparición.

Posteriormente mostró la importancia que reviste el Laboratorio Clínico, no sólo en el diagnóstico de estas patologías, sino además para efectuar el control evolutivo de la enfermedad estableciendo respuesta terapéutica, períodos de remisión y de recaída.

Las metodologías de estudio que se utilizan habitualmente son de base electroforéticas; inmunolectroforéticas; cromatográficas; nefelométricas y por enzimoimmunoensayos.

Fig. 1. Distintos recursos terapéuticos utilizados a través del tiempo, con principios de acción diferentes.

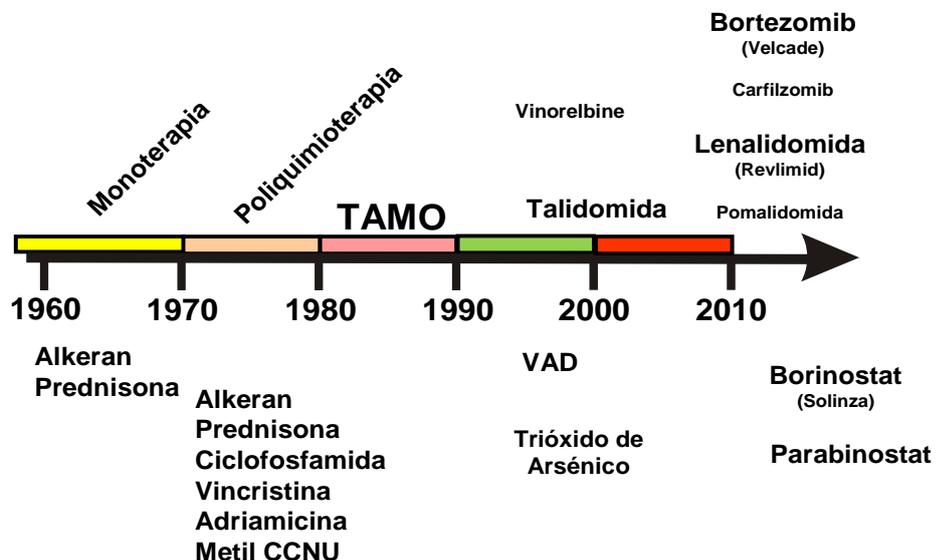
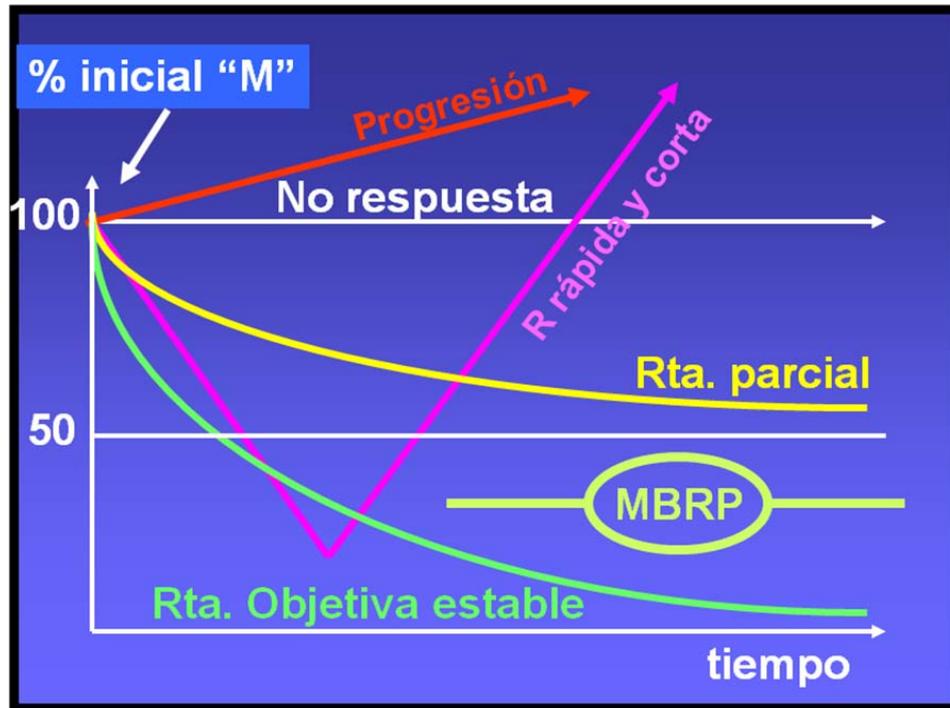


Fig. 2 Diferentes tipos de respuesta y su determinación en el Laboratorio mediante la medida de la concentración de la Igm.

Patrones de respuesta al tratamiento en MM



Cuadro II. Experiencia del grupo de FUNDALEU con pacientes con MM sometidos a Trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) y/o células progenitoras de sangre periférica y los distintos tipos de respuesta obtenidos.

EXPERIENCIA DE FUNDALEU EN PACIENTES AUTO-TRANSPLANTADOS CON DIAGNOSTICO DE MIELOMA MULTIPLE
Abril 1992- Diciembre 2011

Características de los Pacientes.

Total de Pacientes : 327
Edad: Media (Rango): 56 (21-75)
Género: Masculino / Femenino: 169 (52 %) / 158 (48%)
Tipo de MM:

IgG	174 (53%)	Kappa	3	K o L	1
IgA	79 (24 %)	Lambda			2
Waldestrom	1				
IgD	1	Micromolecular	28	Plasmoci. Soli.	1
MM No Secretor	25	Bence Jones	9	PCL	3

Status del MM al TAMO:
Remisión Completa: 62 (18%) (1RC:56; 2RC: 5; 3RC: 1)
Remisión Parcial: 240 (73%) (1RP: 215; 2RP: 21; 3RP: 4) Respuesta mínima: 5
Enfermedad Estable: 12 Progresión de Enfermedad: 8

Fuente de células infundidas: MO + SP: 6 SP sola: 321

Fig 3. Curva de sobrevida global en función del tiempo.

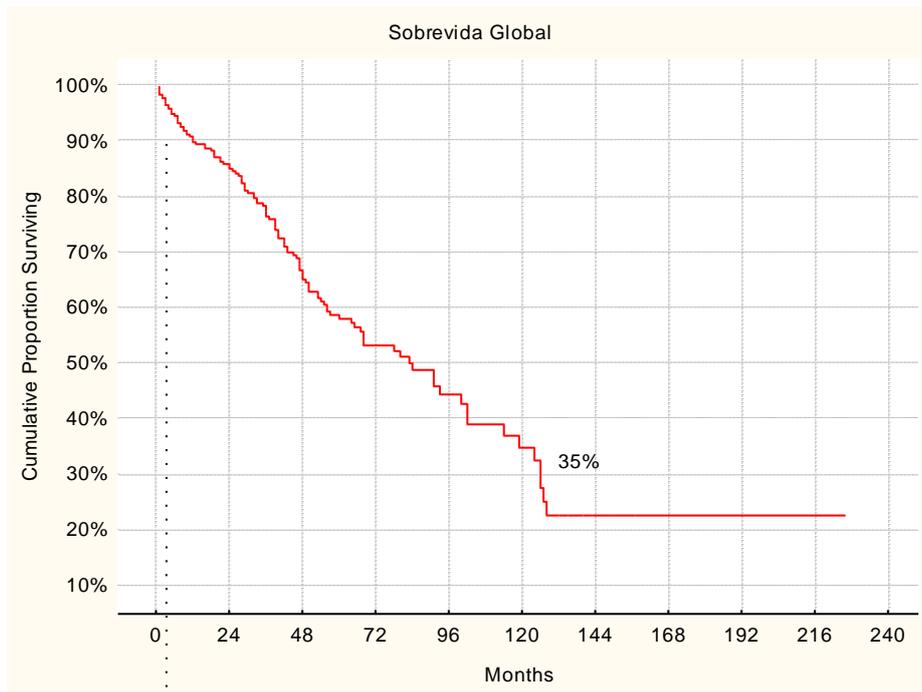
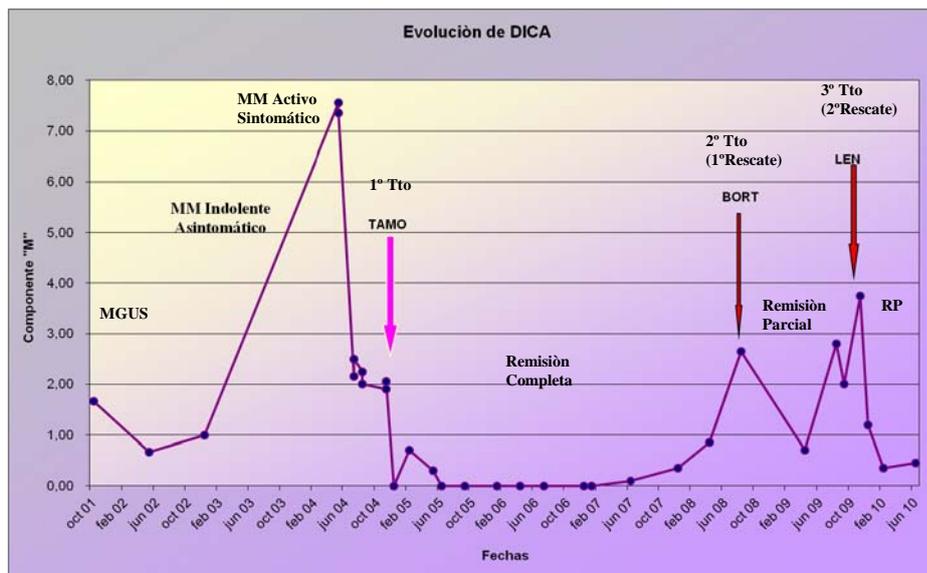


Fig 4. Muestra una curva típica de respuesta terapéutica de un paciente (DICA), donde se observa claramente la evolución en el tiempo de una MGUS inicial, con un estadio intermedio de MM indolente (*smoldering*), hasta la eclosión de un MM activo sintomático, la posterior respuesta al TAMO, la remisión clínica y las sucesivas recaídas y rescates con distintos recursos terapéuticos.

Curva de CM vs. Tiempo



Para el cierre de la exposición mostró una imagen perteneciente al pintor alemán Durero, denominada “Las Manos” y la interpretación del autor sobre la obra



*“ Cuando estemos demasiado orgullosos de lo que hacemos,
y muy pegados a nosotros mismos,
recordemos que en la vida
; Nunca nadie triunfa solo ! ”*

PREMIO “ALFREDO J. BANDONI” - FITOQUIMICA ESTUDIO FITOQUÍMICO Y FARMACOLÓGICO DE *URTICA CIRCULARIS*, UNA ESPECIE MEDICINAL ARGENTINA

Dra. Carla Marrassini, Dra. Paula G. López, Dra. Susana Gorzalczany, Dra. Graciela Ferraro

RESUMEN

En la presente investigación se estudió *Urtica circularis* (Hicken) Sorarú (Urticaceae) con el objetivo de encontrar una justificación a algunos de sus usos populares, aislar e identificar los compuestos activos responsables de estas acciones y encontrar nuevos compuestos potencialmente útiles en terapéutica.

El material vegetal fue extraído por maceración con etanol 80%, teniendo en cuenta su forma de uso popular como antiinflamatorio y analgésico: en alcohol para dolores musculares y golpes (Martínez Crovetto, 1981).

En cuanto al análisis fitoquímico, en el perfil cromatográfico obtenido por HPLC se observó la presencia de un compuesto mayoritario denominado U que se aisló del extracto mediante técnicas cromatográficas. Se identificaron β -sitosterol, ácido clorogénico, ácido vainílico, ácido cafeico, ácido p-cumárico, ácido ferúlico, vitexina e isovitexina presentes en el extracto.

Una vez aislado y purificado el compuesto U, se llevó a cabo la determinación de su estructura por espectroscopía UV-visible, MS y $^1\text{H-NMR}$ por comparación con datos bibliográficos (Abebe et al., 2005; Jian et al., 2008). Se identificó al compuesto U como vicenina-2 (apigenina-6,8-diglucósido) y representó el $0,08 \pm 0,01$ % P/P de la planta seca (Marrassini et al., 2011).

Si bien había sido descripta con anterioridad, vicenina-2 es una C-diglucosil flavona poco común, sin antecedentes sobre actividades reportadas relacionadas con la inflamación o el dolor y sin antecedentes en el género *Urtica*.

En cuanto al efecto farmacológico del extracto, la evaluación de la actividad antiinflamatoria y antinociceptiva se llevó a cabo mediante ensayos *in vivo*.

En el ensayo de nocicepción inducida por ácido acético, el extracto etanólico de *U. circularis* inhibió las contorsiones abdominales en ratones de forma dosis dependiente en administración tanto intraperitoneal como oral. El pretratamiento con atropina, un bloqueante de los receptores muscarínicos, logró inhibir en forma significativa el efecto antinociceptivo del extracto de *U. circularis*, indicando la participación del sistema colinérgico en su mecanismo de acción (Gorzalczany et al., 2011).

Teniendo en cuenta que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son usualmente asociados con ciertos efectos adversos, se evaluó el efecto de la coadministración del extracto e indometacina, a dosis en las cuales cada uno de ellos no tuvo actividad antinociceptiva significativa en el modelo de nocicepción inducida por ácido acético. Esta asociación resultó exitosa al exhibir actividad antinociceptiva significativa en este ensayo. La asociación podría ser útil en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el dolor inflamatorio. Sin embargo, estos resultados deben ser confirmados en estudios a largo plazo para evaluar la persistencia del efecto y sus potenciales efectos adversos.

Se evaluó la actividad antinociceptiva de algunos de los compuestos presentes en el extracto: vicenina-2, vitexina, ácido clorogénico y ácido cafeico, que exhibieron actividad antinociceptiva significativa en el ensayo de nocicepción inducida por ácido acético. Esta es la primera vez que se reportan efectos antinociceptivos de vitexina y vicenina-2 en un modelo de algia química. Los resultados obtenidos y las actividades reportadas previamente harían a los compuestos aislados responsables, al menos en parte, del efecto observado del extracto.

La actividad antinociceptiva del extracto fue evaluada además en el ensayo de nocicepción inducida por formalina y en el ensayo de la plancha caliente. En el primero, el extracto administrado por vía intraperitoneal y oral inhibió la respuesta al dolor de los ratones solamente en la segunda fase del ensayo lo que indica que su actividad antinociceptiva no estaría relacionada con la activación de los receptores opioides. En el ensayo de la plancha caliente, el extracto no modificó el tiempo de latencia de respuesta al dolor lo que refuerza la noción de que en su efecto no estaría involucrado el sistema opioide.

La actividad antiinflamatoria del extracto fue evaluada por dos modelos experimentales *in vivo*: el ensayo del edema plantar inducido por carragenina y el ensayo del edema auricular de ratón inducido por TPA. El extracto demostró poseer actividad antiinflamatoria sistémica pero no tópica. *U. circularis* inhibió la formación del edema inducido por carragenina con un efecto comparable al de indometacina, droga utilizada como referencia. Sin embargo, en el ensayo del edema auricular inducido por TPA, el extracto no mostró efecto significativo en las dosis evaluadas, indicando la ausencia de actividad antiinflamatoria tópica.

El hecho de que la actividad antiinflamatoria haya sido observada solo en el modelo del edema plantar inducido por carragenina, sugiere que el efecto del extracto es debido a su habilidad para inhibir, de forma sistémica y no tópica, la liberación y/o actividad de las prostaglandinas. Sin embargo, la ausencia de actividad observada cuando el extracto fue administrado tópicamente podría ser atribuida a una escasa solubilidad, absorción o disponibilidad del mismo o que el extracto esté actuando sobre mecanismos involucrados en el ensayo del edema plantar inducido por carragenina que no participen en el ensayo del edema auricular inducido por TPA.

Debido a que el extracto etanólico de *U. circularis* demostró poseer actividad antiinflamatoria significativa en el ensayo del edema plantar inducido por carragenina y considerando que no existían publicaciones sobre actividades relacionadas para vicenina-2, se investigó el efecto de este compuesto sobre mediadores inflamatorios mediante un modelo *in vitro*.

Vicenina-2 presentó actividad *in vitro* en un modelo de macrófagos murinos activados con LPS. Bajas concentraciones de vicenina-2 disminuyeron tanto la liberación de nitritos totales como la concentración de TNF- α sugiriendo una acción antiinflamatoria. Por el contrario, las concentraciones más altas de vicenina-2 mostraron una actividad proinflamatoria, relacionada no solamente con la producción de TNF- α sino también con la inducción de la liberación de los nitritos totales. Adicionalmente, estos efectos estuvieron relacionados con la translocación de NF- κ B: mientras bajas concentraciones de vicenina-2 disminuyeron los niveles de nitritos totales y TNF- α , disminuyendo la translocación de NF- κ B, las concentraciones altas aumentaron los niveles de nitritos totales y TNF- α , induciendo la translocación de NF- κ B. NF- κ B y TNF- α representan blancos de nuevos tipos de tratamientos para inhibir la respuesta inflamatoria en ocasiones en las que el proceso se vuelve crónico, por lo tanto, vicenina-2 podría convertirse en una nueva clase de agente antiinflamatorio o ser de utilidad en terapia adyuvante para aumentar la eficacia de otros agentes antiinflamatorios.

Muchos compuestos aislados de plantas han sido involucrados en una respuesta de tipo hormética como la observada en este trabajo para vicenina-2. La respuesta hormética representa una relación dosis respuesta bifásica con un efecto beneficioso a bajas dosis y un efecto inhibitorio o deletéreo en dosis altas. La hormesis ha sido reconocida como esencial para el funcionamiento fisiológico normal de las células o los organismos y podría representar una respuesta adaptativa (Maurya y Devasagayam, 2010).

Además, se evaluó la actividad antioxidante de vicenina-2, apigenina y el extracto etanólico de *U. circularis* mediante el método del DPPH donde tanto los compuestos puros vicenina-2 y apigenina, como el extracto mostraron actividad antioxidante. La actividad antioxidante del extracto puede deberse a la

Los antioxidantes naturales provenientes de las plantas comprenden compuestos fenólicos tales como flavonoides, ácidos fenólicos y alcoholes, estilbenos, tocoferoles y tocotrienoles, ácido ascórbico y carotenoides, muchos de los cuales fueron identificados en *U. circularis*. La actividad antioxidante de vicenina-2 había sido mostrada previamente por Velozo et al. (2009) quienes también describieron a este compuesto como un agente protector de la citotoxicidad inducida por CCl_4 y galactosamina en un cultivo de hepatocitos de rata (Hoffmann-Bohm et al., 1992).

Estos resultados hacen pensar que las actividades antioxidantes de vicenina-2 y del extracto podrían estar contribuyendo a la acción antiinflamatoria *in vitro* de vicenina-2 e *in vivo* del extracto.

Otros compuestos identificados en el extracto etanólico de *U. circularis* podrían estar aportando con su actividad al efecto antioxidante, antiinflamatorio y antinociceptivo del extracto:

los ácidos clorogénico, ferúlico, p-cumárico, vainíllico y la flavona isovitexina tienen actividades reportadas que pueden estar relacionadas con las observadas.

Teniendo en cuenta las actividades antinociceptiva y antiinflamatoria descritas para el extracto, su perfil de comportamiento comparable al de un AINE y considerando los efectos adversos gastrointestinales de este tipo de fármacos, se evaluó el efecto del extracto etanólico de *U. circularis* en estómago de ratón. La administración del extracto no produjo pérdida de la morfología, decoloración de la mucosa o formación de edema en los estómagos de los animales. Las hemorragias y puntos de petequias observadas en los ratones tratados con el extracto a 300 mg/kg (dosis activa en el modelo de edema plantar inducido por carragenina) fueron de menor magnitud que las observadas en aquellos animales que recibieron indometacina 10 mg/kg. Además, el porcentaje de animales con lesiones en la mucosa gástrica fue menor. El grupo que recibió el extracto en una concentración de 100 mg/kg (dosis con actividad significativa en los modelos de nocicepción inducida por formalina y ácido acético), no mostró diferencias significativas comparadas con el grupo control que solamente recibió agua.

Es de destacar por lo tanto, que en los modelos agudos de dolor y en el de actividad antiinflamatoria sistémica el extracto etanólico de *U. circularis* mostró una actividad similar a la de indometacina, un conocido inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa, pero a diferencia de esta, el extracto no produjo daño en la mucosa estomacal en dosis a las que resultó activo en los ensayos probados.

Por otro lado, se decidió evaluar la actividad sobre el sistema nervioso central (SNC) del extracto de *U. circularis* por diferentes razones. Por un lado, otras especies del género *Urtica* han demostrado poseer una actividad depresora central (Chrubasik et al., 2007) y mejorar la injuria cerebral inducida por NMDA en ensayos preclínicos (Toldy et al., 2009). Además, dado que el extracto demostró poseer actividad antinociceptiva y que mecanismos centrales participan en esta acción, es posible que el extracto posea un efecto a nivel central de interés.

Los resultados obtenidos en los ensayos del tiempo de sueño inducido por pentobarbital en ratones, *Hole board* y campo abierto, sugieren que el extracto posee una actividad depresora del SNC. El antagonismo inducido por atropina y flumazenilo a la disminución de la actividad locomotora que produjo el extracto, ponen de manifiesto la participación tanto del sistema colinérgico como del gabaérgico en los efectos centrales del extracto. Esta conclusión es reforzada por el efecto inducido por el extracto en el comportamiento de acicalamiento y en los movimientos verticales (*rearing*), ya que ambos sistemas participan en estas manifestaciones de emocionalidad (Barros et al., 1994, Smythe et al., 1992, Alves et al., 2005).

Sin embargo, el extracto no afectó la coordinación motora en el ensayo de *Rota Rod*, ni demostró poseer efectos ansiolíticos o antidepresores, a la luz de la ausencia de cambios en el ensayo del laberinto en cruz elevado y en el ensayo de nado forzado, respectivamente. Tampoco demostró poseer

actividad anticonvulsivante, ya que no consiguió proteger a los ratones de las convulsiones inducidas por pentileno-tetrazol.

Es importante destacar que en algunas situaciones clínicas una actividad sedante podría ser útil para el tratamiento del dolor, especialmente en situaciones agudas (Blanco-Tarrio, 2010). Dado que el sistema colinérgico parece ser la explicación a las actividades antinociceptivas y sedantes del extracto y este sistema ofrece un número de posibles blancos para la transmisión del dolor y la modulación del SNC, *U. circularis* podría servir como potencial fuente de nuevas estrategias terapéuticas para el desarrollo de agentes útiles para desórdenes centrales y otras condiciones asociadas con el dolor.

Los componentes químicos responsables de la actividad central todavía no se conocen. Los ácidos clorogénico y cafeico identificados en el extracto mostraron propiedades psicoestimulantes (Ohnishi et al., 2006) por lo que estos compuestos no participarían en la actividad del extracto sobre el SNC. Vicenina-2, el componente mayoritario no tiene reportes de actividades centrales, sin embargo apigenina, un flavonoide relacionado estructuralmente con vicenina-2, mostró acción depresora en la actividad locomotora, actividad ansiolítica ni anticonvulsivante (Avallone et al., 2000). Debido a que el perfil farmacológico de apigenina es similar al efecto observado para el extracto en este estudio, podría ser posible que vicenina-2 sea, al menos en parte, responsable de la actividad central del extracto de *U. circularis*.

Debido a los potenciales efectos beneficiosos inducidos por *U. circularis*, una aproximación a la evaluación de la seguridad fue realizada, demostrándose que el extracto posee una muy baja toxicidad siendo su DL₅₀ mayor a 3000 mg/kg. Esto está respaldado además por su amplio uso en medicina popular y en la alimentación a lo largo de los años sin reportes de actividad tóxica.

Las actividades halladas en esta investigación avalan el uso etnomédico de *U. circularis* y el estudio fitoquímico realizado contribuye al conocimiento de la composición química de nuestra flora medicinal. El extracto y/o sus principios activos pueden, por lo tanto, representar opciones terapéuticas potenciales para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el dolor y la inflamación.

REFERENCIAS

- Abebe, E., Bernd, K., Tsige, G.M., Peter, C.S., 2005. Quantitative determination of the group of flavonoids and saponins from the extracts of the seeds of *Glinus lotoides* and tablet formulation thereof by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A* 1083, 32–41.
- Alves, R., Barbosa de Carvalho, J., Campana Benedito, M., 2005. High and low rearing subgroups of rats selected in the open field differ in the activity of K⁺-stimulated p-nitrophenylphosphatase in the hippocampus *Brain Research* 1058, 178 – 182.
- Avallone, R., Zanolli, P., Puia, G., Kleinschnitz, M., Schreier, P., Baraldi, M., 2000. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochem Pharmacol.* 59, 1387-94.
- Barros, H., Tannhauser, S., Tannhauser, M.A., Tannhauser, M., 1994. The Effects of GABAergic Drugs on Grooming Behaviour in the Open Field. *Pharmacology & Toxicology* 74, 339-344.
- Martínez Crovetto, R., 1981. Plantas utilizadas en medicina en el noroeste Corrientes. *Miscelanea* 69, 7-139.

- Blanco-Tarrío, E., 2010. Tratamiento del dolor agudo. SEMERGEN - Medicina de Familia 36, 392-398.
- Chrubasik, J.E., Roufogalis, B.D., Wagner, H., Chrubasik, S.A., 2007. A comprehensive review on nettle effect and efficacy profiles, Part I: Herba urticae Phytomedicine 14, 423–435.
- Gorzalczany, S., Marrassini, C., Miño, J., Acevedo, C., Ferraro, G., 2011. Antinociceptive activity of ethanolic extract and isolated compounds of *Urtica circularis*. Journal of Ethnopharmacology 34, 733-738.
- Hoffmann-Bohm, K., Lotter, H., Seligmann, O., Wagner, H., 1992. Antihepatotoxic C-glycosylflavones from the leaves of *Allophyllus edulis* var. *edulis* and *gracilis*. Planta medica 58, 544-548.
- Jian, H., Min, Y., Xue, Q., Man, X., Bao-rong, W., De-An, G., 2008. Characterization of phenolic compounds in the Chinese herbal drug *Artemisia annua* by liquid chromatography coupled to electrospray ionization mass spectrometry. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 47, 516–525.
- Maurya, D.K., Devasagayam, T.P., 2010. Antioxidant and prooxidant nature of hydroxycinnamic acid derivatives ferulic and caffeic acids. Food and Chemical Toxicology 48, 3369–337.
- Marrassini, C., Acevedo, C., Miño, J., Davicino, R., Anesini, C., Gorzalczany, S., Ferraro, G., 2011. Vicenin-2, a Potential Anti-inflammatory Constituent of *Urtica circularis*. Journal of Natural Products 74, 1503-1507.
- Martínez Crovetto, R., 1981. Plantas utilizadas en medicina en el noroeste Corrientes. Miscelanea 69, 7-139.
- Ohnishi R., Ito H., Iguchi A., Shinomiya K., Kamey C., Hatano T., Yoshida T., 2006. Effects of chlorogenic acid and its metabolites on spontaneous locomotor activity in mice. Biosci. Biotechnol. Biochem.70, 2563-2563.
- Smythe, J., Colom, L., Bland, B., 1992. The extrinsic modulation of hippocampal theta depends on the coactivation of cholinergic and GABA-ergic medial septal inputs Neuroscience & Biobehavioral Reviews 16, 289–308.
- Toldy, A., Stalder, K., Sasvári, M., Jakus, J., Jung, K.J., Chung, H.Y., Berkes, I., Nyakas, C., Radák, Z., 2005. The effect of exercise and nettle supplementation on oxidative stress markers in the rat brain Hungary. Brain Research Bulletin 65, 487-493.
- Velozo, L.S.M., Ferreira, M.J.P., Santos, M.I.S., Moreira, D.L., Guimarães, E.F., Emerenciano, V.P., Kaplan, M.A.C., 2009. C-glycosyl flavones from *Peperomia blanda*. Fitoterapia 80, 119–122.

PREMIO “FERNANDO RUSQUELLAS” – MICROBIOLOGIA GENERAL

B-LACTAMASAS EN INQUILINUS LIMOSUS.

Bioq. M. Pino, Dr. J. Di Conza.

Cátedra de Microbiología, Departamento de Inmunología, Microbiología e Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

Desde que *Inquilinus limosus* fue caracterizado en el año 2002 [1], se han incrementado los reportes de infecciones y colonizaciones por esta α -*Proteobacteria*, especialmente en pacientes con fibrosis quística (PFQ) [2, 3]. Este microorganismo de crecimiento lento generalmente se aísla en muestras polimicrobianas y presenta características morfológicas compartidas con otras especies mucosas, que pueden también estar presentes en la muestra. Esto dificulta su identificación ya que es interpretado como colonias mucosas de *Pseudomonas aeruginosa* en los aislamientos primarios, y no es correctamente ubicado taxonómicamente por galerías de identificación comerciales ni por los sistemas de identificación automatizados [4]. Además el perfil natural de multiresistencia a agentes antimicrobianos exhibido por este patógeno emergente en cooperación con el fenotipo mucoide reportado podrían explicar la habilidad para persistir en las vías aéreas de estos pacientes. Sin embargo, los mecanismos asociados a la resistencia a antimicrobianos en el género *Inquilinus*, aún no han sido reportados [1, 3, 5].

Los aislamientos clínicos estudiados fueron obtenidos de un mismo PFQ pediátrico, en el Hospital de Niños Dr. O. Alassia de Santa Fe, Argentina, en los años 2006 y 2010, respectivamente denominados *I. limosus* MP06 e *I. limosus* MP10. Previo a que *I. limosus* MP06 fuera enviado a nuestro laboratorio, una institución de referencia realizó su identificación mediante el sistema comercial API 20NE (BioMérieux) caracterizando el aislamiento como *Brevundimonas vesicularis* con un 63% de certeza [6]. Mediante amplificación por PCR y secuenciación del gen ARNr 16S ambos aislamientos fueron identificados como *I. limosus*, sugiriendo que, acompañado de pruebas bioquímicas convencionales, esta metodología podría ser la más conveniente.

Los aislamientos no fueron diferenciados mediante electroforesis en gel en campo pulsado (PFGE/*SpeI*), por lo que es muy probable que la infección pueda ser considerada una recidiva.

Los ensayos para evaluar la susceptibilidad a antibióticos, aunque estos no se encuentran estandarizados por CLSI para este microorganismo, de igual modo se realizaron acorde a sus recomendaciones. No se observaron halos de inhibición para discos conteniendo antibiótico β -lactámico, excepto aquellos con carbapenemes, con halos de inhibición llamativamente grandes (meropenem: 40 mm, imipenem: 50 mm). Tampoco se observaron variaciones en el halo de inhibición frente a los discos de antibiótico que contienen inhibidores de β -lactamasas de uso clínico, como sulbactam y ácido clavulánico (CLA), sugiriendo la ausencia de β -lactamasas fácilmente inhibibles por ellos, o la presencia de varias enzimas cuyos perfiles de resistencia a inhibidores o su regulación impidan la detección fenotípica con los métodos habituales.

La detección y caracterización de β -lactamasas se realizó a partir del aislamiento obtenido en el 2006, *I. limosus* MP06. La actividad β -lactamasa de su extracto proteico total se puso en evidencia mediante método iodométrico en presencia de ceftriaxona y ampicilina (AMP) como sustratos y también empleando NitrocefinaTM.

Mediante la digestión del ADN con la enzima de restricción *KpnI*, se procedió al clonado de fragmentos cromosómicos en el vector pk19 posteriormente transformados en células competentes *E. coli* TOP 10 F', seleccionadas en presencia de AMP. El estudio se enfocó en un clon en particular, K-41, cuyo extracto proteico total demostró actividad β -lactamasa por método iodométrico empleando a cefalotina (CEF) y AMP como sustratos. Se observó sinergia al enfrentar discos de ácido 3-fenil borónico (BOR) con discos

halos de inhibición frente a otros antibióticos β -lactámicos respecto de los presentes en el antibiograma de *E. coli* TOP 10 F-pK19.

El clon K-41 mostró un inserto de 12Kb, el cual fue completamente secuenciado mediante el método enzimático de Sanger, ensamblado y analizado. Una región de 1083 bp, presentó homología con varias β -lactamasas depositadas en bases de datos, a la cual se denominó INQ-1 [5, 7]. En el análisis *in silico* se predijo un ORF codificante para una proteína de 361 aminoácidos, con un codón de inicio inusual (GTG) y un posible péptido señal con posterior clivaje, siendo el primer aminoácido de la cadena madura el número 14. Las características bioquímicas de INQ-1 obtenidas a partir de análisis *in silico* de la secuencia traducida se resumen en la tabla 2. El sitio activo de serina (SLTK) está en una posición común a las β -lactamasas de clase A y D. Sin embargo, no es posible asignarle un “omega loop”, característico de las enzimas de clase A (ExxxN).

Posteriormente se procedió a subclonar un fragmento de 1,4 kb que contiene a INQ-1, utilizando las enzimas de restricción *XbaI* y *EcoRI*. El subclon, K-41-5, seleccionado en presencia de AMP, mostró actividad β -lactamasa por método iodométrico y sinergia en presencia de BOR, frente a los mismos sustratos que el clon del cual fue obtenido. La determinación experimental de pl y PM de INQ-1 a partir de los extractos proteicos totales del K-41 y K-41-5 resultó acorde con los valores teóricos esperados. (Valores teóricos y aparentes, respectivamente. pl: 6,16 – 6 y PM: 37,6 kDa -37kDa). Los valores de CIM obtenidos a ciertos antibióticos β -lactámicos para *E. coli* TOP 10 F-pK19, K-41 y K-41-5, se muestran en la tabla 1.

De acuerdo al clonado realizado en *E. coli*, INQ-1 es suficiente para incrementar la resistencia a cefalosporinas de primera generación pero no es suficiente para justificar el perfil de resistencia que se observa en *I. limosus*, a los demás antibióticos β -lactámicos.

Se prosiguió con la producción y purificación de INQ-1, mediante cromatografía de exclusión molecular seguida de cromatografía de intercambio aniónico. Con una pureza mayor al 95% y a fin de completar la caracterización bioquímica de INQ-1, se determinaron sus principales parámetros cinéticos por medio de análisis espectrofotométrico frente a varios antibióticos β -lactámicos. También se realizaron ensayos competitivos con inhibidores de β -lactamasas (CLA y BOR) frente a un sustrato reportador (CEF), en condiciones de pre-incubación (indirecta) y en forma directa, para determinar la IC_{50} de los mismos. CEF resultó ser un buen sustrato, con una $K_M = 20 \mu M$. INQ-1 presenta una eficiencia catalítica similar por CEF y bencil-penicilina ($k_{cat}/K_M = 0,056$ y $0,048 \mu M^{-1}.s^{-1}$, respectivamente). En los ensayos INQ-1 no hidrolizó en forma detectable cefuroxima, ceftazidima, y cefotaxima. INQ-1 sólo pudo ser inhibida por CLA luego de un intervalo de pre-incubación en ausencia de reportador (IC_{50} indirecto = $56 \mu M$). Y si bien se inhibió en forma directa con BOR, lo hace a una muy alta concentración (IC_{50} directo = $390 \mu M$; IC_{50} indirecto = $151 \mu M$).

Tabla 1: Determinación de CIM por dilución en medio sólido.

<i>E. coli</i> TOP 10	AMP ($\mu g/ml$)	CEF ($\mu g/ml$)	PIP ($\mu g/ml$)	CTX ($\mu g/ml$)	CAZ ($\mu g/ml$)
pK19	2	4	0,5	0,03	0,25
K-41	16	16	2	0,25	2
K-41-5	16	32	2	-	-

La combinación del análisis in-silico y la caracterización bioquímica parcial realizada hasta el momento muestra que INQ-1 parece ser una β -lactamasa cromosómica con un comportamiento mixto entre las clases A y C, descritas e involucradas en la resistencia a β -lactámicos en aislamientos clínicos. Así, INQ-1 es una β -lactamasa poco sensible a inhibidores enzimáticos clásicos.

La búsqueda de otras β -lactamasas en este aislamiento de *I. limosus* MBO6 se realizó a partir del

conocimiento de gran parte de su genoma [8]. La secuencia se obtuvo por pirosecuenciación, las lecturas se ensamblaron con el programa Newbler v2.5.3 provisto por la plataforma 454 y la anotación del mismo se realizó en el servidor RAST. El genoma completo fue estimado en 8,1 Mb. El contenido de GC promedio es del 67,9%, con regiones tan ricas que se aproximan al 73% de GC. Hasta el momento, se identificaron 6.351 genes codificantes para proteínas. De estos, al 68,7% (4.362) se le asignó una función biológica, mientras que al 30,4% (1.931) se los definió como proteínas hipotéticas conservadas. Aún no se detectaron elementos transponibles, islas de patogenicidad o plásmidos. Se encontraron 89 genes que podrían estar involucrados en la resistencia a antibióticos y compuestos tóxicos. De estos, 19 genes podrían hacerlo para componentes de bombas de flujo de resistencia a múltiples drogas. Mientras que 21 genes fueron asociados a diferentes clases de proteínas capaces de reconocer antibióticos β -lactámicos, como β -lactamasas y PBPs. Se procedió a analizar estos últimos en forma individual con la finalidad de identificar cuáles de estos podrían ser potenciales β -lactamasas. Se encontraron 2 posibles serino- β -lactamasas, además de INQ-1, a las cuales se las denominó con un número arbitrario (26 y 244), cuyas características bioquímicas obtenidas a partir de análisis *in silico* de la secuencia traducida se resumen en la tabla 2.

Tabla 2: Características bioquímicas teóricas de 2 posibles β -lactamasas a partir del análisis *in silico* de la secuencia traducida a proteína y de INQ-1.

Característica	β -lactamasas		
	26	244	INQ-1
Nº de aminoácidos en la proteína madura	256	349	361
pl teórico	5,1	6,1	6,2
PM teórico (kDa)	38,9	37,5	37,6
Mecanismo de secreción posible	Clásico (<i>sec</i>)	No Clásico (<i>no-sec</i>)	Clásico (<i>sec</i>)
Motivos encontrados en las posiciones precisas	Elemento SxxK y elemento KTG	Elemento SxxK, bucle YSN, elemento KTG y D ²¹⁷	Elemento SxxK, bucle YSD, elemento KTG
Clase posible de β -lactamasa	A/C	C	A/C

En cuanto a los restantes elementos de la posible β -lactamasa 26, el bucle del elemento 2 no está definido, así como tampoco presenta el “omega loop” característico de las enzimas de clase A, pero presenta a 95 aminoácidos de la serina del sitio activo el motivo ExxxY.

A partir del ensamblado incompleto del genoma de *I. limosus* se detectaron numerosos genes que podrían estar involucrados en la resistencia a distintas familias de antibiótico. En particular, la potencial presencia de varias β -lactamasas, podría explicar el patrón de resistencia a esta familia de antibióticos en dichos aislamientos, y así contribuir a la capacidad de persistir en las secreciones de los pacientes con fibrosis quística, pese a los sucesivos tratamientos con ellos.

REFERENCIAS:

1. Coenye, T., et al., Characterization of unusual bacteria isolated from respiratory secretions of cystic fibrosis patients and description of *Inquilinus limosus* gen. nov., sp. nov. *J Clin Microbiol*, 2002. **40**(6): p. 2062-9.
2. Schmoltdt, S., et al., Clonal analysis of *Inquilinus limosus* isolates from six cystic fibrosis patients and specific serum antibody response. *J Med Microbiol*, 2006. **55**(Pt 10): p. 1425-33.

REFERENCIAS:

1. Coenye, T., et al., Characterization of unusual bacteria isolated from respiratory secretions of cystic fibrosis patients and description of *Inquilinus limosus* gen. nov., sp. nov. *J Clin Microbiol*, 2002. **40**(6): p. 2062-9.
2. Schmoltdt, S., et al., Clonal analysis of *Inquilinus limosus* isolates from six cystic fibrosis patients and specific serum antibody response. *J Med Microbiol*, 2006. **55**(Pt 10): p. 1425-33.
3. Wellinghausen, N., A. Essig, and O. Sommerburg, *Inquilinus limosus* in patients with cystic fibrosis, Germany. *Emerg Infect Dis*, 2005. **11**(3): p. 457-9.
4. Kidd, T.J., et al., Low rates of *Pseudomonas aeruginosa* misidentification in isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol*, 2009. **47**(5): p. 1503-9.
5. Pino M, Power, Ruggiero, Di Conza, Gutkind G. INQ-1: Preliminary Characterization of a β -lactamase from *Inquilinus limosus* - 52th ICAAC, SF, CA, USA, 2012.
6. Baroni, M., et al. *Inquilinus limosus*: Primer aislamiento de paciente con fibrosis quística en Argentina - Congreso Argentino de Microbiología. 2007.
7. Pino M, G.G., Di Conza, J. Identification of a *Inquilinus limosus* β -lactamase - 50th ICAAC, C1-1965, Boston, MA, USA. 2010.
8. Pino M, D.C.J., Revale S, Gutkind G. Putative Mechanism of Resistance Detection of *Inquilinus limosus* by a full genome sequencing approach - 52th ICAAC, SF, CA, USA, 2012.

PREMIO “FRANCISCO CIGNOLI” – HISTORIA DE LA FARMACIA Y LA BIOQUIMICA

BAUTISMO DE FUEGO DE LA PROFESIÓN BIOQUÍMICA-FARMACÉUTICA. UN APORTE HISTÓRICO

Alfredo Lo Balbo

Argentina padeció una guerra hace 30 años. Una guerra que en su atroz y descarnada realidad se hizo presente cuando la diplomacia no logró soluciones pacíficas para los disputados archipiélagos del Atlántico Sur que se convirtieron en campos de batalla.

No existían antecedentes cercanos de medicina de guerra, sin embargo hubo colegas que brindaron sus más preciados servicios y conocimientos para mitigar dolores y aliviar sufrimientos, sobreponiéndose a sus propios temores, a las carencias logísticas y hospitalarias, y a las perturbadoras impresiones, que heridos, mutilados y muertos dejaban en sus memorias. Supieron enfrentar el desafío y lucharon por la vida de sus pacientes con denodado esfuerzo. Ellos forman parte de la historia reciente del país y de la profesión.

Las guerras privan al hombre de la conservación de la vida y es allí cuando la situación desborda y surge el miedo. La batalla altera a sus protagonistas. Malvinas fue una guerra efectiva del siglo último para Argentina, sin antecedentes previos en la aplicación de la medicina en combate. Tampoco había profesionales que pudieran transmitir alguna experiencia en la asistencia de los heridos en acción bélica.

La asistencia inmediata, el traslado de heridos, el manejo del trauma agudo, de los quemados o la adopción de protocolos son algunos de los tantos asuntos que deben resolverse a diario. Los cuadros hemorrágicos, la compresión de heridas y el manejo de la emergencia extrahospitalaria son maniobras de cada momento de una guerra.

Consolidada la recuperación de las islas Malvinas en 1982, no se disponía de atención hospitalaria para los soldados. El pequeño hospital de Comodoro Rivadavia fue trasladado a Puerto Argentino para convertirse en una instalación sanitaria de campaña, denominado Hospital Conjunto. Su equipamiento consistía en radiología simple, laboratorio, seis mesas para cirugía, seis camas de cuidados intensivos, cinco camillas de reanimación y clasificación de heridos, con una capacidad de internación para ciento cincuenta pacientes.

Mil novecientos noventa internados tuvo dicho hospital en los sesenta y cinco días que estuvo funcionando. Seiscientos fueron los evacuados al continente. Ciento veinte hombres conformaban la dotación total en la última etapa del conflicto, que incluía cincuenta y un profesionales universitarios, de los cuales cuarenta y cinco eran médicos de diferentes especialidades.

La atención en primera línea fue sumamente dificultosa y quebró el concepto de la asistencia rápida de los heridos de guerra: lo escabroso del terreno hacía imprescindible el uso de helicópteros para la evacuación.

Recibir desde el frente a los heridos en el “*período de oro*”, es decir, dentro de las dos horas post injuria que es cuando un centro quirúrgico salva vidas y baja la mortalidad (enseñanza de las guerras de Corea y Vietnam), era una misión imposible: las bajas llegaban por tierra al hospital transcurridas más de seis horas después de haber sido heridos.

En la isla Gran Malvina, puntualmente en Puerto Mitre (Howard) se instaló un reducido puesto de socorro con treinta camas, ubicado en el gimnasio local. Mientras que en Bahía Fox, se destinó una sección de socorro, que no se disponía de capacidad quirúrgica y sólo se podía hospitalizar a unos pocos heridos.

Más tarde, se pudo disponer de los buques hospitales: el transporte polar Bahía Paraíso y el rompehielos Almirante Irizar. En ambas naves, se realizó cirugía general, maxilofacial y traumatológica. Funcionaron laboratorios de bioquímica y unidades farmacéuticas, junto con servicios de clínica médica, atención de quemados, cardiología, oftalmología, odontología, anestesia y enfermería

Siempre se asistió con premura a heridos y lesionados de los bombardeos y a quienes resultaban víctimas de la artillería naval. Los internados por heridas de combate conformaban poco más del diez por ciento del total de efectivos destacados en las islas. Las afecciones más comunes fueron pie de trinchera, congelamiento de dedos, infecciones en la piel, anginas, neumopatías, otitis medias supurantes, micosis de piel, infecciones urinarias, apendicitis aguda y desnutrición.

El transporte de las camillas se hacía de a pie, desde el lugar en que caía herido el combatiente hasta el puesto de socorro de la unidad; a veces, a varios kilómetros, transitando un terreno muy dificultoso para la marcha.

Todo influyó desfavorablemente sobre los heridos más graves. En el puesto de socorro, se los reacondicionaba para continuar su viaje en ambulancia hacia el hospital. Inicialmente, este traslado se efectuaba por helicóptero, medio que demostró ser el más adecuado y que cada vez fue más restringido en su empleo, debido a la pérdida del techo aéreo argentino.

Al esfuerzo sanitario insular debe sumarse la capacidad de los hospitales permanentes continentales de Ushuaia, Puerto Belgrano, Punta Indio, Río Santiago y Buenos Aires.

Para la evacuación por vía aérea de heridos al continente se utilizaban los Hércules C-130 y, desde que se tenía la noticia de la llegada de un vuelo, burlando el bloqueo inglés, se disponía de cuarenta minutos para evacuar a los heridos del Hospital Conjunto, recorrer los ocho kilómetros hasta el aeropuerto y transbordarlos al avión. A veces, hubo que retornar con los heridos, porque las aeronaves no descendían o debían decolar antes, por alertas rojas.

La sociedad debe conocer los desvelos de nuestros hombres que eligieron el camino de la sanidad para servir al prójimo y a la Patria. Como testigos de sus servicios, quedan los testimonios de quienes, durante la guerra, salvaron sus vidas y vieron mitigados sus dolores y aliviado su sufrimiento.

Poco y nada se sabe de los heroicos desvelos de estos colegas que trabajaron en las líneas de combate, en los arriesgados traslados expuestos al fuego enemigo, en el tratamiento hospitalario o en el puesto de socorro, y en la evacuación al continente atravesando un cerco aéreo y marítimo implacable, quienes, dadas las extremas circunstancias, en muchas ocasiones tuvieron que recurrir a la improvisación para resolver los problemas que iban surgiendo.

Y es ante estas instancias en que uno se admira de la grandeza de estos profesionales argentinos que logran el triunfo más humano y elemental, el de salvar vidas, suavizar sufrimientos, destacándose tanto por las capacidades individuales como por la formación académica adquirida, rasgo fundamental del logro de esta empresa.

Esta es la historia de bioquímicos y farmacéuticos que se desempeñaron en circunstancias extremadamente terribles, vividas en nuestro territorio nacional, resueltas con valor humano y científico, enmarcadas en la ética para el ejercicio de nuestra profesión.

Los relatos trascienden el ámbito de la sanidad, pues serán de interés general, en especial para los profesionales en el campo de las emergencias y catástrofes. Reflejan el drama y el horror de la guerra, pero no aprovechar las experiencias sanitarias vividas sería un gran error del sentido común.

Bioquímicos y farmacéuticos en el Conflicto del Atlántico Sur (1982)

Carlos Marcelo Patané (Islas Georgias del Sur)
Roque Waldimiro Cvitanovich (destructor ARA Hércules)
Nestor Oscar Vitale (Portaviones 25 de Mayo)
Armando Martín Mercado (Crucero ARA Geenal Belgrano)
Oldemar Santiago Sacilotto (Buque Hospital Almirante Irizar)
Hugo Mario Catalán (Buque Hospital Almirante Irizar)
Carlos Alberto Espinosa (Buque Hospital Bahía Paraíso)
Jesús Alejandro Moyano (Buque Hospital Bahía Paraíso)
Pablo Hautcoeur (Hospital Conjunto)
Víctor Mónaco (Puesto de socorro en Gran Malvina)
Roberto Coccia (Apostadero Naval Malvinas)
Raúl Héctor Bidegorry (Apostadero Naval Malvinas)
Guillermo Pandolfi (Hospital Conjunto)
Mario Baigorí (Hospital Conjunto)
Alberto Fernández (Hospital Conjunto)
Pascual Pelella (Hospital Conjunto)

PREMIO "JULIO J. ROSSIGNOLI" – FISICOQUIMICA

"PARTICIPACIÓN DE LOS COMPLEJOS MITOCONDRIALES I Y III EN EL METABOLISMO DEL ÓXIDO NÍTRICO"

Farm. Darío E. Iglesias, Bioq. Silvina S. Bombicino y Dra. Laura B. Valdez

Cátedra de Fisicoquímica, Departamento de Química Analítica y Fisicoquímica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

INTRODUCCIÓN

Las mitocondrias, a través de la síntesis de ATP por fosforilación oxidativa, proporcionan la mayor parte de la energía necesaria para las funciones celulares. La cadena respiratoria se localiza en la membrana interna mitocondrial y consta de una serie de proteínas de membrana, las cuales poseen grupos prostéticos capaces de aceptar o ceder uno o dos electrones. Los electrones fluyen espontáneamente desde los transportadores con potenciales de reducción estándar (E°) más bajo hacia los transportadores con E° más elevado. Existen cuatro complejos respiratorios (I, II, III y IV) capaces de catalizar la transferencia de electrones de una reacción parcial de la cadena respiratoria (Nicholls y Ferguson, 2002).

Simultáneamente a la transferencia de electrones, hay una fuga de electrones que conduce a la generación de radicales libres y otras especies reactivas del oxígeno, consecuencia de la reducción parcial del mismo. El anión superóxido (O_2^-) se produce por auto-oxidación de componentes de la cadena respiratoria, principalmente en dos sitios: complejo I y complejo III (Boveris y Cadenas, 1975; Boveris y col., 1976; Chance y col., 1979; Turrens y Boveris, 1980). El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) se origina a través de la dismutación enzimática del O_2^- , catalizada por la enzima Mn-superóxido dismutasa (Mn-SOD).

Además, la mitocondria fue reconocida como fuente de producción de óxido nítrico (NO), el cual se sintetiza a través de la reacción catalizada por la óxido nítrico sintasa asociada a la membrana interna mitocondrial (mtNOS) (Ghafourifar y Richter, 1997; Giulivi y col., 1998; Boveris y col., 2002). Diversas observaciones (Persichini y col., 2005; Franco y col., 2006) sugieren una asociación entre la mtNOS y proteínas de los complejos mitocondriales.

Los metabolismos del NO y el O_2^- se relacionan, en la matriz mitocondrial, por la reacción de producción de peroxinitrito ($ONOO^-$). A su vez, el NO es un efectivo regulador de la función mitocondrial, ya que inhibe la actividad de la citocromo oxidasa en competición con el oxígeno (Cleeter y col., 1994; Brown y Cooper, 1994; Takehara y col., 1996; Antunes y col., 2004) e inhibe la transferencia de electrones entre los citocromos *b* y *c*, incrementando la producción de anión superóxido (Poderoso y col., 1996). De esta forma, el NO regula las concentraciones intramitocondriales en estado estacionario del propio NO y de otras especies reactivas, tales como O_2^- , H_2O_2 y de $ONOO^-$ (Poderoso y col., 1996; Poderoso y col., 1998; Poderoso y col., 1999; Boveris y col., 2000; Antunes y col., 2004).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La *hipótesis* de trabajo sostiene que existe una interacción funcional entre la cadena de transferencia de electrones y el metabolismo del NO en la mitocondria. Por un lado, la mtNOS podría interaccionar funcionalmente con subunidades del complejo I, utilizando a dicho complejo como fuente alternativa de electrones para su actividad enzimática. Por otro lado, el NO producido por la mtNOS inhibiría la transferencia de electrones no solo en el complejo IV, cuyo mecanismo está descrito, sino también en el complejo III, modulando la eficiencia de la cadena respiratoria mitocondrial y regulando la producción de especies activas del oxígeno.

Por ello, el presente trabajo incluye dos grandes *objetivos*:

1. *estudiar, desde un punto de vista funcional, la interacción entre la mtNOS y el complejo I de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, y*
2. *caracterizar el efecto inhibitorio del NO sobre el complejo III.*

RESULTADOS

Para abordar estos objetivos, se utilizaron partículas submitocondriales fosforilantes (ETPH-Mg²⁺) invertidas de corazón de vaca. Dichas partículas consisten en vesículas de membrana interna selladas, que exponen los componentes de la membrana interna hacia el exterior y carecen de todos los componentes mitocondriales solubles. Dado que poseen potencial de membrana y capacidad fosforilante y que presentan una orientación reversa, con exposición de las enzimas ATPasa, NADH-deshidrogenasa del complejo I y mtNOS a los solutos del medio circundante, es una preparación recomendable para el estudio de la producción de NO por las mismas, y su modulación por regulación del flujo de electrones de la cadena respiratoria. Más aún, la preparación de partículas invertidas de corazón bovino fue utilizada por Boveris, Chance, Cadenas y Turrens (Boveris y Cadenas, 1975; Boveris y col., 1976; Chance y col., 1979; Turrens y Boveris, 1980) en la caracterización y descripción de la producción de especies activas del oxígeno por los complejos mitocondriales.

(i) Interacción funcional entre la mtNOS y el complejo I mitocondrial

- Las partículas ETPH-Mg²⁺ reducen NAD⁺, a expensas de establecer un flujo reverso de electrones, a una velocidad de 14.4 ± 0.9 nmol/min. mg proteína. Esta actividad fue obtenida en condiciones de Cl₂Mg 3 mM y KCN 0.6 mM.
- La actividad NAD⁺ reductasa, succinato y ATP dependiente, es inhibida por el agregado de inhibidores de la cadena de transporte de electrones (rotenona, 88% y antimicina, 77%), de la FoF1-ATPasa (oligomicina, 98%) y de desacoplantes de la fosforilación oxidativa (m-CCCP, 93%).
- Las condiciones de Cl₂Mg y KCN óptimas para determinar la producción de NO por las partículas ETPH-Mg²⁺, manteniendo el flujo invertido de electrones, fueron: Cl₂Mg 0.5 mM y KCN 0.3 mM.
- Las partículas producen NO a una velocidad de 0.62 ± 0.03 nmol/ min.mg proteína, bajo condiciones experimentales de MgCl₂ 0.5 mM y KCN 0.3 mM. Esta actividad fue detectada aún en ausencia de un dador exógeno de electrones y sustrato de la enzima, NADPH, sugiriendo que la mtNOS utiliza otra fuente de electrones para su actividad enzimática.
- La actividad mtNOS en las partículas fue inhibida por el agregado de rotenona, inhibidor del complejo I, en un 86%. Dado que la actividad de la enzima nNOS aislada y purificada no se inhibió por el agregado de rotenona en el medio de reacción, se sostiene que la inhibición de la producción de NO por las partículas ETPH-Mg²⁺ ante la adición de rotenona ocurre a través de la inhibición del flujo de electrones provenientes del complejo I a la mtNOS y no debido a una acción directa sobre la estructura de la enzima.
-

(ii) Efecto inhibitorio del NO sobre el complejo III mitocondrial

- El NO inhibió la actividad de succinato-citocromo c reductasa (complejo II-III) de ETPH-Mg²⁺ en forma dependiente de la concentración. La inhibición máxima (51%) se registró a [NO] ~ 240 nM. (GSNO 500 μM)

- Asimismo, el NO inhibió la actividad de NADH-citocromo *c* reductasa (complejo I-III). El perfil de inhibición similar observado para la actividad de los complejos I-III y II-III sugiere un sitio de inhibición común a ambos (complejo III).
- El agregado de L-arginina y de cofactores necesarios para la actividad de NOS mitocondrial (Ca^{2+} y NADPH) disminuyó un 36% la actividad de succinato-citocromo *c* reductasa. Dicha inhibición sería consecuencia de la producción endógena de NO por la mtNOS.
- La reducción de la actividad de succinato-citocromo *c* reductasa por el NO fue independiente de la $[\text{O}_2]$. Este resultado sugiere que el mecanismo de inhibición sobre el complejo III sería diferente al descripto para la citocromo oxidasa (complejo IV).
- El incremento en la $[\text{NO}]$ produjo un aumento hiperbólico en las velocidades de producción de O_2^- y H_2O_2 . Las velocidades máximas resultaron un 58% mayores a las registradas en ausencia del dador de NO. Además, se observó una correlación lineal entre las velocidades de producción de O_2^- y H_2O_2 , con una pendiente de 1.98. Este resultado está de acuerdo a la estequiometría de la reacción de dismutación del O_2^- .
- La inhibición del transporte de electrones mitocondrial por el NO a bajas $[\text{O}_2]$ mostró una mayor concentración de cit. $a\alpha_3$ reducido que la obtenida en condiciones de aire saturado de O_2 . La fracción de cit. *b* reducido permaneció sin cambios. Estos datos concuerdan con la inhibición competitiva del complejo IV y la independencia de la $[\text{O}_2]$ mostrada en el complejo III.
- Los espectros de EPR de ETPH- Mg^{2+} muestran una señal compatible con el radical UQ^\bullet a $g = 1.99$. El agregado de antimicina A y GSNO aumenta dicha señal, coherente con la inhibición del transporte de electrones en el complejo III.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos muestran que existe una asociación funcional entre el complejo I mitocondrial y la mtNOS. Asimismo, los mismos están de acuerdo con la dependencia de la actividad de mtNOS con el estado metabólico y con potencial de membrana mitocondrial (Boveris y col., 2006; Valdez y col., 2006), y con la interacción física observada entre la mtNOS y los complejos respiratorios IV (Persichini y col., 2005) y I (Franco y col., 2006).

Por otro lado, la interacción del NO con el complejo III inhibe la transferencia de electrones mitocondrial, en forma independiente de la $[\text{O}_2]$. Dicha inhibición lleva a un incremento en $[\text{UQ}^\bullet]$ en estado estacionario, lo que deriva en un aumento de las velocidades de producción de O_2^- y H_2O_2 .

Para concluir, los resultados del presente trabajo muestran que la producción de NO por la mtNOS dependería, al menos en parte, de la interacción funcional con el complejo I, obteniendo del mismo los equivalentes de reducción para catalizar la reacción. Asimismo, el NO generado en este contexto sería capaz de regular la cadena de transporte de electrones a dos niveles: el complejo IV y el complejo III. Esta última interacción, a través del aumento en la producción de O_2^- y del H_2O_2 , promovería una regulación de las concentraciones en estado estacionario del propio NO y de las especies activas del oxígeno y del nitrógeno. La disposición en supercomplejos, en los cuales, la mtNOS parecería estar involucrada, permitiría una regulación fina, localizada e integrada de los metabolismos del oxígeno y del NO en la mitocondria. Así, la asociación funcional entre la mtNOS y el complejo I podría ser otro de los mecanismos regulatorios del NO sobre la cadena de transporte de electrones, llevando, en situaciones fisiopatológicas, a mitocondrias disfuncionales con inactivación del complejo I, modificaciones oxidativas y nitrosativas de proteínas y lípidos y disfunción energética.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Antunes F, Boveris A, Cadenas E (2004). *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 16774-16779.
- Boveris A, Arnaiz SL, Bustamante J, Alvarez S, Valdez L, Boveris AD, Navarro A (2002). *Methods Enzymol*, 359, 328-339.
- Boveris A, Cadenas E (1975). *FEBS Lett*, 54, 311-314.
- Boveris A, Cadenas E (2000). *IUBMB Life*, 50, 245-250.
- Boveris A, Cadenas E y Stoppani AO (1976). *Biochem J*, 156, 435-444.
- Boveris A, Valdez LB, Zaobornyj T y Bustamante J (2006). *Biochim Biophys Acta*, 1757, 535-542.
- Brown GC, Cooper CE (1994). *FEBS Lett*, 356, 295-298.
- Cleeter MW, Cooper JM, Darley-Usmar VM, Moncada S y Schapira AH (1994). *FEBS Lett*, 345, 50-54.
- Chance B, Sies H, Boveris A (1979). *Physiol Rev*, 59, 527-605.
- Franco MC, Antico Arciuch VG, Peralta JG, Galli S, Levisman D, López LM, Romorini L, Poderoso JJ y Carreras MC (2006). *J Biol Chem*, 281, 4779-4786.
- Ghafourifar P y Richter C (1997). *FEBS Lett*, 418, 291-296.
- Giulivi C, Poderoso JJ y Boveris A (1998). *J Biol Chem*, 273, 11038-11043.
- Nicholls D y Ferguson S (2002). *Bioenergetics* 3, 89-154.
- Persichini T, Mazzone V, Polticelli F, Moreno S, Venturini G, Clementi E y Colasanti M (2005). *Neurosci Lett*, 384, 254-259.
- Poderoso JJ, Carreras MC, Lisdero C, Riobo N, Schöpfer F y Boveris A (1996). *Arch Biochem Biophys*, 328, 85-92
- Poderoso JJ, Carreras MC, Schöpfer F, Lisdero CL, Riobó NA, Giulivi C, Boveris AD, Boveris A y Cadenas E (1999). *Free Radic Biol Med*, 26, 925-935.
- Poderoso JJ, Peralta JG, Lisdero CL, Carreras MC, Radisic M, Schöpfer F, Cadenas E y Boveris A (1998). *Am J Physiol*, 274, C112-C119.
- Takehara Y, Nakahara H, Inai Y, Yabuki M, Hamazaki K, Yoshioka T, Inoue M, Horton AA y Utsumi K (1996). *Cell Struct Funct*, 21, 251-258.
- Turrens JF y Boveris A (1980). *Biochem J*, 191, 421-427.
- Valdez LB, Zaobornyj T y Boveris A (2006). *Biochim Biophys Acta*, 1757, 166-172.
- Valdez LB y Boveris A (2007). *Front Biosci*, 12, 1210-1219.

PREMIO “MARIA AMELIA ENERO” – FARMACOLOGIA

LOS RECEPTORES NICOTÍNICOS A₇ COMO BLANCO FARMACOTERAPÉUTICO PARA RECUPERAR LA MEMORIA EN ALGUNOS TIPOS DE AMNESIA

MG Blake, MC Krawczyk, MM Boccia

Laboratorio de Neurofarmacología de los Procesos de Memoria, Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Junín 956 5° piso, C1113, Buenos Aires, Argentina. Fax: 54-11-4964-8266; marianoblake@yahoo.com.ar

Durante el aprendizaje se adquiere nueva información y, si se cumplen ciertas condiciones, el individuo puede conservarla constituyendo una traza de memoria. El sistema colinérgico central participa en todos los pasos necesarios para formar, conservar y evocar memorias [1].

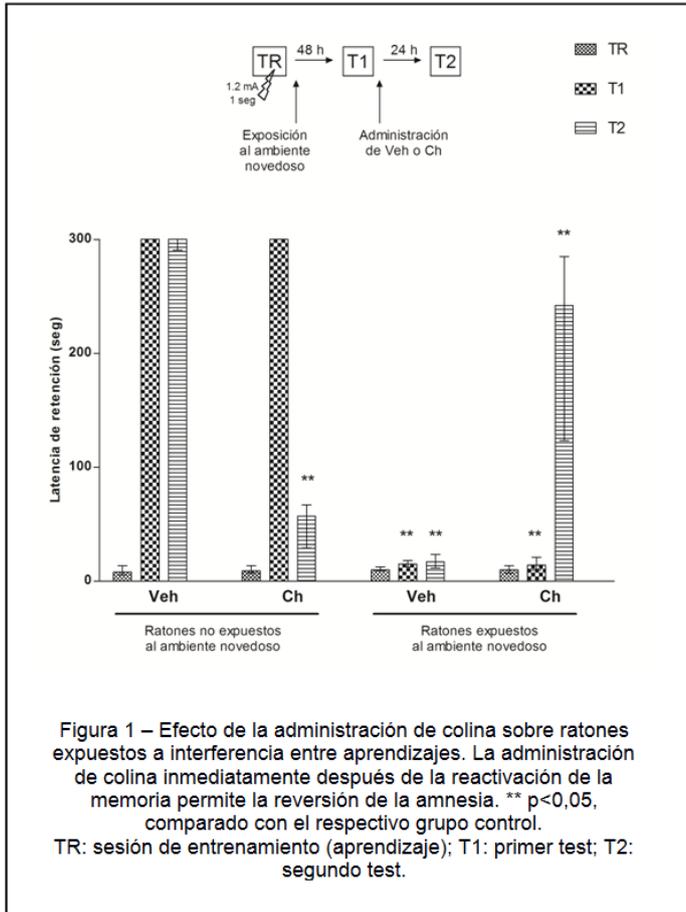
Se denomina “amnesia” a la condición clínica o experimental en la cual un individuo es incapaz de poner de manifiesto una memoria [14]. Si el individuo no ha almacenado la información, no habrá memoria, y, como consecuencia, habrá amnesia. Sin embargo, también habrá amnesia cuando por alguna razón el individuo no logre expresar una memoria que fue almacenada, es decir, no logre que esa memoria tome el control de la conducta [14].

A lo largo del presente trabajo se ha empleado un abordaje fisiológico que ocurre comúnmente en la vida diaria: la interferencia entre aprendizajes [3,5]. Un sujeto expuesto sucesivamente a situaciones de aprendizaje diversas puede experimentar dificultades para procesar la información recientemente adquirida si ese procesamiento se interfiere mediante la presentación de más información novedosa, dificultando la formación de la memoria correspondiente. Es decir, el individuo presenta amnesia para la información contenida en el primer aprendizaje.

Para ello se emplearon ratones CF-1 machos de 60 días de edad criados en nuestro propio bioterio, con acceso libre al alimento y al agua de bebida. Se emplearon dos tareas conductuales: la tarea de evitamiento inhibitorio (EI) y la exposición a un ambiente novedoso (AN). La conducta de EI utiliza la preferencia natural de los ratones por un ambiente oscuro [2]. Brevemente, cada ratón se coloca en una pequeña plataforma iluminada desde la cual el ratón puede pasar a un ambiente oscuro, lo que normalmente hace tras unos pocos segundos. Al ingresar al mismo, el ratón recibe una descarga eléctrica en las patas (1,2 mA, 50 Hz, 1 seg). Luego se realiza la evaluación de la memoria. Cada ratón es colocado nuevamente en la plataforma iluminada y se registra el tiempo que tarda en ingresar al compartimiento oscuro, lo que se interpreta operativamente como una manifestación de la memoria almacenada. La evaluación finaliza cuando el ratón ingresa en el compartimiento oscuro o si no ingresa tras 5 minutos de permanencia en la plataforma iluminada. Durante el test ningún ratón recibe la descarga eléctrica (independientemente de haber ingresado o no al compartimiento oscuro).

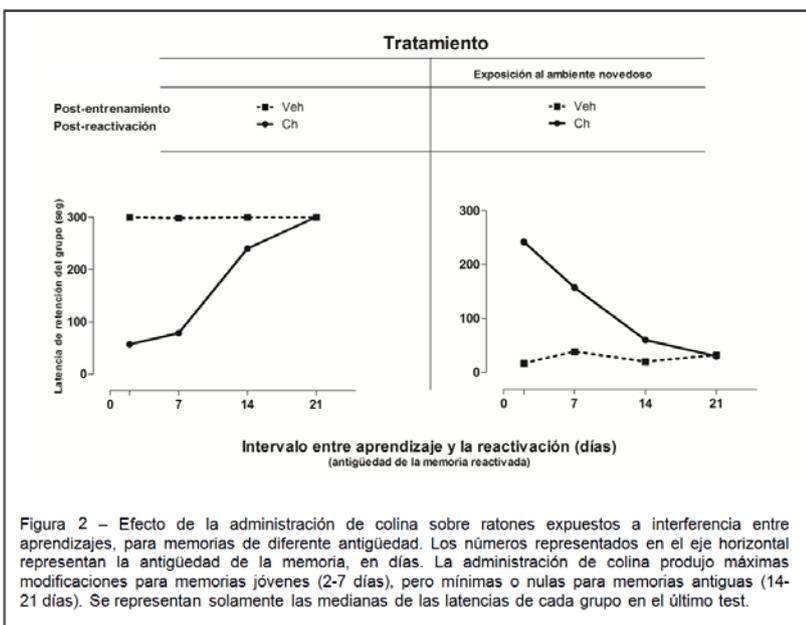
El AN consistió en un panel horizontal con 16 orificios que el ratón puede explorar libremente introduciendo su hocico en ellos. Cada ratón se coloca en el centro del panel y se le permite explorar el ambiente durante 5 minutos, mientras se registra el número de hociqueos [3,5]. Luego de los 5 minutos el ratón es retirado del panel y devuelto a su jaula y el panel es cuidadosamente higienizado con agua y alcohol al 70%. Cuando el ratón aprende la tarea de EI y luego se lo expone a este AN, se comporta como si no recordara la tarea de EI [3,5]. La producción de interferencia entre aprendizajes es evidente, pues el ratón ingresa al compartimiento oscuro. ¿Significa esto que el ratón no almacenó una memoria de la tarea de EI o que formó una memoria pero no puede expresarla?

Para responder a este interrogante, se entrenaron cuatro grupos de 10 ratones cada uno en la tarea de EI. Los ratones de dos de los grupos fueron luego retornados inmediatamente a sus jaulas, mientras que los ratones de los otros dos grupos fueron expuestos al AN durante 5 minutos, y luego se los dejó en sus respectivas jaulas. Los resultados se muestran en la figura 1



Durante el primer test (T1), los ratones expuestos al AN ingresaron antes al compartimiento oscuro, lo que sugiere que el AN interfirió con la memoria de EI. Inmediatamente luego de este test, dos de los grupos recibieron una inyección bilateral de colina (Ch, un agonista de los receptores nicotínicos α_7) y los otros dos fueron inyectados con vehículo en el hipocampo dorsal, un área de corteza cerebral involucrada críticamente en los procesos de memoria [13]. Puesto que durante el test la memoria de evitamiento fue reactivada, la Ch administrada podría modular el proceso de reconsolidación. En un segundo test realizado 24 horas más tarde (T2), se observó que la Ch revirtió el déficit de memoria observado en los ratones que habían expuestos al AN. Por el contrario, la misma dosis de Ch produjo un deterioro de la memoria en los controles que no habían sido expuestos al AN.

Estos efectos opuestos y contradictorios de la Ch, que dependen de las condiciones que tienen lugar durante la adquisición y la consolidación de la memoria, fue observado repetidas veces en nuestro laboratorio [4,7]. Podemos especular que los tratamientos aplicados luego de la reactivación de la memoria, ejercen un papel importante en la modulación de los procesos de memoria que se producen después de la evocación y parecen ser muy similares, aunque no idénticos, a los que se producen después del aprendizaje. Las razones que subyacen a estos efectos opuestos de la Ch permanecen sin descifrar, pero parece posible explicarlos como un nuevo ejemplo de hormesis, y pueden considerarse como una manifestación de sus efectos moduladores sobre la reconsolidación de la memoria [4,7].



Los efectos moduladores de los tratamientos farmacológicos sobre la reconsolidación de la memoria también

dependen de la edad de la memoria reactivada [4,6,10]. Los recuerdos más jóvenes son más sensibles a la modulación que los recuerdos más antiguos, de acuerdo con la ley de Ribot [12]. Se realizaron experimentos similares para evaluar si los efectos de la Ch dependen de la antigüedad de la memoria, pero modificando los tiempos existentes entre el aprendizaje y el primer test (es decir, para memorias de distinta antigüedad): la administración de Ch se efectuó a los 7 días, 14 días o 21 días después del aprendizaje (es decir, para memorias de 7, 14 o 21 días de antigüedad). Los resultados se resumen en la figura 2, en la que sólo se muestra la susceptibilidad de la memoria. Cuando la antigüedad de la memoria es de 2 ó 7 días, la administración de Ch produjo grandes diferencias con respecto a los controles, pero cuando la memoria reactivada era más antigua, la Ch progresivamente provocó efectos menores. Es decir que los recuerdos se vuelven progresivamente insensibles a la administración de Ch. El hecho de que los efectos de la Ch dependan de la antigüedad de la memoria al momento de ser reactivada, sugiere que los receptores nicotínicos α_7 del hipocampo están implicados en los procesos de memoria durante un período de tiempo limitado.

La importancia de estos resultados varía si se toma en cuenta el efecto facilitador de la Ch en los ratones que habían sido expuestos al AN, que si se considera el efecto inhibitor en los ratones no expuestos. Los ratones no expuestos al AN, generan una memoria que controla fuertemente la conducta (produce un fuerte EI). Las características de la situación de aprendizaje (un estímulo nocivo intenso que el ratón recibe en forma inesperada), se asemejan a las que en los seres humanos producen el síndrome de estrés post-traumático [8]. En este caso la Ch moduló negativamente la reconsolidación de esa memoria traumática (Figura 1), de donde surge entonces la siguiente pregunta: ¿podrían los receptores nicotínicos α_7 del hipocampo constituir un blanco terapéutico útil para modular estos recuerdos en una forma favorable para el paciente que sufre de estrés post-traumático?

Por otro lado, cuando la Ch se administró luego de la reactivación de una memoria “débil” produjo una modulación positiva (Figura 1). La importancia de estos resultados radica en que a pesar de que los animales se mostraron como amnésicos durante el T1, el hecho de que la Ch haya modulado positivamente la reconsolidación sugiere que la memoria de EI había sido almacenada. Sin embargo, esa memoria fue incapaz de tomar el control del comportamiento durante el primer test. A partir de estas observaciones surgen nuevos interrogantes. ¿Podrían los receptores nicotínicos α_7 del hipocampo constituir un blanco terapéutico utilizable para recuperar memorias que permanecen ocultas?

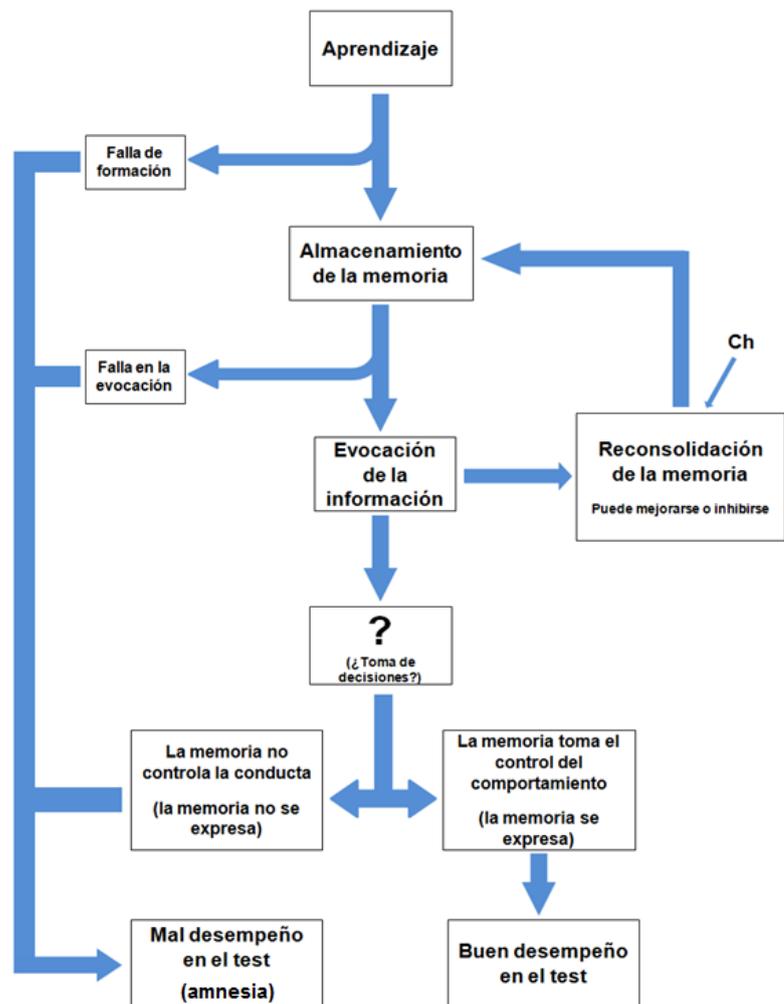


Figura 3 – Secuencia de eventos propuesta para los fenómenos observados en este trabajo. Existen múltiples procesos necesarios para que la memoria formada logre controlar la conducta. Una falla en cualquiera de estos procesos lleva a la amnesia.

A partir de estas observaciones, parece cuestionable el uso de términos tales como “memorias fuertes” y “memorias débiles”. Podría ser, en cambio, más apropiado considerar que se almacenan memorias que finalmente logran controlar la conducta y memorias que no. A esta capacidad de las memorias de tomar el control del comportamiento se la ha llamado que finalmente logran controlar la conducta y memorias que no. A esta capacidad de las memorias de tomar el control del comportamiento se la ha llamado “expresión” de la memoria [9]. Por lo tanto, pueden existir recuerdos almacenados, pero que permanecen ocultos [14]. Los presentes resultados abren la posibilidad de que estos recuerdos escondidos sean reactivados y mejorados a través de la reconsolidación, con lo que se podría obtener la evocación. Como la posibilidad de modulación está determinada por la antigüedad de la memoria, esta afirmación se aplicaría por lo menos para los recuerdos recientes, cuya pérdida es una de las características del deterioro cognitivo leve y de las etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer [11]. De hecho, no hay terapias aprobadas por la FDA para el deterioro cognitivo leve, y el único tratamiento aprobado farmacológico para la etapa precoz de la enfermedad de Alzheimer es la administración de inhibidores de la colinesterasa [11]. Los presentes resultados podrían proporcionar un nuevo abordaje farmacológico para reducir los trastornos cognitivos que se producen durante el envejecimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Baratti CM, Boccia MM, Blake MG (2009). *Braz J Med Biol Res*, 42(2), 148-154.
- [2] Blake MG, Boccia MM, Baratti CM (2008). *Neurosci Lett*, 444(1), 102-105.
- [3] Blake MG, Boccia MM, Krawczyk MC, Baratti CM (2011). *Physiol Behav*, 102(3-4), 332-337.
- [4] Blake MG, Boccia MM, Krawczyk MC, Delorenzi A, Baratti CM (2012). *Neurobiol Learn Mem*, 98, 112-121.
- [5] Boccia MM, Blake MG, Acosta GB, Baratti CM (2005). *Neuroscience*, 135(1), 19-29.
- [6] Boccia MM, Blake MG, Acosta GB, Baratti CM (2006). *Learn Mem*, 13(3), 376-381.
- [7] Boccia MM, Blake MG, Krawczyk MC, Baratti CM (2010). *Neuroscience*, 171(2), 531-543.
- [8] Debiec J, Ledoux JE (2004). *Neuroscience*, 129(2), 267-272.
- [9] Izquierdo I, Medina JH (1993). *Braz J Med Biol Res*, 26(6), 573-589.
- [10] Milekic MH, Alberini CM (2002). *Neuron*, 36(3), 521-525.
- [11] Neugroschl J, Wang S (2011). *Mt Sinai J Med*, 78(4), 596-612.
- [12] Ribot T (1881). *Les maladies de la memoire*. Appleton-Century-Crofts, New York.
- [13] Roozendaal B, McGaugh JL (2011). *Behav Neurosci*, 125(6), 797-824.
- [14] Squire LR (2006). *Learn Mem*, 13(5), 522-529.

PREMIO “VICENTE COLOBRARO”- ÁREA DE BROMATOLOGÍA Y NUTRICIÓN
“ESTUDIO PARA ESTABLECER CRITERIOS DE EVALUACIÓN BROMATOLÓGICAS Y NUTRICIONAL DE PRODUCTOS PARA PROGRAMAS DE ASISTENCIA ALIMENTARIA ”.

Olivera Carrión M., Giacomino S., Pellegrino N., Lopez L., Greco C., Binaghi J., Rodriguez V.

Cátedra de Bromatología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA

Palabras Claves: programas alimentarios, planes asistencia alimentaria, pre-elaborados, composición, calidad nutricional, rotulado, genuinidad, proteínas, grasas, sodio, fortificación.

INTRODUCCIÓN.

La seguridad alimentaria es actualmente un concepto amplio e integrador que abarca todos los eslabones de la cadena alimentaria considerando la inocuidad, la nutrición y la identidad de los productos, así como la sanidad vegetal y animal. Sin embargo, el concepto inicial como el derecho de las personas a disponer de alimentos de calidad en las proporciones recomendadas, sigue vigente sobre todo en los países en desarrollo. Las autoridades sanitarias tienen la responsabilidad de establecer políticas públicas para la selección y control de los productos que integran los programas de asistencia alimentaria, a efectos de promover la correcta alimentación de grupos poblacionales que por limitaciones socioeconómicas no pueden acceder a los mismos de manera adecuada.

En nuestro país, si bien la definición y lineamientos de estos programas se realiza a través de los Ministerios de Salud y de Desarrollo, la implementación de los planes alimentarios se ejecuta a través de los gobiernos provinciales. A pesar de la oferta y la variedad de productos ofrecidos por las empresas para estos fines, la información disponible era escasa, en general proveniente de los propios elaboradores. Más allá de la determinación del aporte de nutrientes específicos, otros aspectos como el etiquetado, lista de ingredientes, aditivos permitidos, correcta denominación de venta acorde al tipo de producto, imágenes utilizadas, hacen a las características particulares de genuinidad que deben presentar todos los productos que formen parte de comidas institucionales. Estos atributos no pueden ser evaluados por los consumidores y su cumplimiento constituye responsabilidad compartida de las autoridades y de las empresas. Disponer de esta información es de fundamental importancia para los profesionales de la nutrición involucrados en la selección de los productos, para los equipos de investigación que trabajan en aumentar el contenido y/o biodisponibilidad de nutrientes deficitarios en nuestra población, así como para promover en la industria alimentaria reglas claras que permitan la competencia leal con formulaciones de alimentos de similar calidad.

OBJETIVOS.

El presente estudio se planteó como objetivo establecer criterios de evaluación bromatológica y nutricional de los productos ofrecidos por las empresas para programas alimentarios, a efectos de la correcta selección de los mismos por parte de las instituciones responsables, agilizar la toma de decisiones, sistematizar los análisis fisicoquímicos y nutricionales solicitados, así como proponer mejoras en las formulaciones a las empresas elaboradoras cuando fuera factible.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PRODUCTOS.

Se dispuso de 103 productos y se clasificaron según el uso previsto, los ingredientes utilizados en las formulaciones, el grupo poblacional al que estaban dirigidos, así como el cumplimiento del Código Alimentario Argentinos (CAA) en los aspectos de genuinidad, rotulado nutricional y declaraciones presentes. Se estudió en una primera etapa la información técnica y del etiquetado y en una segunda etapa se realizaron análisis de productos seleccionados.

Casi la totalidad de los productos eran deshidratados y 94 fueron elaborados por 4 empresas. Muchos de ellos se presentaban como “alimentos completos”, a los cuales por el solo agregado de agua y cocción, se obtenían platos preparados. Algunos podían ser consumidos diariamente, (sopas, saborizantes de leche, mezclas de cereales y papillas para lactantes), o en forma alternada en caso de disponer de otras fuentes alternativas de alimentos (guisos, rellenos, masas, etc). Las denominaciones remitían a elaboración hogareña y coincidían en varios casos con las presentadas en la sección E como “alimentos pre-elaborados” (47 productos), de la base de datos del Sistema de Análisis y Registro de Alimentos (SARA) del Ministerio de Salud de la Nación. Esta tabla de composición fue la utilizada en la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) para la población consumidora de estos productos.

La información analítica presentada era escasa y solo una de las empresas presentó datos de composición centesimal, el resto no informaba el origen de los valores declarados y no se controlaba niveles de vitaminas y minerales aún en los productos fortificados. El desarrollo se focalizó fundamentalmente en la obtención de productos apetecibles por los consumidores y si bien la presentación y las características organolépticas son aspectos fundamentales para que los alimentos sean aceptados por las poblaciones beneficiarias, ésta no debe realizarse a expensas de la calidad nutricional.

En base a los ingredientes utilizados y datos disponibles proporcionados por los propios elaboradores, se observó que el contenido de proteínas era en general bajo y como principal fuente proteica predominaban los cereales, en algunos casos se utilizaba soja y ocasionalmente proteínas lácteas, sin estudios de calidad proteica en el caso de las mezclas. Las grasas se encontraban en baja proporción y en algunos casos se utilizaban aceites vegetales hidrogenados (AVH) como única o principal fuente de grasa y en otros aceite de girasol alto oleico (GAO). El nivel de sodio era muy elevado en muchos de los casos.

Algunos productos con declaraciones de propiedades nutricionales o dirigidos a grupos vulnerables con requerimientos especiales, no presentaban particularidades y/o estudios en su formulación que lo justificaran, por ejemplo productos dirigidos a embarazadas o en periodo de lactancia, ideal para niños, etc.. En otros no se cumplía el CAA por la utilización de colorantes prohibidos en productos dirigidos a niños menores a dos años, o utilización de imágenes de madre amamantado en paquetes de sopas que además presentaban como única fuente de grasa aceite vegetal hidrogenado.

La evaluación preliminar permitió inferir que más allá de la presentación y aceptación sensorial de los productos, distaban de presentar un perfil nutricional adecuado, con deficiente cantidad y/o calidad proteica y de grasas y elevada proporción de sodio. En la medida que la casi totalidad eran elaborados especialmente para ser utilizados en los planes de asistencia alimentaria, solo existía información limitada en una las tablas de composición de alimentos locales. Por otro lado, muchos debían ser clasificados según el CAA como Alimentos para Regímenes Especiales o Dietéticos, Capítulo XVII, ya que estaban dirigidos a “grupos sanos con necesidades nutricionales especiales”. Estos productos deben presentar características nutricionales que justifiquen el grupo poblacional o fisiológicos al que están dirigidos, ingredientes de excelente calidad y las empresas debían contar con Buena Prácticas de Manufactura implementadas y Director Técnico.

Se consideró que las determinaciones básicas que deberían realizarse en muestras al azar eran la composición centesimal y el contenido de sodio. Los ácidos grasos (AG) deberían determinarse en función de los ingredientes utilizados, así como evaluar la calidad proteica en caso de posible complementación de aminoácidos. En fortificados se debería controlar el contenido de minerales y de vitaminas y estabilidad de éstas al final de la vida útil.

Se seleccionaron 16 muestras representativas de distintos grupos de alimentos, elaboradas por cinco empresas, 5 de ellas fortificadas en vitaminas y minerales. Se determinó composición centesimal, sodio y Valor Energético (VE), calidad proteica por métodos biológicos, digestibilidad, perfil AG, hierro, calcio y zinc. En los productos fortificados se determinaron Vitaminas A como indicador de fortificación de las liposolubles y la Riboflavina de las hidrosolubles. En las porciones establecidas por los fabricantes y/o MERCOSUR se calculó el porcentaje de aporte del Valor Diario (VD).

RESULTADOS.

En proteínas se compararon los niveles de cobertura de acuerdo al valor de referencia de MERCOSUR y de FAO. En el primer caso este valor es de 75g diarios a partir de 3 años de edad y no considera la calidad proteica, mientras que FAO establece una proteína patrón considerando ambos factores: grupo etareo y calidad proteica. Sin embargo no se encontraron diferencias apreciables aplicando ambos criterios. Los valores de VD fueron superiores al 20% solo en 5 muestras y en las premezclas para guisos que pueden constituir el principal plato del día, el rango de VD hallado fue de 10-19%.

Para grasas el porcentaje de VD fue de 6-12% para guisos, 2-4% para pastas (excepto una polenta con 12%) y solo 2 muestras presentaron valores superiores (16-27%); la principal fuente de grasas utilizada fue AVH en 5 muestras (4 guisos, 1 relleno). El perfil de AG obtenido se encontró lejos de las recomendaciones actuales para dieta saludable y fue consistente con la fuente de grasa utilizada: ausencia de AG poliinsaturados en todos los casos y presencia de grasas saturadas y/o AVH. Si bien este aspecto deberá cambiar en breve en nuestra reglamentación debido a la limitación del uso de grasas hidrogenadas en niveles superiores a máximos establecidos, la tendencia de su reemplazo por GAO no incorpora grasas poliinsaturadas. Esto es debido a la necesidad de evitar el deterioro oxidativo acorde a la larga vida útil que presentaban los productos, siendo recomendable considerar el agregado de aceites en el momento de la elaboración de los platos.

El Valor Energético se encontró entre 9-15% VD tanto para guisos como para pastas.

El sodio estuvo en los niveles declarados por los fabricantes y el VD fue particularmente elevado en guisos (39-54%) y dos premezclas (42-63%). El aporte de salsas y puré fue significativo solo en sodio: 12-15% del VD. Estos porcentajes se calculan tomando como valor de referencia de 2400mg establecido por FAO como meta, siendo éste un nivel de ingesta muy superior a los requerimientos (500mg).

Los resultados obtenidos para minerales fueron dispares. El porcentaje de calcio fue de 36-270% respecto al declarado; en los 5 productos fortificados los niveles se encontraban cercanos al límite inferior exigido para la fortificación en 3 de ellos (20% Ingesta Diaria Recomendada, IDR) y en uno era inferior al 5% IDR no alcanzando la fortificación y tampoco podría ser informado de manera voluntaria en la tabla nutricional.

Para el hierro las concentraciones fueron de 1-15mg/100g; en los fortificados el rango hallado de 47-90% IDR, superando los niveles de 50% IDR establecidos por CAA, y si bien no se estudió la biodisponibilidad, los productos presentarían buen aporte de este mineral. Para el zinc los niveles hallados fueron 1-11mg/100g y el rango en los fortificados fue 70-131% VD, superando también lo establecido por

Para las vitaminas, la relación entre valores hallados e informados se encontró en el rango de 36-73% para la Vitamina A, lo cual indicaría que si el agregado fue correcto, parte se degradó durante el almacenamiento. El porcentaje de aporte por porción se encontró en los valores establecidos por CAA: 39-49% VD. El contenido de Riboflavina fue de 60-73% respecto al declarado y el rango de 39-49% VD, cumpliendo con CAA.

CONCLUSIONES.

En la medida que ciertos productos continúan siendo utilizados en los planes alimentarios de algunas provincias, se debería considerar la reformulación con aumento de las grasas totales para el correcto aporte energético por porción, proteínas de buena calidad nutricional, la incorporación de AG esenciales, así como la disminución o eliminación del agregado de sal. Por otro lado, sería conveniente replantear cuáles serían los objetivos a cumplir, ya que disponer de alimentos “completos” por agregado solo de agua, sería de utilidad en situaciones extremas de catástrofes o aislamiento de poblaciones por condiciones climáticas por cortos tiempos.

Podrían ser utilizados como vehículos de nutrientes como vitaminas y minerales, siempre y cuando los macronutrientes que los componen sean adecuados nutricionalmente y presenten una distribución energética adecuada. En la formulación debería considerarse la diversificación tanto de ingredientes como de la grilla de productos saludables disponibles para la población beneficiaria. También contribuir a la formación de mejores hábitos alimentarios incorporando productos formulados parcialmente con cereales integrales y grano entero.

El presente estudio tuvo la importancia de ser el primero en el país en el cual se realizó un amplio relevamiento de los productos incorporados y/o ofrecidos para programas alimentarios, se llevó a cabo un análisis crítico de la información brindada por las empresas, se analizaron muestras y se establecieron criterios de evaluación bromatológica y nutricional que facilitarán la toma de decisiones por las instituciones responsables de dichos programas, así como información de utilidad para las empresas.

PREMIO “BENJAMIN BERISSO” – ECOLOGIA

ACTIVIDAD NATATORIA DE PECES COMO UNA HERRAMIENTA PROMISORIA PARA LAS EVALUACIONES ECOTOXICOLÓGICAS DE LOS AMBIENTES ACUÁTICOS

Bettina L Eissa y Natalia A. Ossana

Departamento de Ciencias Básicas (PRODEA-INEDES), Universidad Nacional de Luján. CC 221 (B6700ZBA) Luján Fax: (+54)-2323-426795.
E-mail: prodea@mail.unlu.edu.ar

INTRODUCCIÓN

Entre los ambientes más afectados por la actividad antrópica se destaca el acuático quien recibe los contaminantes, naturales o poluentes, originados en los otros ambientes, afectando su calidad y también la biota que alberga.

La contaminación de los ecosistemas acuáticos a menudo se pone de manifiesto en concentraciones subletales (Reynders y col, 2006). En este contexto conviene considerar que los test de letalidad aguda ignoran lo que se ha denominado “muerte ecológica” (Tortorelli y col., 1990) que puede ocurrir después de exposiciones crónicas a concentraciones subtóxicas de contaminantes; aún si los animales son dañados levemente, ellos pueden verse afectados en su adaptación y sobrevivencia en un entorno ecológico modificado por el poluente.

Los peces son un excelente modelo para estudios comportamentales de toxicidad ya que son ecológicamente relevantes, fácilmente observados y sus cambios de comportamiento cuantificados. La *performance* del comportamiento normal de los peces sigue secuencias fisiológicas, las cuales son disparadas por estímulos externos que actúan por vía neural (Oliveira, 2006).

El objetivo de este trabajo fue evaluar un parámetro etológico cuya caracterización se llevó a cabo en nuestro Laboratorio mediante una técnica no invasiva; el estudio se orientó a la determinación de los efectos adversos de tres medios contaminados que se hallan en ambientes dulceacuícolas; los contaminantes que se estudiaron fueron Cadmio e Ibuprofeno (concentraciones subletales) y muestras ambientales estacionales de un río periurbano (Reconquista, Pcia. Buenos Aires).

El Cadmio (Cd) se utilizó como tóxico de referencia; es un metal no ferroso para el que no se ha demostrado función fisiológica. Se ha demostrado su efecto teratogénico, embriotóxico, carcinogénico, y nefrotóxico en los seres humanos (Ossana y col, 2009), puede ser absorbido desde el entorno por las branquias (Vigliano y col, 2006); penetra por difusión facilitada a través de canales de calcio en la membrana apical (Foulkes, 2000). Un efecto común de la exposición al Cd en los vertebrados, es la hipocalcemia, la cual es acompañada a veces por hipermagnesemia. En los peces ese efecto se atribuye a la inhibición de la captación de Ca^{+2} (Wright y Welbourn, 1994).

El río Reconquista es el segundo más contaminado de Argentina, con una gran variedad de actividades industriales que se establecieron en su cuenca (textiles, curtiembres, lácteas, química, frigoríficas, metalurgia, etc.), el 85% de ellas concentradas en cinco municipios. Se puede afirmar que en la actualidad ninguna parte del río es realmente “limpio” o prístino (Castañé y col, 1998 a). La calidad del agua superficial del río presenta un deterioro progresivo y sostenido aguas abajo (Salibián, 2006).

Dentro de los “Contaminantes Emergentes”, que no son comúnmente monitoreados pero que tienen un potencial efecto adverso sobre el ambiente acuático, una clase particular, de creciente interés en la investigación, son los productos de cuidado personal y farmacéuticos (PPCPs; por su denominación en

MATERIALES Y MÉTODOS

Para todos los bioensayos se utilizaron individuos juveniles de *Cyprinus carpio* (carpa común) de 3,5 – 6,5 g de peso y 6,5 - 8,5 cm de largo total.

Los bioensayos fueron de tipo semi-estático y se llevaron a cabo en acuarios de vidrio, en cuyo exterior se fijaron 40 sensores infrarrojos. La información es recolectada en una computadora dotada de un sistema de adquisición de datos y recolectada en un *software* desarrollado especialmente, el cual registra cada movimiento del animal indicando posición (mediante coordenadas) y hora del registro (Eissa y col, 2006).

Los ensayos se desarrollaron a lo largo de los tres períodos sucesivos: a) *Aclimatación* [A] en agua potable (AP), b) *Control* [C] en AP; c) *Exposición* [E], en la que el AP fue reemplazado por la solución a analizar (Cadmio, Ibuprofeno) o muestras ambientales (del río Reconquista, sitio ubicado en: S4: 34°36'25.37" S y 58°43'01.37" O). En los dos primeros casos los tóxicos se disolvieron en AP; en los ensayos realizados con Cadmio se incluyó además un cuarto período experimental para evaluar el proceso de depuración del tóxico: d) *Recuperación* [R], en AP.

Se realizaron muestreos focales diarios para determinar la *Actividad Natatoria Total* expresada como el *Índice de Actividad Relativa* (*Ia*) (Eissa, 2009). Cuando *Ia* = 1 indica que no se produjeron cambios en la actividad natatoria total, mientras que si *Ia* > 1 indica disminución en la actividad natatoria, lo contrario corresponde cuando *Ia* < 1.

RESULTADOS

La *Aclimatación* se desarrolló durante 7 días en agua potable (AP), con aireación constante y alimentación *ad libitum*; en el AP se registraron los siguientes parámetros: conductividad (860-870 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$), pH (8,50-8,60), dureza (0,75-0,80 mM CaCO_3) y oxígeno disuelto (7,60-8,00 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$).

En cuanto a los resultados obtenidos en la determinación del *Índice de Actividad Relativa* de todos los peces expuestos a las concentraciones de Cadmio ensayadas, se registraron diferencias significativas entre el período Control y el de Exposición para *Cyprinus carpio* en las tres concentraciones de Cd. Además, se observaron diferencias entre los períodos Control y Recuperación para 0,30 y 0,60 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$.

En el caso de los ensayos realizados con agua del río Reconquista se observó que en invierno de 2009 y durante prácticamente todo el 2010 hubo aumentos en el *Ia*, lo cual indica una disminución en la actividad natatoria de los individuos expuestos.

En la evaluación de la toxicidad del Ibuprofeno, observamos que inmediatamente al inicio de la exposición al fármaco (día 5) ocurrió un breve y transitorio aumento significativo del *Ia*, es decir, una disminución de la actividad natatoria de los peces que paulatinamente volvió a sus valores basales, sin embargo el aumento volvió a repetirse el día 9 y el 14. Es interesante mencionar que los aumentos del Índice fueron coincidentes con los momentos en los cuales se producía la renovación del medio.

En ninguno de los ensayos realizados se registró mortalidad de los peces.

DISCUSIÓN

En este trabajo se presentaron los resultados obtenidos al utilizar una nueva técnica no invasiva para cuantificar la actividad natatoria de los peces que permite determinar alteraciones en ese parámetro fisiológico al ser expuestos a un tóxico puro, un fármaco o muestras ambientales. El equipo de registro y el protocolo del bioensayo presentan la ventaja de que cada individuo es control de si mismo evitando de esa forma la variabilidad intraespecífica.

Cuando los peces fueron expuestos al Cadmio, se observó un aumento del Índice de Actividad, lo cual indicó que, a concentraciones subletales el metal deprimió significativamente la actividad natatoria. Drummond y Russom (1990) estudiaron sobre *Pimephales prometas* la toxicidad comportamental debido a la exposición a un gran número de poluentes, clasificando los síntomas en tres clases de *síndromes: hipoactividad, hiperactividad y deformidad física*. En nuestro caso, los efectos de la exposición al Cadmio subletal durante 4 días se manifestaron principalmente con síntomas que corresponden secuencialmente a los dos primeros tipos, en ningún caso se observó el síndrome de deformidad física.

También se observó que hubo diferencias entre Exposición y Recuperación, indicando que el tiempo de depuración no fue suficiente (tuvo una duración de 7 días). de Conto Cinier y col (1999) observaron en carpas que luego de una exposición de 127 días a 53 y 443 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ de Cd, en el período de recuperación (de 43 días) la desaparición del metal es rápida e inmediata en músculo, mientras que no disminuyen los niveles presentes en hígado y riñón. Es importante agregar en esta discusión, que el Cadmio se absorbe y acumula en las branquias y como otros metales pesados produce en los peces sofocamiento debido a los precipitados de mucoproteínas que provoca sobre el epitelio branquial, interfiriendo en procesos fisiológicos fundamentales radicados en ese órgano (Ferrari y col, 2009).

Durante la exposición al agua del río Reconquista, el la mostró que en casi todos los casos las carpas redujeron significativamente su actividad natatoria. Estos cambios fueron relacionados y validados con los perfiles químicos. El cambio más significativo ocurrió en Otoño'10 con un aumento importante de la concentración de amonio en el medio. También podemos correlacionar la alteración en la natación de los peces con la baja concentración de OD, los altos niveles de DBO_5 y las altas concentraciones de cloruros, fosfatos, alcalinidad y conductividad. Los metales pesados que son tóxicos para la fauna acuática, fueron superiores a los Niveles Guía Permitidos por la Subsecretaría de Recursos Hídricos de la Nación. El análisis bacteriológico de las muestras de agua mostró un elevado nivel de contaminación fecal, principalmente humana con presencia de patógenos entéricos (López y col, 2011).

Para los bioensayos realizados con Ibuprofeno se efectuó un seguimiento de las respuestas diarias del la de *Cyprinus carpio* en la exposición al fármaco (Eissa y col, 2011). Se observaron oscilaciones en él, las cuales también se condicen con el síndrome de hiper-hipoactividad (Hypo-AS e Hyper-ASA) observado por Drummond y Russom (1990). Los dos picos que se observan en el la pueden estar relacionados con la degradación del Ibuprofeno en el medio. Si bien la dosis fue subletal para las condiciones de este trabajo, cabe señalar que las concentraciones esperables de este fármaco en el medio acuático será menor a las nuestras, la situación puede cambiar si se consideran otros factores que no se descartan tales como las mezclas de varios fármacos o de sus productos de degradación biológica, o ambiental (luz, salinidad, temperatura, etc.), composición isomérica, etc. Además en el caso particular de los analgésicos-antiinflamatorios habrá que considerar otros parámetros igualmente significativos en relación a las tecnologías de tratamiento de efluentes domésticos o industriales que contienen esos fármacos, tales como sus matrices (en las que pueden coexistir otros productos), tiempos de retención o tasas de adsorción.

Las alteraciones comportamentales de los peces, como biomarcadores de impacto ambiental son de particular y creciente interés. Las alteraciones conductuales, aún las restringidas al nivel de los individuos, tienen importantes consecuencias sobre otros niveles de mayor complejidad (poblacional, comunitario). El conjunto de los resultados presentados en este Trabajo tiene una implicancia ecotoxicológica relevante ya que sugiere que la presencia prolongada de un contaminante en concentraciones subletales en un ambiente acuático donde cohabiten distintas especies, podría provocar en el tiempo efectos diferenciales en la estructura de sus comunidades.

Hemos comprobado que la actividad natatoria de *Cyprinus carpio* puede ser utilizada para evaluar la ecotoxicidad de un tóxico de referencia, un fármaco así como el monitoreo de un río peri-urbano. Por lo cual proponemos que sea considerada su utilización como herramienta en futuros protocolos de evaluación ecotoxicológica de ambientes dulceacuícolas.

BIBLIOGRAFÍA

- Castañé PM, Loez CR, Olgún HF, Puig A, Rovedatti MG, Topalián ML, Salibián A (1998a) Caracterización y variación espacial de parámetros fisicoquímicos y del plancton en un río urbano contaminado (Río Reconquista, Argentina) Rev. Int. Contam. Ambient 14 (1998), 69–77
- Copper ER, Siewicki TC, Phillips K (2008) Preliminary risk assessment database and risk ranking of pharmaceutical in the environment. Sci Total Environ 398:26-33.
- de Conto Cinier C, Petit-Ramel M, Faure R, Garin D, Bouvet Y (1999) Kinetics of cadmium accumulation and elimination in carp *Cyprinus carpio* tissues. Comp Biochem Physiol C122: 345-352
- Drummond RA, Russom CI (1990) Behavioral toxicity syndromes: a promising tool for assessing toxicity mechanisms in juvenile fathead minnows. Environ Toxicol Chem 9: 37-46
- Eissa B L, Salibián A, Ferrari L (2006) Behavioral alterations in juvenile *Cyprinus carpio* exposed to sublethal waterborne cadmium. Bull Environ Cont Toxicol 77 (6): 931-937
- Eissa B L (2009) Biomarcadores comportamentales, fisiológicos y morfológicos de exposición al Cadmio en peces pampeanos. Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA.
- Eissa BL, Ossana NA, Martínez S, Salibián A (2011) El ibuprofeno afecta el comportamiento natatorio de *Cyprinus carpio*: bioensayos de toxicidad en laboratorio. X Congreso SETAC Latinoamérica: 38
- Ferrari L, Eissa BL, Ossana N, Salibián A (2009) Effects of sublethal cadmium on gills in three teleosteans species: scanning electron microscope study. Int J Environ Health. 3 (4): 410-426
- Foulkes EC (2000) Transport of toxic heavy metals across cell membranes. Proc Soc Exp Bio Med 223: 234-240
- Halling-Sorenson B, Nielsen SN, Lansky PF, Ingerslev F, Holten Lutzhoft HC, Jorgensen SE (1998) Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment. Chemosphere 36:357-393
- López OCF, Duverne L, Mazieres J, Salibián A (2011) Evaluación de la contaminación microbiológica en la cuenca alta-media del río Reconquista. Resúmenes X Congreso SETAC Latinoamérica: 66
- Oliveira RF (2006) Neuroendocrine mechanisms of alternative reproductive tactics in fish. En: Sloman KA, Wilson RW, Balshine S (Eds), Behaviour and Physiology of Fish. Academic Press. Pp 297-344
- Ossana NA, Eissa BL, Salibián A (2009) Cadmium bioconcentration and genotoxicity in the common carp (*Cyprinus carpio*). Int J Environ Health 3 (4): 410-426
- Reynders H, Van Campenhout K, Bervoets L, De Coen WM, Blust R (2006) Dynamics of cadmium accumulation and effects in common carp (*Cyprinus carpio*) during simultaneous exposure to water and food (*Tubifex tubifex*). Environ Toxicol Chem 25: 1558-1567
- Salibián A (2006) Ecotoxicological assessment of the highly polluted Reconquista river of Argentina. In: Ware GW (Ed) Rev Environ Contam Toxicol. New York: Springer, 185: 35-65.
- Tortorelli MC, Hernández DA, Rey Vazquez G, Salibián A (1990) Effects of Paraquat on mortality and cardiorespiratory function of catfish fry *Plecostomus commersoni*. Arch Environ Contam Toxicol 19: 523-529
- Vigliano FA, Aleman N, Quiroga MI, Nieto JM (2006) Ultrastructural characterization of gills in juveniles Argentinian Silverside, *Odontesthes bonariensis* (Valenciennes, 1835) (Teleostei: Atheriniformes). Anat Histol Embryol 35: 76-83
- Wright DA, Welbourn PM (1994) Cadmium in the aquatic environment: a review of ecological, physiological, and toxicological effects on biota. Environ. Rev. 2: 187-214

**156° JORNADA CIENTÍFICA
“ALIMENTOS FUNCIONALES, NUTRICIÓN Y SALUD”**

Coordinadores

Acad. Dra. María Cristina Añón & Acad. Dra. María Luz Pita Martín de Portela

23 de agosto de 2012

PROGRAMA

10.00 - 12.00: Exhibición de Póster

13:00 - 13:10: Palabras de apertura por el señor Presidente Acad. Carlos M. Baratti.

13:15 - 13:35: Dra. María Cristina Añón: “Conceptos generales sobre alimentos funcionales”

Sesión I: Compuestos bioactivos

Coordinador: Dr. Miguel D’ Aquino

13:35 a 14:00 Dra. Valeria Tironi (CIDCA, UNLP): Péptidos bioactivos con capacidad antioxidante Caso Amarantho.

14:00 a 14:20 Dra. Ángela Zuleta (UBA). Fibra dietaria y sustancias prebióticas

14:20 a 14:40 Dr. Carlos Marra (INIBIOLP): Las algas, los peces, y los dementes

14:40 a 15:00 Preguntas y discusión.

Café 15:00 a 15:20

Sesión II: Alimentos

Coordinador: Dra. Nora Slobodianik.

15:20 a 15:40: Dra. Patricia Ronayne de Ferrer (UBA). Alimentos infantiles.

15.40 a 16.00 Dra. María Luz Pita Martín (UBA) Alimento para ancianos: aspectos nutricionales

16.00 a 16:20: Ing. Agr. Ricardo Weil. El desarrollo de alimentos funcionales. Un desafío y una oportunidad

16:20 a 16:40: Preguntas y discusión.

16:40 a 17:40: Mesa Redonda sobre aspectos regulatorios

Coordinadora: Dra Margarita Olivera Carrión

Ing. Agr. Ricardo Weil (ILSI. La reglamentación: Una oportunidad

Ing. Agr. Mercedes Nimo (COPAL). Alimentos funcionales: el marco normativo

Lic. A. Mosser (ANMAT)

17:40 a 18.00:- Dra. Gabriela Perdigón. Alimentos Funcionales: Impacto sobre el Sistema Inmune

18 h: Entrega de Premio 155° Jornada Científica

CONCEPTOS SOBRE ALIMENTOS FUNCIONALES

María Cristina Añón

Los efectos de la alimentación sobre la salud humana van más allá de la cobertura de las necesidades nutricionales, hoy en día es ampliamente reconocida la importancia de la dieta como primer determinante de enfermedades relacionadas con el estilo de vida, tales como enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y obesidad que se registran más frecuentemente en poblaciones industrializadas, y celiacía, alergias y algunas enfermedades tumorales difundidas en distinto tipo de poblaciones.

La correlación positiva entre dieta y salud demuestra las grandes posibilidades de los alimentos de mantener y aun mejorar la salud humana. Numerosas investigaciones han ido demostrando la presencia en alimentos de componentes que ejercen efectos fisiológicos benéficos trayendo, como consecuencia, un incremento en el interés entre los consumidores y la industria, en productos que promuevan la salud y el bienestar. Estos alimentos son conocidos como alimentos funcionales, denominación nacida en Japón en los años ochenta. Si bien existen distintas definiciones de alimentos funcionales todas ellas coinciden en algunos conceptos básicos tales como:

son alimentos que:

- deben ejercer un efecto beneficioso sobre el estado de salud y bienestar del consumidor
- deben ser o asemejarse a un alimento tradicional
- deben ser parte de una dieta normal

Numerosas investigaciones han demostrado la presencia en alimentos de componentes que ejercen efectos fisiológicos denominados compuestos bioactivos, los cuales incluyen a los flavonoides, catequinas, licopenos, polifenoles, ácidos grasos insaturados, fibra, glucosinolatos, proteínas y péptidos, entre otros. Este tipo de compuestos actúan sobre distintos sistemas del organismo tales como el cardiovascular, el gastrointestinal, el nervioso y el inmune, ejerciendo distintos tipos de acciones: hipocolesterolémica, antihipertensiva, antioxidante, antiproliferativa/tumoral, inmunomoduladora, entre otras.

Uno o más de estos compuestos pueden formar parte de los alimentos funcionales.

El poder concluir que un cierto alimento es funcional, posee un componente bioactivo y una cierta función fisiológica benéfica para el consumidor, trae aparejado una serie de estudios y comprobaciones científico – tecnológicas, no siempre fáciles de llevar a cabo. Se requiere comprobar el efecto fisiológico in vitro e in vivo, determinar la dosis requerida para ejercer la función en cuestión, ser biodisponible, ser estable a las variables utilizadas durante el procesamiento del alimento, entre otras cuestiones. Además la comercialización de este tipo de alimentos y los alegatos conciertos a su efecto benéfico, requieren de un apropiado marco regulatorio

Durante el transcurso de la Jornada tendremos la oportunidad de escuchar diferentes exposiciones relacionadas con varias de estas temáticas y discutir en profundidad el difícil mundo de los alimentos funcionales.

PEPTIDOS BIOACTIVOS CON CAPACIDAD ANTIOXIDANTE. CASO DEL AMARANTO.

Dra Valeria A. Tironi

Centro de Investigación y Desarrollo en Criotecología de Alimentos (CIDCA) (CCT-La Plata, CONICET, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP)

Diversos péptidos, los cuales pueden ser liberados *in vitro* o *in vivo* a partir de proteínas animales o vegetales, han sido reportados por poseer potenciales efectos beneficiosos para la salud, uno de los cuáles es ser antioxidantes. No se conocen completamente los mecanismos por los cuales los péptidos ejercen este efecto, pero algunos estudios han demostrado que pueden ser inhibidores de la peroxidación lipídica, neutralizadores (scavengers) de radicales libres, quelantes de metales de transición. Además, se ha reportado que algunos péptidos pueden evitar el daño oxidativo a través de la inducción de genes de proteínas o enzimas de defensa antioxidante en las células. La actividad antioxidante se encuentra estrechamente relacionada con la especificidad de las proteasas utilizadas y el grado de hidrólisis y con las características estructurales de los péptidos resultantes, tales como tamaño molecular, hidrofobicidad y composición aminoacídica. Un aspecto importante a tener en cuenta cuando se evalúan péptidos bioactivos, es que los mismos deben ser resistentes a la digestión gastrointestinal y deben ser capaces de atravesar la pared intestinal para poder ingresar al organismo. El transporte de péptidos intactos desde la luz del intestino hacia la circulación es un fenómeno único que difiere del proceso regular de la digestión y absorción de alimentos. Además de la vía en la que intervienen transportadores, los péptidos pueden ser absorbidos intactos a través de la mucosa intestinal por otros mecanismos; algunos péptidos grandes hidrosolubles pueden pasar entre las células (transporte paracelular) mientras que los péptidos liposolubles parecen poder difundir transcelularmente, existiendo también indicios de transporte por endocitosis en algunos casos. La membrana basolateral intestinal también posee un transportador que facilita la salida de pequeños péptidos resistentes a la hidrólisis. Además, para poder ejercer su acción en diferentes órganos blanco deberían ser resistentes a las peptidasas séricas y hepáticas.

El amaranto (*Amaranthus manteggianus*) es un antiguo pseudocereal americano, en cuya semilla hemos comprobado la presencia de componentes peptídicos y polipeptídicos contenidos en las diferentes fracciones de las proteínas de reserva, con actividad secuestrante de radicales libres. Una hidrólisis extensiva con alcalasa de dichas proteínas aumenta significativamente la actividad antioxidante. Se abordó la evaluación de la potencial actividad antioxidante de aislados e hidrolizados proteicos de amaranto desde un punto de vista de relevancia fisiológica, sometiénolas a procesos de digestión y absorción gastrointestinal simulados. La digestión gastrointestinal simulada produjo digeridos con interesante actividad antioxidante, a través de la generación de diversos péptidos antioxidantes que podrían actuar mediante distintos mecanismos. Algunas experiencias llevadas a cabo con el fin de separar e identificar los péptidos antioxidantes han demostrado que los más activos presentaron masas moleculares en el rango de 800 a 1600 Da (9 a 17 aa), algunos de las cuales se pudieron correlacionar con secuencias proteicas conocidas de *Amaranthus* sp utilizando la herramienta de análisis MASCOT y la base de datos NCBI-Amaranthus. Entre ellos, pueden mencionarse los péptidos TALEPTNRIQ (1141,6 Da) y TALEPTNRIQAE (1341,7 Da), los cuáles mostraron ser resistentes a la digestión gastrointestinal, como péptidos que podrían ejercer su acción *in vivo*. La potencial absorción de péptidos activos a través de la pared intestinal, así como posibles modificaciones que puedan sufrir a este nivel, se han evaluado a través de la simulación de éste proceso mediante monocapas de cultivos de células Caco2-TC7 obtenidas sobre insertos de policarbonato y que permiten crear una cavidad apical y una basolateral. Diversas especies presentes en las fracciones activas analizadas son capaces de atravesar la monocapa celular, sugiriendo que las mismas podrían ingresar al organismo y ejercer su acción. Actualmente, se continúa trabajando en estas experiencias a fin lograr

identificar los péptidos capaces de atravesar la monocapa y confirmar su actividad luego del pasaje, así como también la evaluación de la actividad antioxidante utilizando métodos celulares y finalmente la comprobación de esta actividad en un modelo animal.

FIBRA DIETARIA Y SUSTANCIAS PREBIÓTICAS

M.Sc. Angela Zuleta

La fibra dietética es aquel componente de la dieta que no es hidrolizado por el tracto digestivo humano, y que se relaciona con una alimentación saludable, por los beneficios que su consumo provoca. Entre los efectos positivos producidos por la ingestión de fibra dietaria (FD) se incluye el aumento de volumen de las heces, la reducción del tiempo de tránsito y el número de movimientos del intestino por día.

La mayor parte de los polisacáridos que integran la FD, junto con una pequeña proporción del almidón, pasan por el intestino delgado sin ser degradados, pero en el colon pueden ser metabolizados por las bacterias y ejercer diversos efectos fisiológicos que dependen de la interacción con las bacterias.

Los efectos beneficiosos relacionados especialmente con la fermentación de la FD incluyen:

- Favorecer la resistencia a la colonización por bacterias y virus patógenos, por competencia con una abundante flora normal donde prevalecen las bacterias lácticas

- Ejercer un efecto protector sobre el colon, especialmente a través de un efecto de dilución del contenido luminal, lo que disminuye el riesgo asociado con la presencia de carcinógenos. Además, genera ácidos grasos (AG) protectores, como el butírico, acético y propionico, que acidifican el contenido colónico y disminuyen la generación de potenciales agentes promotores de tumores.

Efecto prebiótico

El colon es un ecosistema complejo, constituido por un delicado equilibrio de bacterias benéficas y otras cepas con efecto patogénico, capaces de generar toxinas y carcinógenos. Entre las bacterias benéficas, se señalan las bifidobacterias y los lactobacilos. ,

Los oligosacáridos no digeribles al ser sustratos preferenciales de estas bacterias contribuyen a la salud del huésped. Los beneficios para la salud que se atribuyen a las bifidobacterias incluyen la inhibición del crecimiento de bacterias dañinas, estimulación de componentes del sistema inmune, mejor absorción de ciertos iones, como el calcio, y la síntesis de vitaminas B.

Existe una gran diversidad de compuestos que comparten el criterio de indigestibilidad, por lo que son muchos los esfuerzos realizados para lograr una definición de la fibra.. Tanto la definición como el método analítico a emplear son dos elementos muy necesarios desde el punto de vista legal, en cuanto a la rotulación nutricional de los alimentos y, desde el punto de vista sanitario, para contar con datos reales ya sea para el diseño de dietas y para la investigación.

LAS ALGAS, LOS PECES, Y LOS DEMENTES

Dr. Carlos Marra

Título alternativo más “académico”:

Estudio comparativo de PUFAs n-3 como agentes pro-cognitivos en pacientes con enfermedad de Alzheimer

Existe una candente controversia sobre el posible efecto beneficiosos que pudieran tener los ácidos grasos esenciales de la serie n-3 (PUFAs n-3) como posibles agentes pro-cognitivos o nootrópicos. Los metaanálisis realizados hasta la fecha son de resultados dispares y no aciertan a establecer dosis, formas químicas, y fuentes naturales de obtención de los PUFAs n-3 que efectivamente demuestren mejorar la performance cognitiva en personas sanas o afectadas de trastornos de la memoria. Hemos realizado un estudio comparativo sobre el efecto biológico de algunos suplementos comerciales a base de lípidos conteniendo PUFAs n-3 aislados de aceite de peces azules, cardúmenes de krill, o florecimientos de algas marinas cultivadas ex-profeso, y tratamos de determinar su impacto en la performance cognitiva de pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD) en diferentes estadios clínicos. Asimismo tratamos parientes directos (hijas/hijos) de pacientes afectados por AD. Los pacientes y parientes fueron contrastados con grupos controles pareados por edad y sexo de dos promedios de edades acordes a sus contrapartes, y recibieron suplementos durante un total de 6 meses para finalmente comparar su desempeño antes y después de la intervención. Los resultados señalan que la administración de los suplementos no mejora el desempeño en personas sanas de ninguna de los grupos controles, ni en parientes ni pacientes con AD avanzado, pero se observa una mejoría significativa en los pacientes de evolución leve e intermedia estimada por un incremento en el valor del mini-mental state examination test. Asimismo, quedó claro que la administración solitaria de cualquiera de los suplementos produce estrés oxidativo estimado por el incremento de los TBARS en sangre circulante, por lo que se debe co-suplementar a los voluntarios con alfa-tocoferol. La mejoría se observó fundamentalmente con el preparado de PUFAs n-3 derivado de algas marinas (que a diferencia de los otros dos se encuentra en forma de fosfolípidos y contiene una mayor proporción de docosahexenoico (DHA). Esto señala la importancia que reviste el contenido de ácido DHA como neuroprotector y nootrópico (precursor de la neuroprotectina D1), como así también la necesidad de protección antioxidante (estabilización) del preparado, el control de contaminantes agregados por bioacumulación de metales pesados; y sugiere la importancia de evaluar cuidadosamente la producción y el control de calidad de estos suplementos para conseguir el efecto beneficioso que se pretende.

ALIMENTOS INFANTILES

Dra. Patricia Ronayne de Ferrer

En años recientes se ha reafirmado el estrecho vínculo existente entre la nutrición y la salud y se ha renovado el interés por la promoción de estilos de vida saludable. Esta situación llevó a la industria alimentaria a plantearse la necesidad de diseñar alimentos que respondan a tales expectativas de la población lo que ha generado un gran incremento en la oferta de los llamados “alimentos funcionales”.

Existen alimentos directamente relacionados con el desarrollo de la microbiota intestinal. Estos alimentos pueden contener tanto prebióticos, ingredientes no digeribles que promueven selectivamente el crecimiento y la actividad de un número limitado de especies bacterianas beneficiosas para la salud, como probióticos, microorganismos vivos que ingeridos en cantidades adecuadas producen un efecto beneficioso sobre la salud. Un simbiótico es un producto que contiene probióticos y prebióticos simultáneamente

Estos conceptos innovadores en el diseño de alimentos tienen, sin embargo, su correlato en alimentos consumidos desde hace mucho tiempo, y en particular, en nuestro primer alimento funcional que es la leche materna. Es sabido que la leche humana posee un efecto promotor sobre el crecimiento de las Bifidobacterias, que se atribuye a diversos factores, entre ellos, la presencia de lactosa, de nucleótidos, del glicomacropéptido derivado de la digestión de la α -caseína y, en particular, de los oligosacáridos que ejercen un efecto prebiótico de gran importancia.

Por otra parte, recientemente distintos grupos de investigadores han sido capaces de detectar, aislar, caracterizar y seleccionar bacterias probióticas procedentes de la leche materna, considerada hasta el momento una fuente estéril por la comunidad científica. La existencia de bacterias probióticas, junto con la presencia de componentes prebióticos, indicaría que la leche humana es un alimento simbiótico natural.

Dentro de los componentes lipídicos, se destaca el rol de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, particularmente el araquidónico (AA, 20:4 $n-6$) y el docosahexaenoico (DHA, 22:6 $n-3$), que predominan en cerebro y retina del neonato, y son importantes en el desarrollo neurológico y de funciones visuales. En la leche materna un 60% del ácido palmítico está esterificado en la posición n del triglicérido. Durante la digestión, se produce α -palmitato que es absorbido como tal y por lo tanto, no se forman jabones de calcio, lo que disminuiría su biodisponibilidad.

En algunos casos la leche materna es reemplazada o suplementada con un sucedáneo. El diseño de las fórmulas infantiles busca imitar la composición y características de la leche humana y en años recientes se han ido incorporando diferentes componentes bioactivos. En relación a la fracción grasa, el agregado de AA y DHA a las fórmulas está recomendado, junto con una disponibilidad suficiente de vitamina E. Por otra parte, la presencia de α -palmitato mejora la absorción de las grasas y de calcio y magnesio, y favorece la formación de heces más blandas, lo cual disminuye el estreñimiento.

Con respecto a los prebióticos, algunas fórmulas contienen galactooligosacáridos, fructooligosacáridos o inulina. Otras han incluido probióticos.

Los prebióticos y probióticos también se agregan a alimentos complementarios tales como papillas a base de cereales, frutas o vegetales así como a yogures o postres lácteos.

ALIMENTOS PARA ADULTOS MAYORES: ASPECTOS NUTRICIONALES A CONSIDERAR EN EL DISEÑO, DESARROLLO Y FORMULACIÓN

Dra. María Luz Pita Martín de Portela.

Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

La edad avanzada implica una situación catabólica, que incrementa los requerimientos de diversos nutrientes, agravando la alteración de muchas funciones fisiológicas. Por lo tanto, el crecimiento mundial de personas de mayor edad requiere el diseño de alimentos que cubran las necesidades de nutrientes deficitarios en la alimentación habitual, teniendo en cuenta las preferencias y limitaciones de dicho grupo etéreo. Los problemas nutricionales pueden deberse a deficiencias globales (energía, proteínas o lípidos), específicas (minerales, vitaminas) o alteración en la dieta de las proporciones entre diversos nutrientes. Las causas más frecuentes son dietas monótonas, basadas en el consumo de un reducido número de alimentos, que no se adaptan a los requerimientos nutricionales de ese grupo poblacional. Además, múltiples causas hacen dificultoso el consumo diario de alimentos que cubran las necesidades de algunos nutrientes específicos en individuos mayores institucionalizados, pese al cuidadoso diseño de las dietas. Diversos trabajos de investigación en gerontología alertan sobre la prevalencia de deficiencia de determinadas vitaminas, micronutrientes minerales y ácidos grasos esenciales en adultos mayores. Las deficiencias deben corregirse mediante intervenciones a corto y mediano plazo, mediante la selección de los alimentos tradicionales o fortificados y en los casos necesarios recurrir a la administración de suplementos o medicamentos adecuados. Por otra parte, se debe preconizar el consumo de alimentos aportadores de antioxidantes y compuestos bioactivos para prevenir las enfermedades degenerativas asociadas al envejecimiento.

La implementación de estrategias debe incluir el diseño de alimentos que respondan a las necesidades de ese grupo etéreo, teniendo en cuenta las características sensoriales y de aceptabilidad según los hábitos alimentarios. Los nuevos alimentos contribuirán a efectuar las correcciones que atenúen o eviten problemas clínicos que inciden en la calidad de vida y en los costos de los sistemas de Salud, evitando la administración indiscriminada de suplementos, que pueden producir efectos adversos. Además, sería recomendable evaluar el estado nutricional no sólo mediante el análisis de la historia clínica, sino también realizando estudios bioquímicos.

EL DESARROLLO DE ALIMENTOS FUNCIONALES UN DESAFÍO Y UNA OPORTUNIDAD

Ing. Agr. Ricardo Weil

El desarrollo de alimentos funcionales supone una oportunidad y un desafío para la industria de alimentos.

Es una oportunidad pues significa que se conoce al comenzar el proyecto la población objetivo del proyecto a desarrollar, tanto por las encuestas públicas de salud y por los estudios de mercado lo que significa que se puede definir el potencial económico del mismo.

Pero significa un desafío pues el desarrollo implica etapas que no son las habituales en el desarrollo de un alimento convencional.

Se plantea la necesidad de formar equipos de proyecto interdisciplinarios que no son habituales en la industria en general y desarrollar tareas que requieren alto nivel de especialización y gran inversión económica.

Y no siempre estos proyectos dan los resultados esperados pues el producto desarrollado no brinda el beneficio para el que ha sido diseñado o el consumidor no aprecia el beneficio que le proporciona el alimento.

El incursionar de las empresas en estos productos solo es posible si existe una clara visión de la máxima dirección en brindar salud a la mayor cantidad posible a través de los alimentos, compartida con una interacción constante con los investigadores y profesionales de la salud, y una apertura a estas innovaciones por parte de las autoridades responsables de la salud pública.

ALIMENTOS FUNCIONALES. EL MARCO NORMATIVO

Ing. Agr. Mercedes Nimo

COPAL

La industria de alimentos y bebidas juega un rol muy importante en la economía nacional. Representa cerca del 5% del producto bruto interno y exporta por cerca de 30.000 millones de dólares. Es un sector que orienta su desarrollo tecnológico e innovación en función de las nuevas tendencias y los cambios que suceden en el mercado. A su vez se trata de una forma de agregar valor a la producción agroalimentaria argentina.

Un ejemplo de innovación en esta industria es el desarrollo de alimentos funcionales. Así se puede mencionar que después de un largo debate, se revisaron y consensuaron nuevos parámetros para las declaraciones de propiedades nutricionales en Mercosur. También se ha realizado un avance importante normativo con la creación de un comité científico evaluador de las declaraciones de propiedades asociadas a la salud. Este comité autorizará el empleo en la promoción y publicidad de “health claims” en los alimentos funcionales. La incorporación de los probióticos y prebióticos al Código Alimentario Argentino son ejemplos del camino normativo requerido para establecer reglas de juego claras y a su vez reconocer el desarrollo y la innovación tecnológica de la industria.

La comunicación de los beneficios generados por la innovación constante en alimentos y bebidas queda muchas veces supeditada a constricciones regulatorias que hacen imposible la trasmisión fidedigna de las ventajas del nuevo alimento. El avance regulatorio tanto a nivel de Claims Nutricionales armonizados en Mercosur como la posibilidad reciente de obtener la aprobación para el uso de declaraciones de propiedades saludables de los alimentos en la publicidad, van a cerrar poco a poco la brecha existente entre lo deseado y lo posible.

Es necesario que la innovación y el marco normativo caminen en la misma dirección y al mismo paso. La articulación público- privada juega un papel fundamental para lograr el éxito y el desarrollo de los alimentos funcionales en Argentina.

LA REGULACIÓN: UNA OPORTUNIDAD

Ricardo Weill,

ILSI Argentina.

La Regulación en alimentos con alegaciones de salud nos plantea una oportunidad a todos los que estamos involucrados en el área. Debemos considerar que estamos trabajando en un área interdisciplinaria en la que confluyen las Autoridades Regulatorias, la Academia, la Industria y los Consumidores.

Esta multiplicidad de puntos de vista propone el desafío de alinearse. El denominador común de interés es el objetivo final: contribuir a mejorar el estado de salud de la población a través de alimentos que además de sus beneficios nutricionales, aporten a la mejora de una función o ayuden a disminuir el riesgo de una enfermedad.

Así, es fundamental la discusión constructiva basada en el contexto del país y el desarrollo de consensos locales para su evaluación. Nuestro Código Alimentario Argentino con la incorporación de Probióticos y Prebióticos en sus artículos y la elaboración de la “Guía para la Presentación y Evaluación Científica de Declaraciones Saludables”, generó un ámbito abierto de reflexión, presentándose como una reglamentación innovadora.

De aquí en más, el desafío para los actores es conseguir que estos instrumentos funcionen positivamente, tal que la Academia y la Industria sean capaces de poner a disposición de los consumidores productos que contribuyan con una “Nutrición Óptima” en el sentido más amplio. Esto es, que permita expresar al máximo el potencial de desarrollo de cada individuo (Dr. Aranxeta, ILSI Argentina 2006).

DECLARACIÓN DE PROPIEDADES SALUDABLES. MARCO NORMATIVO ACTUAL

DISPOSICIÓN ANMAT 7730/2011

Lic. A. Mosser (ANMAT)

Existe suficiente evidencia científica que demuestra que una alimentación saludable es parte fundamental en la promoción de la salud. Este beneficio puede consistir en la mejora de una función o en la reducción de factores de riesgo de las enfermedades crónicas no transmisibles.

La alimentación es uno de los principales determinantes posibles de modificar dentro de estas enfermedades crónicas y al respecto existe suficiente evidencia científica para sostener que las alteraciones en la dieta tienen fuertes efectos positivos o negativos en la salud a lo largo de la vida. La adecuación de la dieta es una manera económica de proteger la salud y prevenir las referidas enfermedades y la difusión de mensajes claros en cuanto a los verdaderos beneficios de los alimentos contribuiría a lograrlo.

Las declaraciones de propiedades saludables ofrecen información que, si se aplica apropiadamente, podría ayudar al consumidor a seleccionar alimentos asociados a una adecuada nutrición y salud, contribuyendo así al logro de los objetivos de promoción de la salud. La difusión de mensajes claros sobre las propiedades saludables en los alimentos es una herramienta más en la elección de una alimentación saludable.

El Codex Alimentarius en el documento "Directrices para el uso de Declaraciones Nutricionales y Saludables" (CAC/GL 23-1997, revisión 2010) las define como cualquier representación que declara, sugiere o implica que existe una relación entre un alimento, o un constituyente de dicho alimento, y la salud.

La regulación de las declaraciones de propiedades saludables continúa en una etapa de desarrollo y varía ampliamente entre países. Dentro de los países que cuentan con legislación al respecto se encuentran la Unión Europea, Estados Unidos, Canadá, Japón, Brasil, Chile, Australia y Nueva Zelanda. Los objetivos comunes en el desarrollo de una regulación son brindar información verídica al consumidor, asistir a los consumidores en realizar elecciones saludables, y/o alentar a los elaboradores a desarrollar productos saludables.

Por lo tanto, las declaraciones de propiedades saludables deberían ayudar a las personas a tomar decisiones conscientes en la elección de alimentos, para lo cual se deberá garantizar que las mismas sean verídicas y no engañosas.

Con el objetivo de acercar y fortalecer la relación entre esta Administración Nacional y la población, consolidando su compromiso con la salud pública, por Disposición ANMAT N° 907/11, se creó en el ámbito de la Dirección Nacional de la ANMAT el "Observatorio ANMAT". El citado Observatorio está constituido por un Comité Asesor Científico Académico y por diferentes Foros de Diagnóstico participativo. Dentro de los foros de diagnóstico participativo se conformó el Foro "Criterios para la definición de Declaraciones de Propiedades Saludables en los alimentos", cuyo propósito fue definir los criterios técnico-científicos para la evaluación de las declaraciones de propiedades saludables realizadas en alimentos.

Participaron representantes del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - CONICET, del Centro de Referencia para Lactobacilos - CERELA del CONICET, de la Sociedad Argentina de Nutrición, de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires y de la ANMAT.

Como resultado del trabajo conjunto se elaboró una "Guía para la Presentación y Evaluación Científica de Declaraciones de Propiedades Saludables en Alimentos" que fue avalada por los integrantes del referido Foro. Se tomaron como referencia las "Directrices Para El Uso de Declaraciones Nutricionales y

Saludables” (CAC/GL 23-1997) del Codex Alimentarius, bibliografía internacionalmente reconocida y antecedentes normativos de los países que a la fecha han implementado las Declaraciones Nutricionales y Saludables.

Finalmente por Disposición ANMAT 7730/2011 se crea la Comisión Evaluadora para la autorización de Declaraciones de Propiedades Saludables de Alimentos. Se adopta la “Guía para la Presentación y Evaluación Científica de Declaraciones de Propiedades Saludables en Alimentos”, y se modifica la Disposición ANMAT N° 4980/05 que estable las normas generales y específicas que deberá cumplir toda publicidad o propaganda dirigida al público, cuyo objeto sea promocionar productos de competencia del ANMAT, entre otros los alimentos.

ALIMENTOS FUNCIONALES: IMPACTO SOBRE EL SISTEMA INMUNE

Gabriela Perdigón y Carolina Maldonado Galdeano

Universidad Nacional de Tucumán y CERELA-CONICET (Chacabuco 145, Tucumán) perdigon@cerela.org.ar

El tracto gastrointestinal es un ecosistema microbiológicamente activo, donde los microorganismos interactúan entre sí y con las células epiteliales e inmunes. Entender cómo bacterias indígenas y exógenas con capacidad probiótica activan al Sistema Inmune Mucoso (SIM) en este complejo ecosistema no es fácil. Cabe preguntarse ¿cómo estos microorganismos, sin factores de virulencia, sortean las barreras de defensa inespecíficas y activan/regulan al SIM?

Como se sabe que la estimulación del SIM por antígenos bacterianos puede ser por distintas señales: a) por estimulación de células inmunes asociadas (CIA) a la mucosa intestinal, con bacterias que translocan del lumen. b) por activación de las bacterias o de sus estructuras de pared a células epiteliales intestinales (CEI) que liberan citoquinas, que permite la activación de las CIA determinamos que: a) Existe interacción de bacterias probióticas con la CEI, con producción de IL6. b) Las CIA se activan con antígenos bacterianos que ingresan a placa de Peyer y lámina propia de intestino. c) Hay activación del SIM, con aumento de células IgA+ en intestino, bronquios y mamas, indicando que inducen el ciclo de la IgA. d) Los receptores CD 206 y TLR2 de macrófagos y células dendríticas aumentan tras la interacción con el probiótico. e) La estimulación de la CEI y de CIA favorece la producción de citoquinas con expansión de LB IgA+. d) La respuesta inmune innata, es la principal respuesta activada por probióticos sin modificar la homeostasis intestinal.

El conocimiento de los mecanismos inmunes inducidos por bacterias probióticas permitirá establecer las bases científicas para el empleo de las mismas como adyuvantes orales del Sistema Inmune.

FORMULACIÓN Y DISEÑO DE ALIMENTOS PARA TERCERA EDAD

Pellegrino N, Giacomino MS, Rodríguez V, Ferreyra V, Apro N, Dupraz H, Zeni S y Pita Martín de Portela ML.

UBA - INTI

El rápido crecimiento del número de personas de mayor edad requiere el diseño de alimentos que cubran las necesidades específicas de los nutrientes deficitarios. Dentro de las principales carencias nutricionales se han comprobado las de vitaminas A, D y E.

Se diseñó un budín utilizando harinas de lino y soja semidesengrasadas, harina de trigo, aceite de maíz, aceite de oliva, manteca, huevo, azúcar y un premix de vitaminas especialmente formulado. El mismo se elaboró cuidando estrictamente las condiciones del proceso. La composición centesimal se determinó según AOAC, vitaminas A y E por HPLC.

Evaluación biológica: se aplicó un modelo experimental de depleción - repleción en ratas. Cada lote fue alimentado con dieta AIN⁹³ libre de la vitamina correspondiente a ese grupo.

Al finalizar la depleción se determinaron los valores plasmáticos de la vitamina correspondiente y, para vitamina D, 25-OH D en suero (RIA). El resto de los animales recibió como única fuente de vitaminas los budines experimentales durante 40 días. Al finalizar la fase de repleción se determinaron valores plasmáticos de las vitaminas correspondientes. Valores de referencia se determinaron en un grupo control.

Se logró un producto que respondió a las premisas planteadas. Una porción diaria de 140 g de budín aporta 32 % de los requerimientos energéticos con una adecuada relación $\omega 3 : \omega 6$, 75 de la IR de vitamina A y 100 % y de vitaminas D y E.

IDENTIFICACIÓN DE PROTEÍNAS Y PÉPTIDOS BIOACTIVOS EN ALBÚMINA DE HUEVO DESHIDRATADA Y PASTEURIZADA

Leonardo c. favre¹ Mariana Chesini² Liliana H. Lound¹ Silvana C. Plem¹ Fernanda G. Martinez¹

Universidad Nacional de Entre Ríos¹. Facultad de Bromatología. Gualeguaychú, Argentina. CONICET - Universidad Nacional de La Plata². Centro de Investigación en Fermentaciones Industriales. La Plata, Argentina. cristihanfav@outlook.com¹

La albúmina de huevo en polvo con propiedades gelificantes se obtiene por secado spray y posterior pasteurización en corriente de aire caliente a temperaturas entre 80 y 82°C por 10-14 días. El contenido de proteínas es de 90-93%. Este tratamiento térmico desnaturaliza la ovoalbúmina y la ovotransferrina que forman agregados que resultan en la formación de una matriz de gel ordenado. En este producto se han identificado péptidos bioactivos, en su mayoría, con actividad antihipertensiva espontánea en ratas. En este trabajo se estudiaron las proteínas mediante electroforesis en geles de poliacrilamida unidimensional y las temperaturas de desnaturalización por calorimetría diferencial de barrido. Se analizaron las proteínas por mapeo peptídico mediante espectrometría de masas con MALDI-TOF/TOF que permitió identificar las bandas de ovoalbúmina, ovotransferrina y los agregados, así como identificar en la ovoalbúmina y previa hidrólisis con tripsina, los péptidos FRADHPFL (Phe-Arg-Ala-Asp-His-Pro-Phe-Leu) e IVF (Ile-Val-Phe) con actividad inhibidora de la enzima angiotensina y acción antihipertensiva y el péptido GGLEPINFQ (Gly-Gly-Leu-Glu-Pro-Ile-Asn-Phe-Gln) con actividad antioxidante. Esto sugiere que estos productos pueden ser usados como ingredientes funcionales con potencial beneficio terapéutico en la prevención y tratamiento de la hipertensión.

PROPIEDADES NUTRACÉUTICAS DE COMPUESTOS BIOACTIVOS PRESENTES EN *ROSMARINUS OFFICINALIS* L.

Ojeda-Sana AM¹, van Baren C², Cáceres Guido PA³, Blanco A³, Lopardo H³, Anesini C², Macchi A³, Moreno S.¹

¹Laboratorio de Bioquímica vegetal, Fundación Instituto Leloir, IIBBA-CONICET. ² IQUIMEFA (UBA-CONICET)-FFyB-UBA. ³Servicio de Microbiología y Grupo de Medicina Integradora, Hospital de Pediatría Juan H. Garrahan. CABA, Argentina

Rosmarinus officinalis L. (Lamiaceae), es una hierba culinaria utilizada desde la antigüedad como saborizante y conservante de alimentos por sus propiedades antioxidantes. Recientemente, se han evidenciado novedosos efectos benéficos en extractivos del romero sobre la salud humana. Nuestro objetivo es identificar sus principales bioactivos presentes y comprender sus mecanismos de acción. Centramos la investigación en las acciones antioxidantes y antibacterianas in vitro e in vivo de los bioactivos solos, y en combinación con antibióticos de uso en clínica, así como en sus posibles efectos inmunomoduladores y antitumorales en cultivos celulares de macrófagos y en células tumorales de cáncer colorrectal humano. Los resultados indican que el ácido carnósico, principal diterpeno presente en los extractos no volátiles, inhibe el crecimiento de bacterias y células tumorales de adenocarcinoma colorrectal humano. Además, el aceite esencial rico en α -pineno y 1,8-cineol, así como estos compuestos puros, inhiben bacterias patógenas de difícil tratamiento y presentan acciones inmunomodulatorias en células claves del sistema inmune innato. En conclusión, el romero constituye no sólo un conservante y aditivo alimentario sino que también podría ser considerado como una fuente de compuestos bioactivos de alto valor nutracéutico para la prevención de diversas patologías humanas.

RELACIÓN ENTRE LAS CEPAS COLONIZANTES DE *H. PYLORI* Y EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN POBLACIÓN ADULTA

Mantero P¹, Janjetic M^{1,2}, Waldbaum C³, Pizkorz M³, Wonaga A³, Sorda J³, Barrado A¹, Arce M², Colombo C², Zubillaga M¹, Boccio J¹, Goldman C¹.

¹Cátedra de Física, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA; ²Escuela de Nutrición, Facultad de Medicina, UBA; ³Servicio de Gastroenterología, Hospital de Clínicas "José de San Martín".

Introducción: *Helicobacter pylori* coloniza la mucosa gástrica y podría modificar la secreción de hormonas que modulan el apetito influyendo sobre el índice de masa corporal (IMC). **Objetivo:** Evaluar la relación entre las cepas colonizantes de *H. pylori* y el IMC en población adulta con síntomas gastrointestinales de Buenos Aires. **Métodos:** Se incluyeron adultos con indicación de videoendoscopia digestiva alta. *H. pylori* se diagnosticó con el 13C-Test del Aire Espirado. Se amplificaron por PCR genes de patogenia bacterianos en biopsias gástricas. Se realizó un recordatorio alimentario de 24h y se midieron peso, talla y circunferencia de cintura. Para el análisis estadístico se utilizó Statistix 7.0. **Resultados:** La prevalencia de *H. pylori* fue del 40%. El 60% de los pacientes infectados fue positivo para todos los genes de patogenia evaluados. No se asoció sobrepeso-obesidad con la infección, habiéndose encontrado en el 50% de los pacientes *H. pylori* positivos y en el 67% de los negativos. **Conclusiones:** La infección por *H. pylori* y el tipo de cepas colonizantes no se asociaron con el índice de masa corporal. Sin embargo, se observó una tendencia en los pacientes no infectados de presentar mayores prevalencias de sobrepeso-obesidad respecto de los infectados, lo cual amerita la continuidad de este estudio.

ESTUDIOS IN VITRO E IN VIVO DE UNA CRUCÍFERA: NASTURTIUM OFFICINALE L.

Casanova, Natalia A.; López Nigro, Marcela M. y Carballo, Marta A.

CIGETOX – INFIBIOC, FFyB, UBA, Buenos Aires, Argentina.

El consumo de productos naturales podría reducir el daño al material genético el cual es considerado como un probable factor carcinogénico. El objetivo del presente trabajo fue estudiar al berro (*Nasturtium officinale* L., Cruciferae) desde el área de la tóxico-genética mediante biomarcadores de efecto que aporten información con respecto a: potencial efecto tóxico a nivel celular y del material genético in vitro; potencial efecto beneficioso (protección y reparación) frente al daño inducido in vitro; geno-antigenotoxicidad in vivo. El jugo de berro se preparó a partir de vegetal fresco. Las concentraciones ensayadas in vitro se calcularon considerando una porción promedio del vegetal (13,2 y 26,4 mg/ml; n=4). En el ensayo in vivo, ratones Swiss (n=48) fueron tratados con el jugo por 15 días (0,5 y 1,0 g/kg peso) y sometidos a una dosis de ciclofosfamida (inductor del daño). Los resultados obtenidos nos indican que: 1) el berro no induciría citotoxicidad, inestabilidad cromosómica, alteraciones estructurales o numéricas en el ADN ($p > 0,05$), 2) el efecto antigenotóxico fue significativo en ambos ensayos (protección y reparación: $p < 0,001$), 3) el vegetal no indujo daño en el modelo in vivo mostrando efecto protector ante la injuria ($p < 0,001$). Con el objeto de dilucidar el mecanismo de los efectos benéficos observados, se desarrollan actualmente determinaciones vinculadas al estado oxidativo celular.

**EFFECTO DE GOS/FOS SOBRE BACTERIAS LACTICAS EN HECES Y CARACTERISTICAS ÓSEAS:
MODELO EXPERIMENTAL**

Bryk G, Somoza J, Orzuza R, Mambrín C, Marotte C, Gonzales Chaves MM, Zeni SN y Pita Martín de Portela ML,
UBA

OBJETIVO: Estudiar el efecto de compuestos bioactivos (FOS/GOS) utilizados en fórmulas infantiles, sobre el crecimiento corporal, desarrollo de flora colónica benéfica y algunas características óseas.

MATERIALES Y MÉTODOS: Ratas macho Wistar, (n=8), recibieron desde el destete, durante 3 semanas, una de las siguientes dietas experimentales: AIN'93G Ca 0.5% (A5); AIN'93G Ca 0.3% (A3); alimento infantil con Ca 0.3% y 5% GOS/FOS (N3).

Semanalmente se evaluó la ganancia de peso corporal (GPC), consumo Alimenticio (CD), desarrollo de lactobacilos (UFC/g de heces). Al sacrificio se estudió el pH cecal, contenido mineral óseo de esqueleto total (CMO), Fosfatasa alcalina total y ósea (FAL, FAO)

Resultados (X±DE):

	A5	A3	N3
GPC (g)	100,53±11,72	85.43±12.63	80.17±4.27
CD (g/d)	9.7±0.4	10.0±0.8	7.6±0.8 ^{***}
pH cecal	6,47±0,48	6,23±0,29	4.00±0,54 ^{***}
LAB (Tf)	8,94±0,67	8,94±0,67	11,05±0,22 ^{***}
CMO (mg/g)	365±39	293±32	617±91 ^{*,**}
FAL (UI/L)	928 ± 144 [*]	1171 ± 197	2191 ± 123 ^{***}
FAO (UI/L)	85 ± 8	104 ± 28	206 ± 5 ^{***}

* $p < 0.05$ respecto a A3 ** $p < 0.05$ respecto a A5

A T.final F3 bajo significativamente el valor del pH cecal y aumentó el desarrollo de lactobacilos, el CMO, FAL y FAO.

Conclusiones: la mayor absorción de Ca producto de la disminución del pH mejoró la biodisponibilidad de Ca y el proceso de mineralización sugiriendo un efecto benéfico para la salud ósea.

DIETAS CON ALTA CONCENTRACIÓN LIPÍDICA: EFECTO SOBRE TRIGLICÉRIDOS Y COLESTEROL SÉRICO DE RATAS.

PERRIS P*, FERNANDEZ I*, MAMBRIN C*, SANAHUJA M.C*, SLOBODIANIK N*, FELIU M. S*.

*Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Buenos Aires, ARGENTINA. pperris@ffyb.uba.ar

La ingesta lipídica influye en el desarrollo de enfermedades crónicas. Se estudió el efecto de diferentes fuentes de grasa en alta concentración sobre los triglicéridos (TG) y colesterol total (CT) sérico de ratas en período de crecimiento activo. Ratas Wistar al destete fueron divididas en cuatro grupos y alimentadas durante 10 días con dieta experimental (45Kcal lipídicas/100 Kcal de dieta) con diferentes fuentes de lípidos: manteca(S); aceites de oliva(O); aceite alto oleico(AO); aceite de maíz(M). El grupo control(C) recibió dieta normocalórica. Se determinó el perfil de ácidos grasos de las dietas por cromatografía gaseosa y se estimó la relación de Ácidos Grasos insaturados/Ácidos Grasos saturados. En suero se determinó la concentración de TG y CT por método enzimático-colorimétrico. Resultados (Media±DE):

	TG (mg/dL)	CT (mg/dL)	Relación AGI/AGS
S	113±45.7*	89±12.8*	0.7
O	85.4±21.1	77.4±10.6	7.3
AO	67.0±15.9	71.0±10.6	10.7
M	60.9±11.1	59.0±10.8	6.5
C	62.5±19	64.2±12.8	5.5

Los valores de TG y CT séricos de S son estadísticamente mayores con respecto a C (*p<0.001). A pesar del alto contenido en grasa de las dietas experimentales, sólo S, que muestra distorsión en la relación AGI/AGS de la dieta, presenta altos niveles de TG y CT séricos. Este aumento sería consecuencia del tipo de grasa recibido más que de la elevada concentración lipídica de la dieta.

Financiado:UBACyT 20020100200078

ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE PÉPTIDOS DE AMARANTO RELACIONADAS CON EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Aphalo P, Pastor-Cavada E, Sabbione AC, Martínez EN, Scilingo AA, Añón MC

CIDCA (CONICET-UNLP) epastor@cica.es

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de muerte. Varios componentes de los alimentos funcionales, entre los que se cuentan péptidos bioactivos, contribuyen a la prevención de dichas patologías. Hay evidencias de la existencia de péptidos de amaranto con actividades biológicas relacionadas con estas enfermedades. En el presente trabajo se demuestra, mediante experiencias *in vitro*, la presencia en hidrolizados de amaranto, de péptidos con actividad antihipertensiva, antitrombótica e hipocolesterolemica.

Las actividades hipocolesterolemica y antitrombótica se midieron sobre proteínas hidrolizadas con alcalasa y/o tripsina, como capacidad de competir con el colesterol en la formación de micelas y de inhibir la formación del trombo, respectivamente. La actividad antihipertensiva se analizó como capacidad inhibitoria de ACE por proteínas de brotes de amaranto y sus productos de digestión gastrointestinal simulada.

Un hidrolizado con 45 min de hidrólisis se mostró buen competidor de colesterol a concentración de 1 mg/ml. y la máxima actividad antitrombótica fue mostrada por un hidrolizado por tratamiento con alcalasa y tripsina (IC₅₀=11mg/ml). La actividad inhibidora de ACE presentada por las proteínas de brotes se vió aumentada luego de su digestión (IC₅₀=0,3mg/ml).

Estos preparados constituyen potenciales ingredientes de alimentos funcionales.

CARACTERIZACIÓN DEL ACEITE DE CHÍA (*SALVIA HISPANICA* L.) OBTENIDO MEDIANTE DISTINTOS PROCESOS

Ixtaina VY^{1,2}, Nolasco SM², Tomás MC¹

¹CIDCA, FCE, UNLP, CONICET ²TECSE, FIO, UNCPBA

Las semillas de chía constituyen la fuente vegetal más rica en ácido ω -linolénico (~60%) con antioxidantes naturales que mejoran su preservación. Se estudió el impacto del proceso de extracción del aceite de chía sobre su rendimiento y calidad. El aceite de chía fue obtenido mediante procesos convencionales (solventes, prensado) y con CO₂ supercrítico (SC-CO₂). A través de la optimización de las condiciones operativas de la extracción con SC-CO₂, el rendimiento de aceite fue similar al obtenido con hexano, mientras que por prensado fue ~30% menor. El perfil de ácidos grasos de los aceites extraídos por los diversos procesos fue similar, destacándose el contenido de ácidos α -linolénico (~65%) y linoleico (~20%) así como el bajo tenor de ácidos grasos saturados (~9%). Se determinó la composición triacilglicéridica identificándose 12 especies de triacilglicérols, presentando la mayoría al menos un resto de ácido ω -linolénico esterificado al glicerol (mayoritariamente trilinolenina). Además, se registró un moderado tenor de compuestos bioactivos (tocoferoles, polifenoles, carotenoides, fosfolípidos), cuya composición cuantitativa fue influenciada por el proceso de extracción. Así, el aceite de chía podría ser utilizado para mejorar la relación de ácidos grasos Ω -6: Ω -3 cuyo desbalance caracteriza a las dietas occidentales, aportando además otros compuestos de interés nutricional.

PROPIEDADES FUNCIONALES DE SUBPRODUCTOS DE SEMILLAS DE CHÍA (*SALVIA HISPANICA* L.)

Marianela I. Capitani^{1,2}, Susana M. Nolasco² y Mabel C. Tomás¹

¹CIDCA-UNLP, La Plata, Bs. As., Argentina. ²Facultad de Ingeniería, UNCPBA, Olavarría, Bs. As., Argentina.

En los últimos años, la semilla de chía ha sido revalorizada por su contenido y calidad de aceite, fibra dietética y proteínas. El objetivo del presente trabajo fue caracterizar las propiedades fisicoquímicas y funcionales de harinas (H), fracciones ricas en fibra (FRF) y en proteínas (FRP) de chía y comparar el efecto del método de extracción de aceite (solvente -s- y prensado en frío -p-) y del proceso de tamizado sobre esas propiedades. Ambos procesos afectaron las propiedades de las harinas residuales y sus correspondientes fracciones. Hp, FRFp y FRPp presentaron un contenido de aceite residual significativamente superior que Hs, FRFs y FRPs. El proceso de tamizado de ambas harinas permitió obtener una fracción retenida por el tamiz, con un incremento significativo en su contenido de fibra y otra con un incremento significativo de proteínas. La concentración de fibra dietética total, insoluble y soluble fue significativamente superior en las FRF. Los subproductos del proceso de extracción por solventes exhibieron mejores propiedades funcionales que los de extracción por prensado. Estos resultados sugieren que los subproductos de chía presentan interesantes propiedades para la industria alimentaria (formulación y desarrollo de diversos productos) y desde el punto de vista fisiológico, en el alivio y prevención de enfermedades tales como colesterol, diabetes y constipación

PRODUCTOS CÁRNEOS EMULSIONADOS SALUDABLES

MARCHETTI, Lucas¹, ARGEL, Natalia², ANDRÉS, Silvina, C.¹, CALIFANO, Alicia, N.¹

¹ Centro de Investigación y Desarrollo en Criotecología de Alimentos (CIDCA), CONICET y ²Fac. Ciencias Exactas, UNLP, 47 y 116, La Plata (1900), Argentina. scandres@biol.unlp.edu.ar

En Argentina las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte (30.5%, 2010). La recomendación de la OMS es limitar la ingesta de grasas, sustituir las saturadas por insaturadas y limitar la ingesta de Na.

El objetivo de este trabajo fue desarrollar y caracterizar un producto cárnico emulsionado saludable, magro, sustituyendo la grasa tradicionalmente usada por aceite de pescado preemulsificado, buscando la combinación óptima de hidrocoloides y proteínas no-cárnicas, así como reemplazando Na por K, maximizando sus atributos de calidad.

Las formulaciones ensayadas contenían 67% carne vacuna magra, 25% agua, 1.4% NaCl, 0.2% tripolifosfato de Na y aceite de pescado deodorizado (5%). Los estabilizantes seleccionados fueron mezcla de carragenanos (C, 0-0.8%) y proteínas de leche (L, 0-2%).

Se determinaron rendimiento en cocción, pérdidas de peso por centrifugación, textura y color, utilizándose la metodología de superficie de respuesta combinada con función objetivo para encontrar la formulación óptima (0.593% C y 0.320% L).

Utilizando la formulación optimizada se ensayó el reemplazo parcial de Na por K, utilizando 0.2 y 0.7% KCl. No se encontraron diferencias significativas en los parámetros de calidad estudiados, manteniendo sus características organolépticas y obteniéndose un alimento funcional de alto valor nutricional, alternativo al producto tradicional.

ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DE PÉPTIDOS DE AMARANTO (*AMARANTHUS MANTEGGAZIANUS*)

Orsini Delgado, M.C., Tironi, V. y Añón, M. C.

Centro de Investigación y Desarrollo en Criotecología de Alimentos (CIDCA)(CONICET, Fac. Cs. Exactas, UNLP)

El amaranto (*Amaranthus manteggianus*) es un pseudocereal de alto valor nutritivo. El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la potencial actividad antioxidante de los componentes peptídicos de sus semillas. Se evaluó la actividad secuestrante del catión radical ABTS⁺ de distintas fracciones proteicas: aislado (Ais), albúminas (Alb), globulinas (Glb), globulinas P (GlobP) y glutelinas (Glut). Tanto el Ais como las Alb, Glob y Glut presentaron actividad. Luego, estas fracciones fueron sometidas a la hidrólisis con alcalasa, observándose un incremento, en todos los casos, de la capacidad antioxidante, siendo las GlobPs las que presentaron mayor actividad luego de la hidrólisis. También se evaluó la capacidad de inhibir la oxidación del ácido linoleico, capacidad que se perdió parcialmente luego de la hidrólisis. El aislado y el hidrolizado con alcalasa fueron posteriormente sometidos a una simulación de la digestión gastrointestinal, donde primero se los expuso a la acción de pepsina (Pe), pH 2, 37°C, 60min (pe/prot: 1/10), simulando la digestión estomacal, y luego a la acción de pancreatina (Pa), pH 6, 37°C, 60min (pa/prot: 1/10), simulando la digestión intestinal. La actividad de las muestras y de sus digeridos, fue evaluada a través del secuestro del radical ABTS⁺ y del método ORAC, observándose un aumento significativo de la actividad luego de la digestión gastrointestinal simulada, tanto en el aislado proteico y como en el hidrolizado con alcalasa. Los resultados muestran a estos productos proteicos de amaranto como ingredientes promisorios para la formulación de alimentos funcionales con actividad antioxidante.

AMARANTO: UNA FUENTE POTENCIAL DE PÉPTIDOS CON ACTIVIDAD INMUNOMODULATORIA Y ANTITUMORAL

Barrio Daniel, Moronta Julián, Quiroga Alejandra, Martínez Nora, Añón María Cristina

Existen pocos trabajos sobre la posible actividad antitumoral e inmunomoduladora de proteínas de amaranto. En este trabajo se purificó, caracterizó e identificaron los péptidos con potencial efecto antitumoral e inmunomodulador de aislados proteicos de amaranto (APA). Se analizaron péptidos extraídos a partir de APA con DMSO-Agua (APA-DMSO) e hidrolizados de APA con alcalasa con distinto grado de hidrólisis HAPA-23 y HAPA-30.

La inhibición de la proliferación de células tumorales y la actividad inmunomoduladora se evaluaron sobre líneas celulares *in vitro*. En ambos casos se encontró un efecto dosis respuesta. La actividad antiproliferativa de APA-DMSO alcanzó un $IC_{50} = 0,1 \pm 0,02$ mg/ml y la actividad inmunomoduladora aumentó con la concentración y con el grado de hidrólisis. Subfracciones obtenidas por RP-HPLC mostraron un efecto dosis respuesta en las actividades estudiadas. A partir del análisis por MALDI de hidrolizados trópicos de las subfracciones activas se identificaron dos péptidos con potencial actividad antiproliferativa pertenecientes a la fracción lectina de amaranto y 15 péptidos con potencial actividad inmunomoduladora. De estos últimos se sintetizaron 4, presentando actividad 2 de ellos.

La purificación de estos péptidos y su utilización en la formulación de alimentos abren interesantes posibilidades para el desarrollo de alimentos funcionales.

ESTUDIO DE LA TERMOOXIDACIÓN DE ACEITES MEZCLA GIRASOL-CHÍA MEDIANTE DSC

Guiotto EN^{1,2}, Ixtaina VY^{1,2}, Nolasco SM², Tomás MC¹

¹.CIDCA, FCE, UNLP, CONICET ².TECSE, FIO, UNCPBA

El aceite de chía, fuente vegetal de mayor tenor de ácido α -linolénico (~60%) presenta una elevada susceptibilidad a la oxidación lipídica. A fin de lograr un producto con un adecuado balance nutricional en ácidos grasos Ω -6/ Ω -3 y estabilidad, se prepararon mezclas de aceites de girasol y chía con la adición de antioxidantes.

La termoxidación de aceites de girasol, chía y sus mezclas (girasol-chía 90:10, 80:20 p/p) con el agregado de 2000 ppm de palmitato de ascorbilo (AP), 5000 ppm de extracto de romero (ER) y AP-ER (2000:2000 ppm) fue estudiada mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) en condiciones no isotérmicas (10-350°C), atmósfera de O₂ a diferentes velocidades de calentamiento (5,0; 10,0; 15,0; 20,0°C/min).

Los termogramas obtenidos mostraron un aumento de la temperatura extrapolada del inicio (Te) y de las temperaturas máximas de pico (TP1; TP2) debida al agregado de los antioxidantes ensayados.

La energía de activación (Ea, calculada a partir de Te) del aceite de chía resultó ser la menor debido a su composición lipídica. El agregado de ER y AP en los aceites mezcla girasol-chía permitió obtener valores de Ea superiores a los sistemas control, debido a la capacidad de dichos antioxidantes de retrasar el proceso de autooxidación lipídica. La combinación AP-ER presentó la mejor actividad antioxidante mostrando los mayores valores de Ea.

SIMPOSIO SECCIÓN CIENCIAS BÁSICAS

Jueves 20 de septiembre

“EL ERROR EN LOS ESTUDIOS BIOMÉDICOS”

Coordinador: Acad. Carlos Gotelli

PROGRAMA

- 14:00 – 14:15** **Introducción: Acad. Luis Díaz**
- 14:15–15:15** **“VALORACIÓN DEL DESEMPEÑO ANALÍTICO A TRAVÉS DE LOS ENSAYOS INTERLABORATORIOS”**
Prof: Dra. Celia Puglisi
- 15:15 – 16:15** **“VARIABILIDAD vs. CONFIABILIDAD en BIOENSAYOS”**
Prof: Dr. Roberto Castro
- 16:15 – 16:30** **Receso**
- 16:30 – 17:30** **“EL ERROR EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS”**
Prof: Dr. Roberto Baistrocchi
- 17:30 – 18:00** **DEBATE Y DISCUSIÓN**
CONCLUSIONES

EL ERROR EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Prof. Dr. Roberto Baistrocchi

La medicina basada en la evidencia se sustenta científicamente en ensayos clínicos de grandes dimensiones.

El artículo *Why do we need some large, simple randomized trials?*. *Stat Med* 1984;3:409-22 orientado a los problemas de salud más frecuentes significó un cambio de paradigma en la manera de diseñar y llevar adelante ensayos científicos.

Aprendimos lentamente lo que quería expresar una p significativa y un intervalo de confianza, y luego una serie de conceptos como el riesgo relativo, reducción absoluta y relativa de riesgo, el odds ratio y el número que es necesario tratar.

Por otro lado el metaanálisis devino en una herramienta común en la práctica clínica.

La significación clínica se puede definir como el efecto terapéutico más pequeño de una terapia que podría impactar en el manejo clínico de los pacientes, dado sus efectos secundarios, costos e inconvenientes

Una vez que se ha determinado que el Ensayo Clínico muestra una diferencia entre los tratamientos evaluados, el siguiente paso es calcular la magnitud de la diferencia observada en el Ensayo Clínico. Es así que la magnitud del efecto de una nueva terapia se calcula mediante tres medidas de efecto y se consideran medidas de estimación puntual de efecto: reducción absoluta del riesgo (RAR), número necesario para tratar (NNT), reducción relativa del riesgo (RRR).

En este contexto, ¿solo debemos considerar los tradicionales errores alfa y beta para el diseño de nuestro ensayo clínico?

BIOENSAYOS, CONFIABILIDAD VS. VARIABILIDAD

Prof. Dr. Roberto Castro

En el estudio del ambiente se denomina Bioindicadores, en sentido amplio, a aquellos organismos, partes de organismos o conjuntos de organismos que por su presencia o ausencia o debido al estado de sus variables morfológicas, funcionales o reproductivas dan información con respecto a una o más variables ambientales.

En general se los divide en Bioindicadores “sensu stricto” que nos dan idea cualitativa de las modificaciones ambientales, Biomonitores, de los cuales se espera una respuesta cuantitativa, Bioensayos, los que se aplican a determinaciones en el laboratorio, Biomarcadores a sustancias o procesos particulares, Bioacumuladores, a aquellos que actúan concentrando alguna sustancia ambiental etc.

Además de su individualización por el tipo de información que suministran se clasifican por el medio en el que se utilizan, indicadores de agua, atmósfera o suelo y por otros diversos criterios teóricos y prácticos.

Un bioindicador debe ser específico y sensible, accesible a técnicas habituales y de bajo costo.

Además de todo ello debe presentar diferencias significativas con otros medios de determinar variables ambientales (físicos, químicos o fisicoquímicos) de tal manera que por velocidad o tipo de respuesta, por costo o por facilidad de manejo presenten ventajas apreciables. Una condición más fácil de satisfacer en los bioensayos que con otros bioindicadores surge de la variabilidad intrínseca de los materiales biológicos. Es necesario asegurar la homogeneidad de los materiales con los que se trabaja, como lo ha visto la ciencia en los dos últimos siglos. Es en esta discusión en la que se centrará el trabajo.

SIMPOSIO
“ESTADO ACTUAL Y DESAFÍOS DE LAS TERAPIAS CELULARES Y
MEDICINA REGENERATIVA”

18 de octubre de 2012

Coordinadores

Acad. Marcelo C. Nacucchio

Acad. Manuel Limeres

PROGRAMA

14:00 hs: Palabras de bienvenida del Sr. Presidente de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica Dr. Carlos Baratti. Introducción al Simposio.

14:10 hs: *“Ingeniería de tejidos y la regeneración del cartilago articular”*. Dra. Laura Correa. Laboratorios Craveri

14:30 hs: *“Reprogramación celular genética con aplicaciones en medicina regenerativa”*. Dr. Pablo Argibay. Hospital Italiano de Buenos Aires

14:50 hs: *“Trasplante de stem cells de cornea: del laboratorio al paciente”*. Prof. Dr. Juan Gallo. Universidad Austral

15:10 hs: *“Uso de colágeno como material regenerativo”*. Prof. Dr. Raúl Grigera. Universidad Nacional De La Plata

15:30 hs: Intervalo/café

16:00 hs: Mesa Redonda: **Aspectos Regulatorios y Bioéticos.**

“Investigación y terapias con células madre: aspectos normativos”. Dra. Fabiana Arzuaga. Comisión Asesora en Terapias Celulares y Medicina Regenerativa. Ministerio de Ciencia y Técnica de la Nación.

Dr. Carlos Alberto Sorati – Director INCUCAI (Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante - Argentina)

17:00 hs: Debate, Discusión y Conclusiones

Coordinación: Acad. Marcelo C. Nacucchio. Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica

SIMPOSIO “ESTADO ACTUAL Y DESAFÍOS DE LAS TERAPIAS CELULARES Y MEDICINA REGENERATIVA”

Documento del Simposio

Luego de las palabras de bienvenida del Sr. Presidente de la Academia Nacional de Farmacia Dr. Carlos Baratti, se procedió al comienzo de las exposiciones divididas en 2 etapas.

La primera de ellas que incluía presentaciones de tipo técnica y científica de los avances tecnológicos incluyó las siguientes.

El Dr. Federico Pereyra-Bonnet, quien participó como integrante del grupo del Dr. Pablo Argibay quien no pudo asistir por motivos de salud, desarrolló el tema "Reprogramación celular genética con aplicaciones en medicina regenerativa" sobre la base de investigaciones llevadas a cabo en el Hospital Italiano de Buenos Aires. En la citada presentación se expusieron las bases biológicas de la plasticidad y reprogramación celular, así como muy interesantes resultados que demuestran la posibilidad de reprogramar por medios químicos fibroblastos.

La Dra. Laura Correa disertó sobre "Ingeniería de tejidos y la regeneración del cartílago articular" con una exposición de aspectos básicos y aplicados desarrollados en Laboratorios Craveri. Los resultados expuestos se basaron en la problemática del tratamiento de las lesiones condrales. Resultados preclínicos y clínicos fueron exhibidos lo que demuestra el avance local sobre el conocimiento y el potencial de estos tratamientos.

Luego el Prof. Dr. Juan Gallo de la Universidad Austral expuso su experiencia sobre "Trasplante de stem cells de cornea: del laboratorio al paciente". Se presentaron los avances logrados como fruto de un equipo multidisciplinario en el trasplantes autólogos de células madre de cornea. También fue planteada la necesidad del cultivo de células para aquellos casos donde no es posible la utilización de células autólogas y se deben procesar células heterólogas.

A su vez el Prof. Dr. Raúl Grigera de la Universidad Nacional De La Plata presentó resultados acerca del "Uso de colágeno como material regenerativo" donde se discutió sobre los aspectos físicos y químicos del Colágeno y sus diferentes procedimientos para su posterior utilización en distintas aplicaciones biomédicas.

A posteriori se llevó a cabo una mesa redonda donde se presentaron los *Aspectos Regulatorios y Bioéticos de la investigación en terapias celulares con la participación de la Dra. Fabiana Arzuaga* coordinadora de la Comisión Asesora en Terapias Celulares y Medicina Regenerativa. Ministerio de de Ciencia, Tecnología e Innovación productiva y el Dr. Carlos Alberto Sorati – Director INCUCAI (Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante - Argentina).

La Dra. Arzuaga, explicó la misión, objetivos y tareas llevadas a cabo por la Comisión Asesora en Terapias Celulares y Medicina Regenerativa. Ministerio de Ciencia y Técnica de la Nación. Planteó los aspectos científicos, éticos, legales, comunicacionales y sociales de estas tecnologías. También expuso acerca de la regulación legal de las terapias celulares en USA (FDA) y CE (EMA) haciendo especial hincapié sobre la necesidad de registrar en forma previa y aplicar sistemas de farmacovigilancia a los mismos. Se expuso acerca del marco regulatorio en Argentina en la actualidad.

El Dr. Soratti plantea el surgimiento de la bioética basado en hechos trascendentes del siglo XX y lo relaciona con la tecnología del trasplante surgida en la década del 60 y su posterior validación a través de marcos regulatorios de aquel momento. Establece así una relación con la situación actual de la medicina regenerativa y las terapias celulares y la necesidad de establecer regulaciones sobre procedimientos de investigación que permitan asegurar la eficiencia y seguridad de las mismas.

Al finalizar las presentaciones se produjo un interesante debate que se refleja a continuación:

Se planteo por parte de los presentes las siguientes temáticas como ejes principales y se arribaron a determinadas conclusiones que se describen a continuación:

- 1.- En nuestro País existe una cada vez más creciente participación en el tema objeto del simposio, principalmente en unidades del sistema científico y tecnológico tanto público como privado.
 - 2.- Se han presentado claros ejemplos de la exitosa interacción pública-privada con niveles de excelencia académica.
 - 2.- Existe a nivel nacional diversos programas que estimulan la formación de recursos humanos relacionados gracias a la tradicional y sólida formación en áreas biomédicas.
 - 3.- Se presentan políticas y cuestiones regulatorias que deben ser rápidamente reforzadas y que deban contar con alcance nacional para permitir el crecimiento de este tipo de productos y terapéuticas bajo condiciones de eficacia y seguridad clínicas.
 - 4.- Los aspectos bioéticos y regulatorios en la comunicación de estas tecnologías merecen un tratamiento específico para no alterar el rumbo ni la cinética de estas investigaciones.
 - 5.- A tal efecto se propone la definición de este tipo de tecnologías como estratégicas para su estímulo en los diferentes ámbitos de aplicación, como por ejemplo Ministerio de Salud, Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación productiva, Ministerio de la producción, y El Congreso Nacional y legislaturas provinciales.
- De igual manera se enfatiza acerca de la necesidad de estimular la divulgación a nivel masivo para evitar los riesgos y el mal uso de las mismas, así como la apertura de debates amplios de esta temática en ámbitos científicos, académicos y del estado.

INGENIERÍA DE TEJIDOS Y REGENERACIÓN DEL CARTÍLAGO ARTICULAR

Lic. Laura Correa.

Laboratorios Craveri

El cartílago articular hialino maduro está compuesto por una única progenie de células condrales llamadas condrocitos y una matriz extracelular muy especializada. La estructura de esta matriz le permite al cartílago resistir fuerzas de fricción y compresión, al tiempo que posibilita la difusión de nutrientes desde los vasos sanguíneos hasta los condrocitos, células encargadas de la producción de la matriz.

Las lesiones cartilaginosas poseen una muy baja tasa de recuperación intrínseca, puesto que las características estructurales del tejido hialino determinan que no ocurran fenómenos de migración celular y reparación.

De las técnicas que se han implementado para el tratamiento de estas injurias, la mayoría presenta deficiencias, tanto para conseguir un adecuado reemplazo de cartílago en las lesiones cuando éstas son de gran tamaño (aspecto cuantitativo) como en la calidad del tejido de reparación obtenido (aspecto cualitativo).

El objetivo del tratamiento para este tipo de daño debería ser la obtención de un tejido de reparación con las mismas características biológicas y mecánicas del cartílago hialino. El implante autólogo de condrocitos ofrece la posibilidad de generar, en el sitio lesionado, un tejido sustitutivo con estas propiedades, proporcionando células vivas (condrocitos) capaces de sintetizar y mantener una matriz cartilaginosa semejante a la del cartílago nativo.

TRASPLANTE DE STEM CELLS DE CORNEA: DEL LABORATORIO AL PACIENTE.

Prof. Dr. Juan Gallo.

Universidad Austral

En el ojo el déficit de stem cells del limbo corneal, causado por distintas patologías, produce la conjuntivalización de la cornea e invasión de vasos sanguíneos, perdiéndose la transparencia y dando lugar a la denominada ceguera por córnea. La experiencia del trasplante convencional de córnea en estos casos es negativa porque terminan en el rechazo. Nuevos procedimientos se han desarrollado para lograr una solución, como es el trasplante autólogo y homólogo de stem cells del limbo corneal. Estas técnicas han sido también desarrolladas y mejoradas en modelos animales en nuestro país obteniéndose resultados promisorios. Brevemente, se realiza una biopsia de células limbares, se aíslan y expanden en el laboratorio, y utilizando plasma pobre en plaquetas como soporte se forma una membrana para ser trasplantada. El proceso dura 20 días. En los estudios realizados en conejos se pudo recuperar la claridad corneal en un porcentaje importante de casos con seguimiento a un año, demostrándose la eficacia del tratamiento. El desarrollo de complicaciones postoperatorias como la reinvasión de vasos en cornea sirvió para incorporar estrategias terapéuticas originales. Este trabajo de I + D, realizado durante siete años, es fruto de la interacción entre la academia y la industria, no fácil de llevar a cabo en nuestro país, y ha dado lugar a la publicación de dos artículos científicos en revistas de Estados Unidos. Actualmente, está siendo terminado el diseño de un futuro ensayo clínico en pacientes.

USO DE COLÁGENO COMO MATERIAL REGENERATIVO

J. Raúl Grigera

Instituto de Física de Líquidos y Sistemas Biológicos (UNLP, CONICET) y Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, La Plata, Argentina

Durante aproximadamente cuarenta años hemos estudiado las propiedades del colágeno desde el punto de vista básico con profundidad lo que nos ha permitido desarrollar aspectos de aplicación en un amplio campo. El colágeno es la proteína más abundante en los mamíferos, se encuentra en la piel, tendones, huesos y tejidos conectivos en general. Si bien existen alrededor de 20 tipos diferentes de colágeno, los mejores caracterizados son los tipos I, II, III, V y XI. El tipo I se encuentra como fibras largas y bien estructuradas en la piel, huesos, tendones, ligamentos, dentina y casi todo tejido conectivo. Estructuralmente el colágeno posee una estructura de triple hélice formada por tres hélices de paso izquierdo (0,9nm) superenrolladas, con paso derecho (10 nm), alrededor de un eje común. Esto le confiere una resistencia notable a la tracción. Estas características hacen del colágeno un material apropiado para su uso como material regenerativo para diferentes aplicaciones.

Dichas aplicaciones son amplias y van desde apósitos con propiedades importantes de permeabilidad y habilidad de orientación a prótesis cartilaginosas y óseas de tamaño y forma ajustadas a la necesidad del paciente. Tanto el material básico (gelatinoso o en solución) como las membranas o prótesis no representan altos costos de producción ya que la materia prima, piel o tendones animales, así como los productos químicos, son de bajo costo. Por el contrario es que el know how tanto en el proceso de producción como en el diseño del equipamiento no estándar es el factor de mayor peso en el valor total. No obstante, una producción local cae muy por debajo de los costos de material de importación, aún aquellos de gran simplicidad.

En la exposición se desarrollarán aspectos del proceso, así como las perspectivas de aplicación en los diferentes aspectos.

"INVESTIGACIÓN Y TERAPIAS CON CÉLULAS MADRE: ASPECTOS NORMATIVOS"

Dra. Fabiana Arzuaga.

Coordinadora de la Comisión Asesora en Medicina Regenerativa y Terapias Celulares MINCYT.

Las investigaciones con células madre representan un desarrollo de vanguardia en la investigación biomédica, que puede ofrecer un medio eficaz para tratar enfermedades que actualmente tienen pocas o ninguna opción de tratamiento. Estos avances han generado nuevas áreas para la investigación tanto a nivel académico como industrial y han planteado nuevos desafíos para la actual regulación de productos terapéuticos.

Las terapias que utilizan células madre, denominadas terapias celulares, se efectúan mediante la administración de preparados celulares que contienen las células madre luego de que éstas fueran sometidas a una serie de procedimientos físicos o químicos (manipulación) a fin de activar su función reparadora o terapéutica de los tejidos dañados. Por tratarse de una disciplina que recién se inicia hay escasa experiencia y es mucho lo que se desconoce, siendo el análisis de los riesgos que afectan la seguridad de los seres humanos que se someten a ellas, el tema principal a considerar.

Es por ello que este tipo de intervenciones no pueden encuadrarse dentro de la práctica médica corriente. Antes de su administración con fines terapéuticos a seres humanos, debe comprobarse la

y eficacia mediante la metodología de la investigación clínica.

Hay ejemplos de legislaciones en el derecho comparado que han regulado las terapias celulares, en muchos casos asimilándolas a los medicamentos biológicos. En la República Argentina aún no se ha legislado sobre esta materia. Existe un conjunto de normas administrativas emanadas de la autoridad sanitaria nacional. Se analizará el alcance de las mismas y sus efectividad para abarcar todo el espectro de problemas que emergen a partir de estas nuevas tecnologías y se propondrá cual debería ser la naturaleza jurídica de estas intervenciones al ser abordadas por el derecho.

