

# Comunicaciones

## FARMACOLOGIA E INMUNOLOGIA

1

**INHIBICION DE LA EXPRESION FUNCIONAL DE IgE.** (Inhibition of IgE functional expression). Astorquiza, M.I., Valdés, M. y Droguett, M.A. Instituto de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

Demostramos previamente en el laboratorio que es posible inhibir la expresión funcional de IgE por factores isotipo específicos presentes en suero normal de ratón y en algunos sueros humanos. Hemos caracterizado ambos factores. El presente trabajo continúa el estudio del factor inhibidor de la reacción de anafilaxis cutánea pasiva (PCA) presente en suero humano.

Se determinó el nivel de factor libre en individuos sanos y pacientes alérgicos (200-300) por test de inhibición de PCA y el nivel de IgE total por ELISA. Mediante el test de degranulación de mastocitos "in vitro" se determinó su efecto en la inhibición de PCA. Se determinó además si el suero humano con o sin factor afecta el test de ELISA para IgE de ratón.

Los resultados muestran variaciones en un mismo individuo respecto del nivel de factor libre independiente de IgE. El análisis en mastocitos indica que se une a IgE de ratón, inhibiendo la degranulación. El suero humano interfierre con el test de ELISA para IgE de ratón. Se discuten los resultados considerando la interacción ratón-humano.

(DID-UACH S-90-17 y FONDECYT 0886-88).

3

**EFFECTO COMPARATIVO DE DROGAS ANTI TIROIDEAS EN DAÑO HEPATICO SECUNDARIO A TETRACLORURO DE CARBONO Y ALCOHOL.** (Comparative effect of antithyroidal drugs between carbon tetrachloride and alcohol secondary liver damage) Palma, M., Mercado, C., Norambuena, L., Siegmund, A.I. Instituto de Histología y Patología, Universidad Austral de Chile. (Patrocinio: K. Schoebitz).

A nivel del hígado los metabolitos tóxicos del tetracloruro de carbono ( $CCl_4$ ) originan entre otros, fenómenos como degeneración microvacuolar, esteatosis, necrosis balonzante y necrosis hialina. En el caso del alcohol el exceso de  $H^+$  proveniente de él ocupa el  $O_2$  encargado de la metabolización de las grasas, causando esteatosis celular.

Anteriormente se ha determinado que la necrosis balonzante y la necrosis hialina corresponden a dos fenómenos morfológicamente diferentes, cuyos mecanismos de origen son distintos. Asumiendo que la necrosis hialina se debe a fenómenos de hipoxia celular, diseñamos un modelo experimental para analizar el efecto de drogas anti tiroideas (Propiltiouracilo= PTU) en el daño hepático inducido por dosis única de 5 ml  $CCl_4$ /Kg peso o 3 dosis de 2,5 ml alcohol/100 grs. peso.

Para  $CCl_4$  se obtuvo además de la disminución de la necrosis balonzante, esteatosis y degeneración microvacuolar, una significativa disminución en la intensidad de la necrosis hialina como también un retraso en el tiempo de aparición. En relación al daño provocado por alcohol (esteatosis y degeneración microvacuolar) se observó una evidente disminución siendo ésta más rápida en el primer fenómeno.

La hepatoprotección del PTU se atribuyó a dos posibles mecanismos: una eventual unión del PTU con metabolitos potencialmente tóxicos, haciéndolos fácilmente eliminables o secundaria a hipotiroidismo, no siendo una excluyente de la otra. Además, se concluye que la necrosis hialina obedece a fenómenos de hipoxia celular.

2

**LOCALIZACION INTRAGLOMERULAR DE FACTOR 4 PLAQUETARIO (PF4), EN GLOMERULONEFRITIS DIFUSA AGUDA POSTSTREPTOCOCCICA (GNDAPE).** (Glomerular localization of platelet factor 4 (PF4) in acute poststreptococcal glomerulonephritis (APSGN). Burgos, M.E., Mezzano, S., Olavarría, F., Ardiles, L., Concha, M. Unidad de Nefrología, Instituto de Histología y Patología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

Existen evidencias que las plaquetas pueden tener un rol patogénico en la inducción de daño glomerular, habiendo demostrado recientemente una sobrevida plaquetaria acortada en pacientes con GNDAPE, desconociendo el mecanismo y significado de esta activación plaquetaria. Considerando que el PF4, es una proteína de secreción plaquetaria de carácter catiónico, que se liga ávidamente al polianión glomerular, estudiamos la presencia de esta proteína plaquetaria a nivel glomerular, mediante inmunofluorescencia indirecta en 20 pacientes con GNDAPE. El tejido renal, previamente congelado y en cortes de 5µ se incubó con anti PF4 humano, producido en cabra (ATAB) y una posterior incubación con fracción IgG conjugada con fluoresceína de conejo anti-cabra. Se usó como control, un suero de cabra no inmunizada en reemplazo del primer anticuerpo y/o el empleo de este anticuerpo, previamente absorbido con PF4. En 14 pacientes (80%) se demostró la presencia de PF4, preferentemente en relación a la pared capilar glomerular y mesangio, frecuentemente con una apariencia granular y segmentaria, existiendo una intensa fluorescencia en 9 de ellos. La presencia de PF4 intraglomerular se correlacionó significativamente con la magnitud de la proteinuria ( $p < 0,025$ ).

Este estudio aporta mayores evidencias referentes a la participación de las plaquetas en la GNDAPE, y sugiere que el PF4 pudiera ser uno de los mediadores de la alteración de la barrera de carga y de tamaño del capilar glomerular, que a su vez es responsable de la proteinuria en la nefritis aguda.

FONDECYT 0879/88; Dir. Invest. U.A.Ch. 03/88.

4

**COMPARACION DE LAS ACCIONES CARDIOVASCULARES DE UN DIALIZADO DE AJO (ALLIUM SATIVUM) Y DE PELO DE CHOCLO (ZEA MAYS L) EN PERROS ANESTESIADOS.** (Comparison of the cardiovascular effects of the garlic (Allium sativum) and silk mays (Zea mays L) dialysates in anaesthetized dogs). Martín, N., Bardisa, L., Pantoja, C. y Román, R. Depto. de Ciencias Fisiológicas, Fac. de Ciencias Biol. y de Rec. Naturales, Universidad de Concepción.

Hemos demostrado que la administración endovenosa de una fracción hervida y dializada de pelo de choclo en perros normotensos anestesiados redujo la presión arterial media (PAM), la presión diastólica (PD) y la frecuencia cardíaca (FC), induciendo una bradicardia sinusal.

Utilizando la misma técnica y dosis equivalentes de una fracción de ajo preparada de igual forma que el pelo de choclo, registramos mediante transductores adecuados PAM y PD en un Grass 79B, FC y EGG en un inscriptor Harvard 480 después de la administración e.v. de 3 a 25 mg/kg de extracto seco. Se produjo un descenso de la PAM y de la PD que varió entre 5.5 a 22.5% mientras la FC descendía entre 3.1 y 10.7% de forma dosis-dependiente. El dializado de ajo apareció con menor potencia pero con efectos hemodinámicos tan significativos como los producidos por la fracción de pelo de choclo. El bloqueio adrenérgico  $\alpha_1$ , con prazosina (0.5 mg/kg)  $\times 2$ , con yohimbina (0.5 mg/kg) antagonizó parcialmente el efecto hipotensor y no modificó la bradicardia inducida por el dializado de ajo. Los resultados indican gran similitud en los efectos cardiovasculares de ambas fracciones activas de estos vegetales.

Financiado por Proyecto: Fondecyt 89-524 y Dirección de Investigación 20-33-51 de la Universidad de Concepción.

5

EFFECTO DE DIETAS CON ELEVADO CONTENIDO DE ACIDOS GRASOS POLINSATURADOS (AGPI) SOBRE LA FUNCION INOTROPA Y CRO- NOTROPA EN RATAS. (Effect of highly PUFA-containing diets on the inotropic and chronotropic function in rats). Villalobos, D., Rojas, M.S., Muñoz, E., Ladrón de Guevara, R. y Acuña, P. Escuela de Química y Farmacia y Departamento de Fisiología Normal y Patológica, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. (Patrocinio: M. Soler).

Se evaluó el efecto de dietas formuladas con aceites de origen vegetal sobre la función cardíaca en condiciones basales y en presencia de agonistas alfa- y beta-adrenérgicos. Ratas macho Sprague-Dawley recibieron durante 30 días dietas que contenían 5% y 17% de aceite de maíz y 17% de aceite de semilla de rosa mosqueta. Se registraron las respuestas inótropa y cronótropa en aurícula izquierda y derecha respectivamente, y se construyeron las curvas dosis-respuesta a fenilefrina e isoproterenol en ausencia y presencia de bloqueadores adrenérgicos.

Tanto para fenilefrina como para isoproterenol se observó un comportamiento semejante en los tres grupos de ratas. La adición de propranolol al medio produjo una disminución del Emax a fenilefrina para tensión y frecuencia en los tres grupos experimentales. En cambio, las respuestas a isoproterenol no se vieron afectadas en presencia de prazosin.

Los resultados indican que dietas con un alto contenido de AGPI no alteran significativamente la función cardíaca en ratas en el modelo experimental ensayado.

Proyecto Fondecyt Nº 2025-87

7

LA OVARECTOMIA Y LA REPOSICION DE ESTRADIOL MODIFICAN LOS EFECTOS DE SULPIRIDE Y HALOPERIDOL SOBRE LA ADQUISICION DE RESPUESTAS CONDICIONADAS EN RATAS. (Ovariectomy and estradiol replacement modify the effects of sulpiride and haloperidol on the acquisition of conditioned responses in rats). Díaz-Veliz, G. y Baeza, R. Depto. Preclínicas, División Oriente, Fac. Medicina, Universidad de Chile.

El presente trabajo tiene por objeto verificar los efectos de sulpiride y haloperidol sobre la adquisición de una respuesta condicionada de evitación (RC) en ratas ovariectomizadas con y sin reposición de estradiol.

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley hembras (aprox 200 gr.), las cuales fueron ovariectomizadas bajo anestesia etérea. 14 ds. después fueron tratadas con estradiol (E), 2 ug/rata. 48 horas después, cada animal fue sometido a la sesión de adquisición en la cual recibió 50 ensayos. 30 minutos antes, los animales fueron inyectados con sulpiride (10-50 mg/kg) o haloperidol (20-40 ug/kg) o salina.

Las dosis altas de antagonistas DA inhiben la adquisición de RC en las ratas oves. La reposición de E inhibió marcadamente la conducta en los controles y la disminución parcialmente en los tratados con SUL 10 mg/kg; además, potenció el efecto inhibitorio de SUL 50 mg/kg, sin modificar los efectos de ambas dosis de HAL. Se postula una acción de E sobre receptores DA, particularmente tipo D2.

Proyectos FONDECYT 1084/89 y DTI B-2707.

6

EFFECTOS DE SULPIRIDE Y HALOPERIDOL SOBRE LAS RESPUESTAS MOTORAS DE RATAS OVARECTOMIZADAS Y CON REPOSICION DE ESTRADIOL. (Effects of sulpiride and haloperidol on the motor responses of ovariectomized rats with estradiol replacement). Mora, S. y Benavente, E. Depto. Preclínicas, División Oriente. Fac. Medicina, Universidad de Chile.

Este estudio se efectuó con el objeto de determinar la influencia de estradiol sobre los efectos motores de antagonistas dopaminérgicos (DA).

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley hembras (aprox 200 gr.), las cuales fueron ovariectomizadas bajo anestesia etérea. 14 ds. después fueron tratadas con estradiol (E), 2 ug/rata. 48 horas después, cada animal fue sometido al registro de actividad motora en un monitor Lafayette. El período de observación fue de 30 minutos, registrándose: motilidad global, levantadas, sacudidas de cabeza y grooming". 30 minutos antes del ensayo, los animales fueron inyectados con sulpiride (10-50 mg/kg) o haloperidol (20-40 ug/kg) o salina.

Los antagonistas DA estimularon motilidad, levantadas y sac. de cabeza en controles oves. La reposición de E estimuló levantadas y sac. de cabeza y potenció los efectos de la dosis baja de SUL, sin afectar los de HAL. Grooming fue inhibido por ambas drogas en los controles, sin que este efecto fuera modificado por E. Esta hormona es capaz de modificar respuestas motoras de las oves y las inducidas por dosis bajas de SUL, lo que lleva a postular acciones sobre receptores DA tipo D2.

Proyectos FONDECYT 1084/89 y DTI B-2707.

8

INDUCCION DE DEPENDENCIA FISICA POR LA ADMINISTRACION CRONICA DE ANALOGOS DE ADENOSINA (Physical dependence induced by chronic administration of adenosine analogs). Germany, A. Depto. de Ciencias Fisiológicas, Fac. Cs. Biológicas y de Rec. Naturales, Universidad de Concepción.

Se reconoce que adenosina y sus análogos manifiestan efectos analgésicos, anticonvulsivantes, relajantes musculares y que producen además sedación. En el ratón la acción sedante se evidencia por una disminución de su actividad espontánea y por una menor respuesta a ciertos estímulos externos.

Muchas de las teorías y modelos experimentales propuestos para el estudio de dependencia física postulan alguna forma de contraadaptación en el tejido nervioso a las acciones depresoras de los fármacos. En este trabajo se ha estudiado la posibilidad de inducir un síndrome de abstinencia en el ratón al suprimir la administración crónica de los análogos de adenosina L-fenilisopropil-adenosina (L-PIA) y N-etilcarboxamida adenosina (NECA). Estos fármacos se inyectaron diariamente 3 ó 4 veces en dosis de 0.16 mg/kg durante 8 y 14 días. Al término del tratamiento se observó la conducta de cada ratón a diferentes intervalos de tiempo, durante 48 h.

La supresión de este tratamiento crónico produjo una serie de signos similares a los descritos en la abstinencia de barbitúricos. Estos resultados apoyan el rol de adenosina en la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central (S.N.C.), sugiriendo que después de una inhibición sostenida de la neurotransmisión química se aumentan las respuestas adaptativas en forma similar a las evocadas por fármacos depresores del S.N.C.

Proyectos: FONDECYT 699-89 y Dirección de Investigación Universidad de Concepción 20.33.52.